



# Vérnyomás variabilitás, mint kardiovaszkuláris rizikótényező és ennek hatása a célszerv károsodásra idős betegeknél

Magdás Annamária<sup>1</sup>, Belényi Boglárka<sup>2</sup>, Incze Sándor<sup>1</sup>

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, <sup>1</sup>4. sz. Belgyógyászati Klinika, Marosvásárhely, <sup>2</sup>o.h.

## Efectul variabilității tensiunii arteriale, ca factor de risc cardiovascular asupra leziunii de organ țintă la vârstnici

**Introducere:** Prevalența hipertensiunii arteriale (HTA) crește proporțional cu vârsta. La vârstnici HTA se caracterizează prin variabilitate, a cărei semnificație clinică nu este pe deplin elucidată. Scopul lucrării este de a evalua profilul circadian tensional la vârstnici prin intermediul noilor parametrii, și cuantificarea relației acesteia cu afectarea de organ țintă. **Material și metodă:** 63 de pacienți au fost incluși în studiu, 36 cu vârsta peste 60 de ani (13 bărbați, 23 femei, vârsta medie  $71,13 \pm 7,8$  ani), 27 cu vârsta sub 60 de ani (14 bărbați, 13 femei, vârsta medie  $49,5 \pm 8,4$  ani). După monitorizarea ambulatorie a TA pe 24 de ore, am comparat valorile TA medii între cele două grupe, precum și presiunea pulsului, ca marker al rigidității vasculare, și indicele de masă ventriculară stângă (IMVS), cuantificată prin ecocardiografie bidimensională. Am calculat variabilitatea TA diurne, nocturne și pe 24 de ore, folosind formula variabilității reale medii –average real variability (ARV). Am evaluat relația dintre variabilitatea TA și presiunea pulsului, respectiv dintre hipertrofia ventriculară stângă, în ambele grupe. **Rezultate:** La vârstnici IMVS a fost semnificativ mai mare față de tineri,  $124,5 \pm 26,9$  g/m<sup>2</sup> respectiv  $109,7 \pm 36$  g/m<sup>2</sup> ( $p=0.05$ ). S-a observat o corelație pozitivă între variabilitatea TA diurnă, nocturnă, pe 24 de ore și IMVS ( $p=0.0002$ ), respectiv între presiunea pulsului ( $p=0.02$ ) la vârstnici. La pacienții mai tineri nu s-a observat corelație între variabilitate și IMVS, respectiv PP. **Concluzii:** La vârstnici oscilațiile TA favorizează apariția de leziuni de organe țintă. Variabilitatea este un factor de risc cardiovascular independent, de aceea tratamentul antihipertensiv trebuie să vizeze și reducerea acesteia.

**Cuvinte cheie:** hipertensiunea arterială, variabilitate, leziune de organ țintă

## The effect of blood pressure variability as a cardiovascular risk factor on target organ damage in elderly

**Introduction:** The prevalence of hypertension increases with age. Hypertension in the elderly population is characterized by high variability, but its clinical significance is not yet fully understood. Our goal was to assess circadian blood pressure variability (BPV) in elderly patients with new parameters and to determine its relationship to target organ damage. **Material and methods:** 63 hypertensive patients were included in the study, 36 elderly, aged over 60 years (13 male, 23 female, age  $71,13 \pm 7,8$  years) and 27 (14 male, 13 female, age  $49,5 \pm 8,4$  years) patients younger than 60 years. After 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), awake, asleep and 24 hour blood pressure values, pulse pressure (PP) -as an indicator of arterial stiffness and left ventricular mass index (LVMI) - quantified by 2D echocardiography were compared between the groups. Based on ABPM values, BPV was calculated using a new index, according to formula of read-to-read average real variability (ARV). We assessed the relationship between blood pressure variability and pulse pressure, and left ventricular mass index respectively in both groups. **Results:** LVMI was significantly higher in the elderly group,  $124.5 \pm 26.9$  g/m<sup>2</sup>, comparing to the younger group,  $109.7 \pm 36$  g/m<sup>2</sup> ( $p=0.05$ ). Statistically significant correlation was found in elderly between nighttime BPV and LVMI ( $p=0.0002$ ), and PP ( $p=0.02$ ). High 24-hour systolic blood pressure variability correlates with higher LVMI ( $p=0.01$ ), and higher PP ( $p=0.04$ ) in the elderly. **Conclusions:** Higher BPV in elderly promotes target organ damage. BPV is an independent cardiovascular risk factor. Antihypertensive therapy should focus also on reducing 24-hour BP variability.

**Keywords:** blood pressure, variability, target organ damage

Dr. Magdás Annamária

540103 Marosvásárhely - Târgu-Mureș

Gheorghe Marinescu utca 1

E-mail: annamaria.magdass@umftgm.ro

A magas vérnyomás a kardiovaszkuláris megbetegedések legfőbb kockázati tényezője. Prevalenciája az életkor előrehaladtával nő. Ismert az a tény, miszerint a vérnyomás rövid időn belül jelentősen változhat, az ingadozás mértéke a vérnyomás variabilitással jellemezhető. Egyes kutatók szerint nemcsak a magasabb vérnyomásértékek, hanem a magasabb vérnyomás variabilitás is kedvez a célszerv károsodás kialakulásának [5]. A vérnyomás rövidtávú változékonysága az egyedi mérések közötti variabilitást jelenti. A cirkadián variabilitás magasabb nappali és éjszakai alacsonyabb fázisra osztható, a kettő közti különbség jelentősen függ a baroreflex érzékenységtől. [3] Megemlítendő a vérnyomás szezonális ingadozása is, ami magasabb téli és alacsonyabb nyári értékeket mutat, melyben különböző szabályozási mechanizmusok mellett a hőmérséklet ingadozás is szerepet játszik.

Időseknél a magas vérnyomás sajátos klinikai formái is előfordulnak, mint az izolált szisztolés hipertónia, rejtett hipertónia, illetve fokozódik a vérnyomás variabilitás. Időseknél csökken a baroreflex szenzitivitás, minek következtében ingadozik a vérnyomás [2]. Dolgozatunk célja, megvizsgálni az összefüggést a vérnyomás variabilitás és a célszerv károsodás között, idős hipertóniás betegek és egy 60 év alatti kontrollcsoport között. Ugyanakkor, a variabilitás jellemzésére használt új képletet szeretnénk összehasonlítani a hagyományos paraméterekkel.

## Anyag és módszer

63 hipertóniás beteget vizsgáltunk, akik a Marosvásárhelyi IV-es számú Belgyógyászati Klinikára voltak beutalva 2012-2013 között. 36 (13 férfi, 23 nő) 60 év feletti, és 27 (14 férfi, 13 nő) 60 év alatti (kontrollcsoport) nem hatékonyan kezelt, hipertóniás pácienset vizsgáltunk. Beválasztási kritérium volt a 140/90 Hgmm feletti eseti vérnyomás. Szívritmuszavar, hemodinamikailag jelentős billentyűbetegség, NYHA III-IV-es stádiumú szívelégtelenség, éjszakai munkavégzés képezték a kizárási kritériumokat. Nyugalmi elektrokardiogrammot (EKG), valamint bidimenzionális echokardiográfiát végeztünk a bal kamra hipertrófia felmérésére. A bal kamra izomtömegindexet (BKTI) a Devereux képlet segítségével számoltuk ki. 122 g/m<sup>2</sup> feletti érték számított bal kamra hipertrófiának [1].

Ezt követően 24-órás ambuláns vérnyomás monitorizálásnak (ABPM-ambulatory blood pressure monitoring) vetettük alá a betegeket. A mérések nappal és éjszaka 15 percenként történtek egy Meditech-ABPM05

készülékkel. A nappali-, éjszakai- valamint 24 órás átlagvérnyomás értékeket rögzítette a készülék. Semmisnek nyilvánítottuk a vizsgálatot, amennyiben a programált mérések  $\geq 30\%$ -a hiányzott, illetve ha több mint két egymást követő órán át hiányoztak a mérések.

## Vérnyomás variabilitás

A vérnyomás variabilitás felmérésére az eddig ismert standard deviáció mellett, a 24 órás vérnyomásértékekből kiszámoltuk a variabilitást egy új, a matematikából kölcsönzött képlettel, ez a valós átlagvariabilitás - ARV (average real variability) [7]. Ez a paraméter kifejezi az ABPM által mért két egymást követő vérnyomásérték közti különbség abszolút értékeinek az átlagát, képlete az **1. ábrán** látható. Ugyanakkor az egyedi mérések közti különbséget mutatja.

$$ARV = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{N-1} |V Ny_{k+1} - V Ny_k|$$

**1. ábra.** Vérnyomás variabilitás képlete

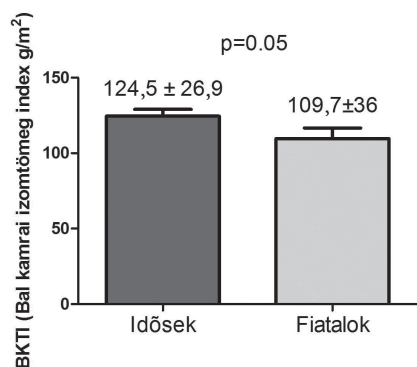
(N – adott beteg ABPM által mért vérnyomás méréseinek száma, k - értéke 1-től N-ig, V Ny- vérnyomás)

A napszakos variabilitást, vagyis a dipper-vérnyomás profilt a nappali-éjszakai időindexel vizsgáltuk. Dipper profilról  $\geq 10\%$ -os időindex esetén, míg non-dipperről  $< 10\%$ -os időindex esetén beszélünk.

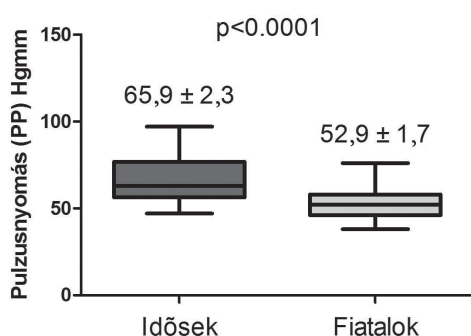
Ezt követően MS Excel táblázatba rendeztük az adatokat, és a Graph Pad Prism 5.0 segítségével dolgoztuk fel őket. Az átlagértékeket t-teszt segítségével hasonlítottuk össze. A korrelációt Pearson-tesztel vizsgáltuk. Statisztikailag szignifikáns különbséget p érték  $\leq 0,05$  esetén vettünk figyelembe, 95%-os konfidencia intervallum mellett.

## Eredmények

A bal kamrai izomtömeg index statisztikailag szignifikánsan nagyobb volt az idős csoportjában  $124,5 \pm 26,9$  g/m<sup>2</sup>, mint a kontrollcsoportban  $109,7 \pm 36$  g/m<sup>2</sup> (p=0.05) (**2. ábra**).



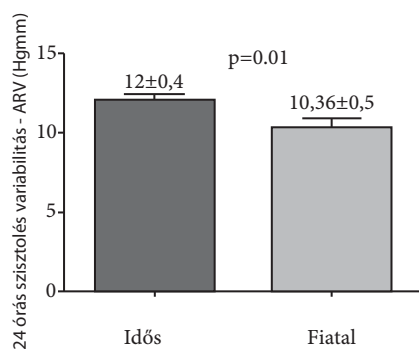
2. ábra. Bal kamrai izomtömeg index a 2 csoportban



3. ábra. Pulzusnyomás különbség a két csoport között

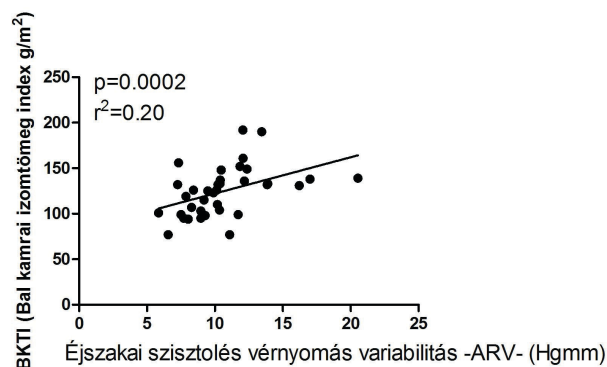
A pulzusnyomás is szignifikánsan magasabb volt az idősek csoportjában,  $65,9 \pm 2,3$  Hgmm, szemben a fiatalabb korosztállyal, ahol  $52,9 \pm 1,7$  Hgmm volt ( $p < 0.0001$ ) (3. ábra).

A nappali szisztolés vérnyomás  $141,9 \pm 2,5$  Hgmm volt a 60 év felettiekénél, illetve  $139,7 \pm 2,4$  Hgmm a fiatal korosztálynál ( $p = 0.8$ ). Az éjszakai valamint 24 órás szisztolés átlagvérnyomás között sem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget ( $p > 0.05$ ). Az idősek csoportban 8 dipper beteg volt, 28 non-dipper, míg fiataloknál szintén csupán 8 személy volt dipper.

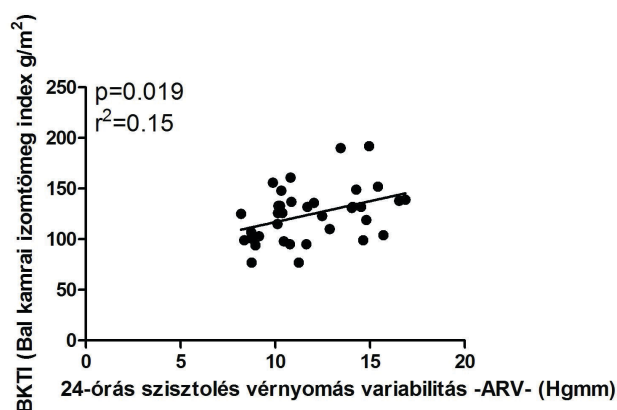


4. ábra. 24 órás szisztolés variabilitás a két csoportban

A 60 év feletti betegek esetében magasabb 24 órás szisztolés variabilitást találtunk ( $p = 0.01$ ), szemben a fiatalabb korosztállyal (4. ábra).



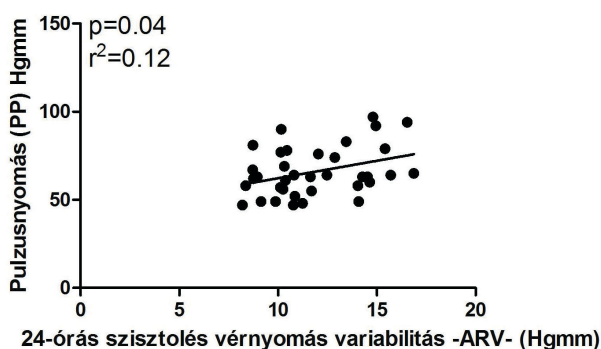
5. ábra. Bal kamrai izomtömeg index és éjszakai variabilitás közötti korreláció időseknél



6. ábra. Bal kamrai izomtömeg index és 24 órás vérnyomás variabilitás közötti összefüggés

A nappali variabilitásban nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között ( $p > 0.05$ ). Az éjszakai szisztolés variabilitás enyhén magasabb volt a 60 év alattiaknál,  $11,2 \pm 0,6$  Hgmm, illetve  $10,58 \pm 0,5$  Hgmm az időseknél, viszont a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns ( $p > 0.05$ ).

Időseknél a magasabb nappali vérnyomás variabilitás és a bal kamrai izomtömeg index között nem találtunk szignifikáns összefüggést ( $p = 0.052$ ), viszont a magasabb éjszakai vérnyomás variabilitás – ARV-vel meghatározva, magasabb bal kamrai izomtömeg indexel társult ( $r^2 = 0.20$ ,  $p = 0.0002$ ) (5. ábra).



7. ábra. Pulzusnyomás és 24 órás vérnyomás variabilitás közötti korreláció időseknél

Ugyanakkor, pozitív korrelációt észleltünk a magasabb BKTI és a 24 órás vérnyomás variabilitás esetén is (6. ábra). Fiataloknál nem észleltünk statisztikailag szignifikáns korrelációt magas BKTI és a nappali ( $p=0.07$ ), éjszakai ( $p=0.13$ ), valamint a 24 órás vérnyomás variabilitás között ( $p=0.06$ ), ARV-vel meghatározva.

Időseknél a magasabb pulzusnyomás, magasabb nappali ( $p=0.01$ ), éjszakai ( $p=0.02$ ) valamint 24 órás vérnyomás variabilitással függ össze ( $r^2=0.12$ ,  $p=0.04$ ) (7. ábra).

Figyelembe véve a 24 órás szisztolés vérnyomás standard deviációját, mint a vérnyomás variabilitás ismert paraméterét, időseknél nem találtunk statisztikailag szignifikáns összefüggést sem a bal kamrai izomtömeg indexel ( $p=0.77$ ,  $r^2=0.002$ ), sem pedig a pulzusnyomással ( $p=0.33$ ,  $r^2=0.02$ ). A 60 év alatti csoportban a 24 órás szisztolés SD és a bal kamra hipertrófia ( $p>0.05$ ,  $r^2=0.07$ ), illetve pulzusnyomás között sem találtunk szignifikáns összefüggést ( $p>0.05$ ,  $r^2=0.04$ ).

## Megbeszélés

A valós átlagvariabilitás (ARV) két egymást követő vérnyomásérték közti különbség abszolút értékeinek az átlagát mutatja, mértékegysége a Hgmm. Tanulmányunk alátámasztja az irodalmi adatokat, miszerint ellentétben a standard deviációval, amely az adatok szórását jelzi egy központi érték körül, a valós átlagvariabilitás megbízhatóbb felmérési módja a vérnyomás értékek változékonyságának, melyet kevésbé befolyásol a 24 órás ambuláns vérnyomás monitorozás viszonylag alacsony mérési száma (óránkénti négy mérés) [6]. Menaa és munkatársai vizsgálták az összefüggést a vérnyomás variabilitás valamint a kardiovaszkuláris események között, használva mind a

standard deviációt, mind pedig az ARV-t. Statisztikailag szignifikáns összefüggést találtak a magas variabilitás és a major kardiovaszkuláris események között, amennyiben ARV-t használtak a vérnyomás variabilitás meghatározására [7]. Hansen és munkatársai szerint a valós átlagvariabilitás nagyobb erővel bír a kardiovaszkuláris események előrejelzésében, mint a standard deviáció [4].

Időseknél a magas valós átlagvariabilitás szoros összefüggést mutat a bal kamra hipertrófiával, valamint az érfalmerevséggel, melyek a magas vérnyomás okozta célszerv károsodások. Idős és fiatalabb korosztály vérnyomásértékei, valamint a dipper vérnyomásprofil nem különböztek szignifikánsan, viszont időseknél magasabb 24 órás variabilitást észleltünk, amit figyelembe kell venni a gyógyszeres kezelés megválasztásában. Mindkét csoportban magas pulzusnyomást észleltünk, viszont csak az idősebb csoport esetén társult ez magas variabilitással is. Amennyiben a 24 órás szisztolés érték standard deviációját tekintettük a vérnyomás variabilitás paraméterének, egyik csoportban sem találtunk összefüggést a variabilitás és célszervkárosodás között. Több tanulmány bizonyítja a tényt, miszerint az ARV jobb előrejelzője a kardiovaszkuláris eseményeknek, mint a 24 órás szisztolés SD, mivel különböző vérnyomásprofilú egyének rendelkezhetnek hasonló SD-val, de különböző lehet a valós átlagvariabilitás értékük.

## Következtetések

A 24 órás ambuláns vérnyomás monitorozás lehetővé teszi az egyedi mérések variabilitásának felmérését. Időskorban a magas vérnyomás variabilitása szoros összefüggést mutat a célszervkárosodás mértékével. Ezért nem elég csak a vérnyomásértékek normálértéken tartása, de a gyógyszeres kezelés megválasztása a vérnyomás variabilitásának csökkentésére is kell irányuljon. A valós átlagvariabilitás megbízhatóbb jelzője a vérnyomás ingadozásának, szemben a standard deviációval, viszont ezen paraméter beiktatása a mindennapi gyakorlatba illetve referencia értékének meghatározása további kutatásokat igényel.

## Irodalom

1. Devereux R.B., Lang R.M. et al. Recommendations for chamber quantification. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005, 18:1454-7.
2. Eto M. et al. Impact of blood pressure variability on CV events in elderly patients with hypertension, *Hypertens Res* Vol 28, 1:1-7.
3. Farsang Cs. - A hypertonia kézikönyve, Medintel kiadó, 2010, Budapest, 3.kiadás, 150-151.
4. Hansen T.W. et al, for the International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension*, 2010, 55: 1049–1057.
5. Mancia G. et al. Mechanism and clinical implications of blood pressure variability. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2000, 35 (Suppl. 4): 15-29.
6. Magdás A., Podoleanu C., Fehérvári L. et al. –Methods for assessing short-term blood pressure variability based on 24-hour blood pressure monitoring- *Medicină Internă*, 2013, 5:21-27.
7. Mena L., Pintos S. et al. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *Journal of Hypertension* 2005, 23:3-505.