

Μακροπρόθεσμος κίνδυνος θνητότητας σε ασθενείς με επιλεκτική και συνδυασμένη υπέρταση

Giuseppe Mancia, Rita Facchetti, Michele Bombelli, Guido Grassi, Roberto Segà

Hypertension 2006; 47:846-853

Απόδοση στα ελληνικά: ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΖΕΡΒΟΥΔΑΚΗ
Καρδιολόγος



Η ευρεία εφαρμογή της 24ωρης καταγραφής (Holter ΑΠ) και της συστηματικής μέτρησης της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι, στο πλαίσιο του διαγνωστικού ελέγχου της υπέρτασης, επέτρεψε την αναγνώριση δύο ιδιαίτερων κλινικών μορφών αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ): της υπέρτασης της «λευκής μπλούζας» ή μεμονωμένης υπέρτασης του ιατρείου και της «καλυμμένης» υπέρτασης. Στην υπέρταση της «λευκής μπλούζας» διαπιστώνονται αυξημένες τιμές ΑΠ στο ιατρείο (συστολική ΑΠ >140mmHg ή διαστολική ΑΠ >90mmHg), ενώ οι τιμές των μετρήσεων της ΑΠ στο σπίτι ή στην 24ωρη καταγραφή είναι στα φυσιολογικά όρια. Στην «καλυμμένη» ΑΥ οι μετρήσεις της ΑΠ στο ιατρείο είναι φυσιολογικές ενώ οι τιμές που διαπιστώνονται στο σπίτι ή στην 24ωρη καταγραφή είναι παθολογικές. Η κλινική σημασία των δύο μορφών της ΑΥ δεν είναι ακόμη σαφώς καθορισμένη. Τα άτομα που εμφανίζουν υπέρταση της «λευκής μπλούζας» θεωρείται ότι έχουν μεγαλύτερο ή όψιμο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με τα νορμοτασικά άτομα, αν και οι υπάρχουσες κλινικές μελέτες δε δίνουν ομοιόμορφα αποτελέσματα. Επιπλέον, τα άτομα με «καλυμμένη» υπέρταση φαίνεται ότι εμφανίζουν μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο συγκριτικά με τους νορμοτασικούς και ίσως και με τα άτομα με μεμονωμένη υπέρταση ιατρείου.

Στην ιταλική μελέτη PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni), ένα σχετικά μεγάλο δείγμα πληθυσμού από μια ιταλική πόλη μελετήθηκε με σκοπό να καθοριστούν τα φυσιολογικά όρια της ΑΠ κατά την 24ωρη παρακολούθηση και την παρακολούθηση της ΑΠ στο σπίτι. Η στρατολόγηση των συμμετεχόντων έγινε κατά την περίοδο 1990-1993 και η παρακολούθηση διήρκεσε από την ημέρα της εισόδου στη μελέτη μέχρι τον Οκτώβριο του 2004. Τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονη μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο, στο σπίτι και σε 24ωρη καταγραφή, ενώ κατά την περίοδο της παρακολούθησης καταγράφηκαν όλοι οι θάνατοι καρδιαγγειακής και μη αιτιολογίας.

Με βάση τα στοιχεία από τη μελέτη PAMELA εξετάστηκαν:

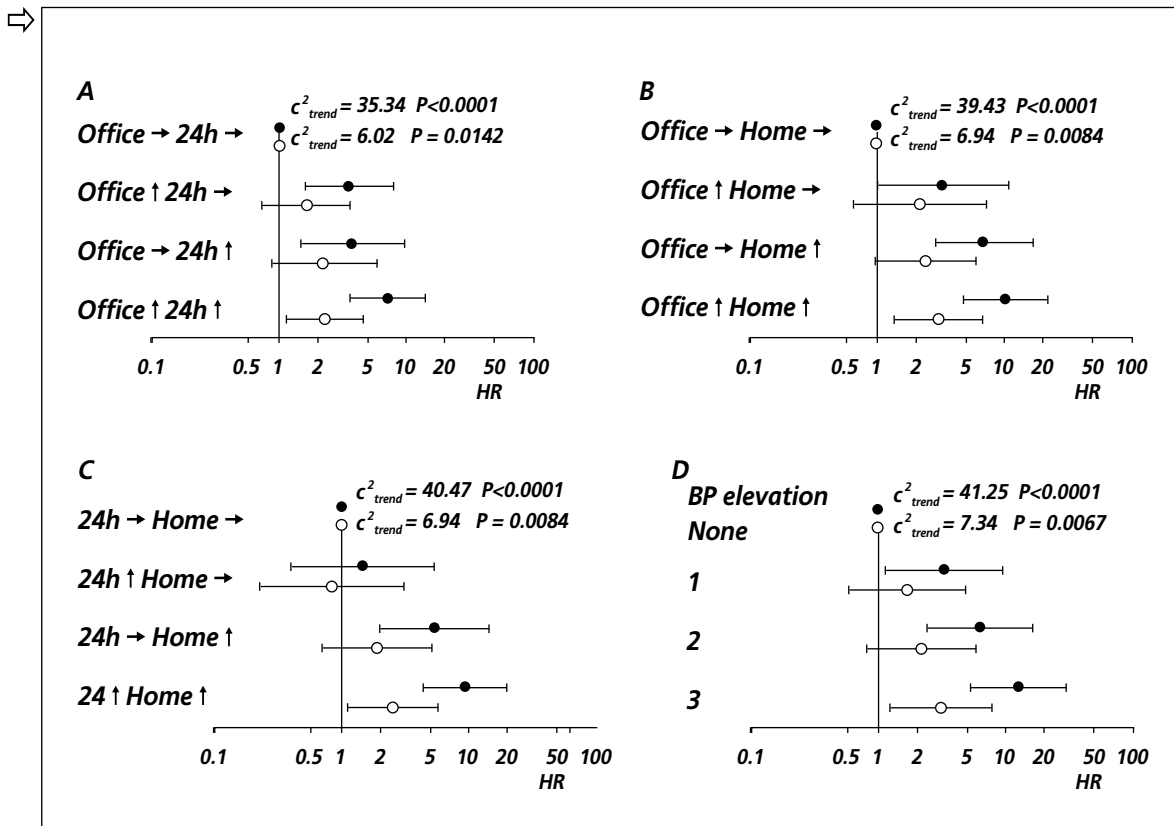
- η προγνωστική σημασία της υπέρτασης της «λευκής μπλούζας» και της «καλυμμένης» αρτηριακής υπέρτασης
- η προγνωστική σημασία της υπέρτασης της «λευκής μπλούζας» και της «καλυμμένης» αρτηριακής υπέρτασης όταν η διάγνωση βασίζεται στις μετρήσεις στο σπίτι έναντι της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ
- η πρόγνωση των ατόμων που εμφανίζουν διαφορές ανάμεσα στην 24ωρη καταγραφή και την παρακολούθηση της ΑΠ στο σπίτι και
- η πιθανότητα της προοδευτικής επιδείνωσης της πρόγνωσης των ατόμων με μεμονωμένη αύξηση της ΑΠ (ιατρείου, σπιτιού ή 24ωρης καταγραφής) και των ατόμων με συνδυασμένη αύξηση αυτής

(αύξηση των δύο ή και των τριών τύπων μετρήσεων της ΑΠ), ανεξάρτητα από το αν η ΑΥ διαγνώσθηκε εντός ή εκτός ιατρείου.

Πληθυσμός και παρακολούθηση

Στην παρούσα μελέτη αναλύθηκαν τα δεδομένα από 2.051 άτομα (ηλικίας από 25 έως 74 χρόνων), αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού της ιταλικής πόλης όπου έγινε η μελέτη. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη υποβλήθηκαν σε 3 τύπους μέτρησης της ΑΠ:

- μέτρηση στο ιατρείο: 3 σφυγμομετρικές μετρήσεις της ΑΠ το πρωί μιας εργάσιμης μέρας και επιπλέον 3 μετρήσεις μετά την απομάκρυνση του Holter για την 24ωρη καταγραφή της ΑΠ.
- 24ωρη καταγραφή της ΑΠ: η τοποθέτηση του Holter ΑΠ έγινε την ίδια μέρα με τη



Σχήμα 1. Εμφανίζονται τα Hazard Ratios (HR, με διαστήματα εμπιστοσύνης 95%) για καρδιαγγειακό θάνατο στα άτομα με ΑΥ «λευκής μπλούζας», «καλυμμένη» ΑΥ ή αύξηση της ΑΠ «εντός» και «εκτός» ιατρείου έναντι των ατόμων με φυσιολογική ΑΠ «εντός» και «εκτός» ιατρείου. Φαίνονται επίσης και τα HR για τα άτομα με αύξηση της ΑΠ σε μία, δύο ή και στους τρεις τύπους μετρήσεων της ΑΠ έναντι των ατόμων με φυσιολογικές τιμές και στους τρεις τύπους μετρήσεων (γράφημα D).

•: μη ομαλοποιημένα δεδομένα, ο: δεδομένα μετά από εξομάλυνση ως προς την ηλικία και το φύλο.

μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο.

- μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι: 2 μετρήσεις, 1 το πρωί και 1 το βράδυ, στο αντίθετο άκρο από αυτό που είχε τοποθετηθεί το Holter ΑΠ.

Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση και καταγράφηκε το ιατρικό ιστορικό. Οι μόνες εργαστηριακές εξετάσεις που πραγματοποιήθηκαν σε αυτή τη μελέτη ήταν η μέτρηση ολικών λιπιδίων και του σακχάρου αίματος.

Η μέση χρονική διάρκεια παρακολούθησης ήταν 148 μήνες και καταγράφησαν 233 θάνατοι από τους οποίους οι 69 ήταν καρδιαγγειακής αιτιολογίας.

Στατιστική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης

Μετά την ανάλυση των δεδομένων όλων των τύπων των μετρήσεων της ΑΠ, οι συμμετέχοντες της μελέτης διακρίθηκαν σε ομάδες. Με βάση τα αποτελέσματα των μετρήσεων στο ιατρείο και την 24ωρη καταγραφή δημιουργήθηκαν 4 ομάδες ατόμων:

- 1) άτομα με φυσιολογικές τιμές συστολικής και διαστολικής ΑΠ στο ιατρείο (<140/90 mmHg) και στην 24ωρη καταγραφή (<125/75 mmHg),
- 2) άτομα με υπέρταση της «λευκής μπλούζας», δηλαδή μεμονωμένη αύξηση της ΑΠ στο ιατρείο και φυσιολογική 24ωρη καταγραφή,

- 3) άτομα με «καλυμμένη» υπέρταση, δηλαδή φυσιολογικές τιμές στο ιατρείο και αυξημένες τιμές συστολικής ή διαστολικής ΑΠ και
- 4) άτομα με αυξημένες τιμές ΑΠ στο ιατρείο και στο Holter ΑΠ.

Με βάση τα αποτελέσματα των μετρήσεων στο ιατρείο και στο σπίτι διακρίθηκαν αντίστοιχα 4 ομάδες, με φυσιολογικά όρια της ΑΠ στο σπίτι <135 mmHg για τη συστολική ΑΠ και <83 mmHg για τη διαστολική ΑΠ.

Ομοίως, οι συμμετέχοντες διακρίθηκαν σε 4 ομάδες ανάλογα με τα αποτελέσματα των μετρήσεων στην 24ωρη καταγραφή και των μετρήσεων στο σπίτι.

Η στατιστική δοκιμασία χ^2 χρησιμοποιήθηκε για τη συγκριτική εκτίμηση του κινδύνου για ολική και καρδιαγγειακή θνητότητα:

- στα νορμοτασικά άτομα, στα άτομα με υπέρταση της «λευκής μπλούζας», στα άτομα με «καλυμμένη» υπέρταση και στην ομάδα με υπέρταση εντός και εκτός ιατρείου,
- στην ομάδα με φυσιολογικές τιμές ΑΠ εκτός ιατρείου, δηλαδή 24ωρη καταγραφή και μετρήσεις ιατρείου, στην ομάδα με μεμονωμένη αύξηση της ΑΠ στην 24ωρη καταγραφή, στην ομάδα με μεμονωμένη αύξηση της ΑΠ στο σπίτι και στην ομάδα με αύξηση των τιμών τόσο στην 24ωρη καταγραφή όσο και στις μετρήσεις στο

σπίτι και, τέλος,

- μεταξύ της ομάδας με φυσιολογικές τιμές ΑΠ και των ομάδων με αύξηση της μιας, των δύο ή και των τριών τύπων μετρήσεων της ΑΠ, ανεξάρτητα από τον τρόπο που αυτή διαπιστώθηκε.

Αποτελέσματα και Συζήτηση

Το πρώτο εύρημα της μελέτης αυτής είναι η προοδευτική αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ των νορμοτασικών ατόμων (φυσιολογικές τιμές ΑΠ εντός και εκτός ιατρείου), των ατόμων με υπέρταση της «λευκής μπλούζας», των ατόμων με «καλυμμένη» υπέρταση και της ομάδας με ΑΥ εντός και εκτός ιατρείου, ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο. Επιπλέον, η προοδευτική επιβάρυνση της πρόγνωσης για καρδιαγγειακό θάνατο μεταξύ της ομάδας των νορμοτασικών και της ομάδας των υπερτασικών παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από το εάν η εκτίμηση της φυσιολογικής ή αυξημένης ΑΠ έγινε με την 24ωρη καταγραφή ή με μετρήσεις στο σπίτι (μετρήσεις ιατρείου έναντι μετρήσεων 24ωρης καταγραφής και μετρήσεις ιατρείου έναντι μετρήσεων στο σπίτι). Η στατιστική σημαντικότητα διατηρήθηκε και μετά από ομαλοποίηση για τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα, ολική χοληστερόλη και σάκχαρο αίματος). Στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου για ολική θνητότητα παρατηρήθηκε μεταξύ

⇒ των ανωτέρω αναφερόμενων ομάδων, αλλά μόνο για τις μη ομαλοποιημένες, ως προς την ηλικία, το φύλο και τους παράγοντες κινδύνου, τιμές. Επομένως, φαίνεται ότι τα άτομα που εμφανίζουν υπέρταση της «λευκής μπλούζας» και η «καλυμμένη» υπέρταση χαρακτηρίζονται από ενδιάμεσο κίνδυνο για καρδιαγγειακή θνητότητα.

Η κλινική σημασία του ευρήματος αυτού στην καθημερινή κλινική πράξη έγκειται στην οδηγία για ιδιαίτερη μέριμνα όσον αφορά στη διακοπή ή μη της αντιυπερτασικής αγωγής σε άτομα με μεμονωμένη υπέρταση ιατρείου και για πλήρη διαγνωστικό έλεγχο με συλλογή πληροφοριών για την αρτηριακή πίεση «εκτός» ιατρείου (24ωρη καταγραφή, μετρήσεις στο σπίτι) στα άτομα με φυσιολογική ΑΠ ιατρείου.

Επιπλέον, στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι τα άτομα με μεμονωμένη αύξηση της ΑΠ στο σπίτι (παρόλο που αυτή έγινε με τρόπο ιδιαίτερα επιλεκτικό) εμφάνισαν αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, ομαλοποιημένη ως προς την ηλικία και το φύλο, συγκριτικά μεγαλύτερη από τα άτομα που εμφάνισαν μεμονωμένη αύξηση της ΑΠ στην 24ωρη καταγραφή. Το εύρημα αυτό υπογραμμίζει την προγνωστική σημασία των μετρήσεων της ΑΠ στο σπίτι, πιθανά ανάλογης σημασίας με την 24ωρη καταγραφή. Ωστόσο, οι δύο μέθοδοι δεν πρέπει να θεωρηθούν η μία υποκατάστατο της άλλης όσον αφορά στην προγνωστική πληροφορία που παρέχουν. Τα αποτελέσματα της μελέτης φαίνεται να υποστηρίζουν αυτή την άποψη, δεδομένου ότι η αύξηση μόνο μίας από τις δύο εκτός ιατρείου τύπου μετρήσεων της ΑΠ συνοδεύεται από αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου μικρότερη από αυτή που παρατηρήθηκε όταν και οι δύο εκτός ιατρείου μετρήσεις ήταν παθολογικές, δεδομένου ότι δίνουν συμπληρωματικές πληροφορίες. Έτσι, οι πληροφορίες από τις εκτός ιατρείου μετρήσεις της ΑΠ μαζί με τις συμβατικές μετρήσεις του ιατρείου ίσως αποτελούν μια πληρέστερη και ίσως ιδανική διαγνωστική προσέγγιση για τον καθορισμό της διάγνωσης και της πρόγνωσης στις δύο αυτές ιδιαίτερες κλινικές μορφές της ΑΥ.

Τέλος, η παρούσα μελέτη επιβεβαίωσε παλαιότερα ευρήματα δείχνοντας ότι τα άτομα με υπέρταση της «λευκής μπλούζας», τα άτομα με «καλυμμένη» υπέρταση και τα άτομα με ΑΥ «εντός» και «εκτός» ιατρείου εμφάνιζαν αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (BMI), αυξημένη ολική χοληστερόλη ορού και αυξημένο σάκχαρο αίματος συγκριτικά με τα νορμοτασικά

άτομα. Επιπλέον, η αύξηση των παραπάνω παραμέτρων ήταν προοδευτική μεταξύ των ατόμων με φυσιολογικές τιμές ιατρείου, 24ωρης καταγραφής και σπιτιού και των ατόμων με αύξηση της μιας, των δύο ή και των τριών τύπων μετρήσεων της ΑΠ. Η διαπίστωση αυτή υπογραμμίζει την «ποσοτική» σχέση μεταξύ των μεταβολικών διαταραχών και της ΑΠ, ανεξάρτητα με τον τρόπο που γίνεται η μέτρηση αυτής. Επίσης, ίσως υποδεικνύει ότι η προοδευτική αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ των νορμοτασικών ατόμων, ατόμων με υπέρταση της «λευκής μπλούζας», «καλυμμένη» υπέρταση, καθώς και μεταξύ των νορμοτασικών ατόμων και των ατόμων με αυξημένες τιμές ΑΠ (μετρημένης και με τους τρεις τύπους μετρήσεων της ΑΠ) έχει πιθανά πολυπαραγοντική φύση. Είναι δηλαδή πιθανό, οι παρατηρούμενες διαταραχές στο μεταβολισμό των λιπιδίων και του σακχάρου να συμβάλλουν, σε συνδυασμό με την ΑΥ, στην προοδευτική αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας. Ωστόσο, η αύξηση της ΑΠ αυτή καθαυτή φαίνεται ότι μπορεί να ερμηνεύσει την προοδευτική αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας, αφού ο κίνδυνος για καρδιαγγειακή θνητότητα στις παραπάνω ομάδες παραμένει στατιστικά σημαντικός μετά από ομαλοποίηση για τις μεταβολικές παραμέτρους.

Τα αποτελέσματα της μελέτης θα πρέπει να εκτιμηθούν λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς της μελέτης. Ο μικρός αριθμός καρδιαγγειακών θανάτων στο πληθυσμό αυξάνει τα όρια αξιοπιστίας στη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, ο καταγραφικός σχεδιασμός της μελέτης δεν επιτρέπει την εκτίμηση της επίδρασης άλλων παραμέτρων όπως η αντιυπερτασική θεραπεία, στην πρόγνωση των μελετώμενων ομάδων.

Βιβλιογραφία

1. Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-1053.
2. Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Blood pressure monitoring. Task force V: white-coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999; 4:333-341.
3. Mancia G, Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens* 1996; 14:1049-1052.
4. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Zampi I, Porcellati C. Variability between current definitions of "normal" ambulatory blood pressure. Implications in the assessment of white coat hypertension. *Hypertension* 1992; 20:555-562.
5. Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, Imai Y, Ohkubo T, Kario K. Short-and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension* 2005; 45:203-208.
6. Celis H, Staessen JA, Thijs L, Buntinx F, De Buyzere M, Den Hond E, Fagard RH, O'Brien ET for the Ambulatory Blood Pressure and Treatment of Hypertension Trial Investigators. Cardiovascular risk in white-coat and sustained hypertensive patients. *Blood Press* 2002; 11:352-356.

7. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. Prognostic significance of the white-coat effect. *Hypertension* 1997; 29:1218-1224.
8. Khattar RS, Swales JD, Banfield A, Dore C, Senior R, Lahiri A. Prediction of coronary and cerebrovascular morbidity and mortality by direct continuous ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100:1071-1076.
9. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005; 19:801-807.
10. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35:844-851.
11. Strandberg TE, Salomaa V. White coat effects, blood pressure and mortality in men: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2000; 21:1714-1718.
12. Gustavsen PH, Hoegholm A, Bang LE, Kristensen KS. White-coat hypertension is a cardiovascular risk factor: a 10-year follow-up study. *J Hum Hypertens* 2003; 17:811-817.
13. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:508-515.
14. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, Valagussa F, Bombelli M, Giannattasio C, Zanchetti A, Mancia G. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: data from the general population (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001; 104:1385-1392.
15. Liu JE, Roman MJ, Pini R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med* 1999; 131:564-572.
16. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen JA. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005; 45:493-498.
17. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003; 107:1297-1302.
18. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion JM. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291:1342-1349.
19. Sega R, Cesana G, Milesi C, Grassi G, Zanchetti A, Mancia G. Ambulatory and home blood pressure normality in the elderly data from the PAMELA population. *Hypertension* 1997; 30:1-6.
20. Groppelli A, Omboni S, Parati G, Mancia G. Evaluation of non-invasive blood pressure monitoring devices Spacelabs 90202 and 90207 versus resting and ambulatory 24 hour intraarterial blood pressure. *Hypertension* 1992; 20:227-232.
21. O'Brien E, Asmar R, Beilin I, Imai Y, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005; 23:697-701.
22. Weber MA, Neutel JM, Smith DH, Graettinger WF. Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Circulation* 1994; 90:2291-2298.
23. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood pressure, cholesterol and stroke in eastern Asia. *Lancet* 1998; 352:1801-1807.
24. Lewington S, MacMahon S. Blood pressure, cholesterol and common causes of death: a review. Prospective studies collaboration. *Am J Hypertens* 1999; 12:965-985.
25. Stamler J, Davignus ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular and all-cause mortality and longevity. *JAMA* 2000; 284:311-318.
26. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Friz HP, Grassi G, Giannattasio C, Sega R. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension* 2005; 45:1072-1077.