

השתנות לחץ דם בביקורים עוקבים:

- קשר ארוך טווח עם תחלואה ותמותה בחולים סוכרתיים, חולים כליליים ועובדים בריאים.
- אורי גולדבורט
- כנס 60 של האיגוד הקרדיולוגי בישראל,
- ירושלים 2013



Originally...

- Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens*. 1993;11:1133–1137.
- “The first longitudinal evidence that the cardiovascular complications of hypertension may depend on the degree of 24-h blood pressure variability.

visit-to-visit variability

- “Data on visit-to-visit variability in blood pressure have been derived primarily from select populations, mostly secondary analyses of randomized controlled trials including patients with or at high risk for vascular disease.”
- "Scarce data are available on the correlates and prognostic significance of higher visit-to-visit variability of blood pressure in the general population.”
- (Muntner P et al, Hypertension 2011;57:160-6)

Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension

- *Peter M Rothwell et al. Lancet 2010; 375: 895–905*
- The risk of stroke in relation to visit-to-visit variability in blood pressure (expressed as standard deviation [SD]):
- In each of 6 TIA cohort, visit-to-visit variability in systolic blood pressure (SBP), over 24 months, was a strong predictor of subsequent stroke (eg, top-decile hazard ratio [HR] for SD(SBP) over seven visits in UK-TIA trial: 6.22, 95% CI 4.16–9.29, $p < 0.0001$), independent of mean SBP.

10 "השערות ניתנות לבדיקה"

- **Rothwell PM et al. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. Lancet 2010: 375: 938-48.**
- “Visit-to-visit variability in blood pressure will be associated with other measures of impaired control of blood pressure, such as postural instability or sympathetic over activity, which will also be subject to drug-class effects”.
- “Increased variability and instability in blood pressure will be a risk factor for vascular dementia, **the incidence of which might therefore also be best reduced by drugs that reduce variability in blood pressure**”.

השערות (2)

- “Differences in within-individual variability in systolic blood pressure (SBP) will also account for results of other randomised trials of antihypertensive drugs, such as ALLHAT, in which effects on stroke risk were not accounted for by mean blood pressure”.
- “Patients already on treatment for hypertension who have variable SBP despite good compliance and good control of mean SBP will benefit from the addition of a drug that will reduce variability”

השערות (3)

- “That statins reduce variability in blood pressure will account for some of their benefit in stroke prevention, and could lead to synergism with calcium-channel blockers and other drugs that reduce variability”

visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994.

- **Muntner P et al. Hypertension 2011** Feb;57(2):160-6
- Three consecutive blood pressure readings were taken during 3 separate study visits from 1988 to 1994.
- Correlates of increased visit-to-visit variability in blood pressure and the relationship between variability and all-cause mortality were examined using data on US adults ≥ 20 years of age from the Third National Health and Nutrition Examination Survey ($n = 956$).
- Mortality was assessed through December 31, 2006 (median follow-up = 14 years; $n = 240$ deaths). The mean of the standard deviation for systolic blood pressure across visits was 7.7 mm Hg.

visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994 - increased risk associated with SBP variability

- Multivariable analysis adjusted for age, gender, history of myocardial infarction, mean systolic blood pressure and pulse pressure, and medication use.
- Older age, female gender, history of MI, elevated mean BP and PP and the use of angiotensin converting enzyme inhibitors were associated with mortality.
- The hazard ratios for **all-cause mortality** associated with a standard deviation of systolic blood pressure of 4.80 to 8.34 mm Hg and ≥ 8.35 mm Hg, versus <4.80 mm Hg, were:
 - **1.57** (95% CI, 1.07 to 2.18) and
 - **1.50** (95% CI, 1.03 to 2.18), respectively

Visit-to-visit variability for **diastolic** blood pressure was NOT associated with mortality.

נעבור לנתונים שלנו...

- מתבססים על עידן (לפני 50 שנה), בו איתור יתר לחץ דם היה חלקי מאוד, טיפול בו חיוור וההתמדה בטיפול- ירודה.
- מדובר על קבוצה בגיל 40 ומעלה, בקרבה אחוז המטופלים נגד יתר לחץ דם בתום בדיקות ה"בסיס" היה 3.8 אחוזים...

מחקר על מחלות לב ודרכי מניעתן בישראל, בדיקות 1963-1968

- **10,059** גברים עובדי מדינה קבועים, גילאי 40 עד פרישה, 86% עולים ותיקים וחדשים, **גיל ממוצע 49.2**. (כל השורדים היום בני 90 ומעלה).
- מעקב היארעות מחלת לב, מחלת עורקים היקפיים וסוכרת עד 1968, סרטן עד 2011.
- **דמנציה** (שכיחות בשורדים בלבד) ב-1999/2000.
- בשיתוף עם מכון מחקר "כללית": מחקר על בסיס מידע על אשפוזים, תרופות, מדד תחלואה כולל (צ'רלסון) - בקרב שורדי ה-75 אחוז שהיו חברי "כללית" - מאז שנת 2000 בקירוב, מתנהל כיום.

חמישוני לחץ דם בשנת 1963 :

• סיסטולי:

• 80-118

• 120-128

• 130-136

• 137-148

• 150>

• דיאסטולי:

• 78<

• 78-80

• 81-85

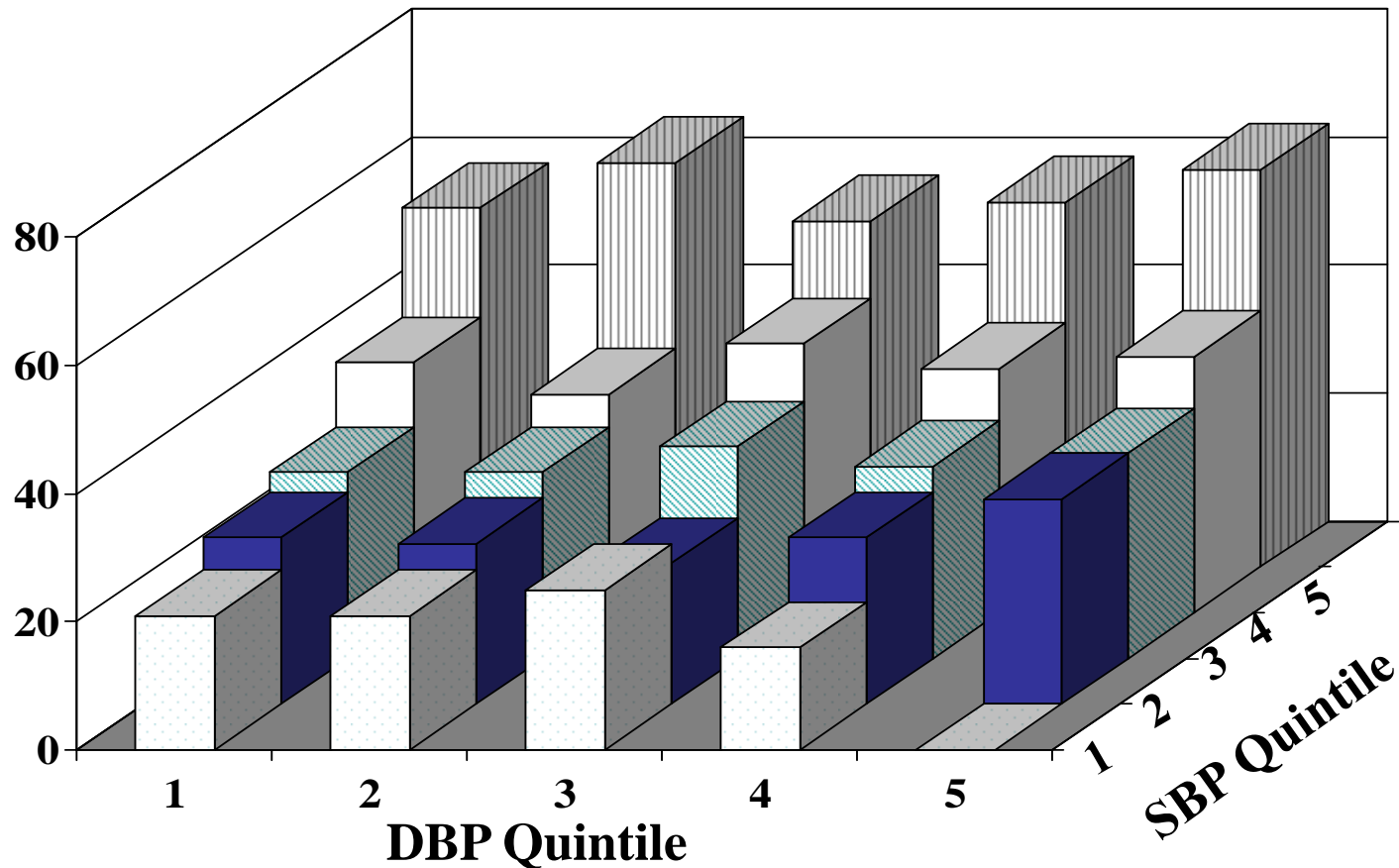
• 86-90

• 90<

רק לתזכורת

- מה היה הקשר בין בדיקת לחץ דם "מקרית-חד פעמית" בסוף, בדיקת רופא בשנת 1963 ובין פטירות במהלך 23 שנה?

ALL-CAUSE MORTALITY, 1963-1986 (Percent)



(Number in parenthesis based on 3 deaths in 4 men)

Variability of Blood pressure (SD 1963/5/8 of SBP) assessed by:

- Standard deviation of BP measurements taken at the end of the physical examinations performed in the Israeli ischemic Heart Disease Project (IIHD) in 1963, 1965 and 1968.
- Of the 10,059 participants, **9398 men had all three examinations performed and blood pressure recorded.**

SD of SBP by age group

• Age group	Men	Mean SD(SBP)
• 40-44	3151	12.7±8.3
• 45-49	2013	13.4±8.4
• 50-54	2037	14.8±10.1
• 55-59	1371	15.7±10.2
• <u>60+</u>	826	17.4±10.6
• <u>Total</u>	9398	14.1±9.4

Systolic and Diastolic pressures in quintiles of SD of SBP

<u>Quintile</u>	<u>SD(SBP)</u> <u>range, mm</u>	<u>N</u>	<u>Age</u> <u>(yrs)</u>	<u>M e a n</u>	
				<u>SBP</u>	<u>DBP</u>
I	<7.1	1805	47.8	130	82
II	7.1-10.1	1841	48.4	131	82
III	10.1-14.2	1861	48.9	133	83
IV	14.2- 20.4	2034	49.5	135	84
V	>20.4	1857	51.0	144	88

Systolic and diastolic pressures in quintiles of SD of SBP

The variability of blood pressure across the three measurements **rose with age** and apparently reflected **elevated SBP** rather than DBP.

Note: only 3.8% of participants were under antihypertensive therapy by 1968.

**Excess risk of 18-yr mortality,
associated with increasing 1963-68
variability of SBP**

Quintile	Mortality (%)
I	24.9
II	26.8
III	29.8
IV	34.2
V	45.6

Excess risk of 18-yr mortality associated with increasing 1963-68 variability of SBP

- Quintile Mortality

Risk (age-adjusted) and 95% C.I.

- I **1.00**
- II **1.04** (0.91-1.18)
- III **1.10** (0.97-1.24)
- IV **1.22** (1.08-1.37)
- V **1.56** (1.39-1.75)
- M-H trend test, adjusted for exact age: risk increase **1.11** per quintile (95%CI, 1.08-1.14)

Adjusted risk of 18-yr all-cause mortality associated with 1963-68 variability of SBP

- Quintile Mortality Risk (age and SBP-adjusted)
1.00
- II **1.02** (0.90-1.16)
- III **1.06** (0.94-1.20)
- IV **1.26** (1.06-1.35)
- V **1.36** (1.21-1.53)
- M-H trend test, adjusted for exact age and SBP: risk increase **1.08** per quintile (95%CI, 1.05-1.12)

Multivariate analysis

- Proportional hazards model

A 15 mm increment of SD (SBP) was associated with 23-yr mortality hazard ratio: **1.28** (95%CI, 1.23-1.34) before and **1.17** (1.11-1.23) after standardizing for baseline SBP.

Further adjustment for established mortality risk factors (smoking, diabetes, serum lipids, socioeconomic status) **did not affect** the results.

בניגוד לתוצאות ממחקר NHANES

- התוצאות עם *שונות לחץ דם דיאסטולי*
דומות לתוצאות עם שונות לחץ דם סיסטולי.

***Cause specific* 18-yr mortality**

Cause specific 18-yr mortality relative risk (age-adjusted)

Quintile	Mortality	
	CHD (N=1098)	Stroke (N=363)
I	1.00	1.00
II	1.09 (0.86-1.39)	0.89 (0.58-1.36)
III	1.29 (1.03-1.63)	1.00 (0.66-1.50)
IV	1.49 (1.20-1.86)	1.29 (0.89-1.88)
V	1.93 (1.56-2.39)	2.15 (0.53-3.02)

Trend (per one quintile):

CHD- **1.18** (1.12-1.23) Stroke – **1.23** (1.14-1.33)

If we look at longer range (29 years, through 1997) risk:

• Quintile	Mortality	
	CHD (N=1774)	Stroke (N=667)
• I	1.00	1.00
• II	1.11 (0.93-1.33)	1.11 (0.83-1.48)
• III	1.30 (1.10-1.55)	1.23 (0.93-1.63)
• IV	1.60 (1.35-1.88)	1.49 (1.14-1.95)
• V	1.96 (1.67-2.31)	2.28 (1.76-2.95)

Trend (change per quintile)

CHD- **1.16** (1.12-1.20) Stroke – **1.19** (1.18-1.26)

מה הקשר בין שונות לחץ דם ותמותה בנבדקים שהיו חולים ב-CHD תוך כדי הבדיקות?

- Quintile **Mortality over 18 years** (387 died out of 778)
Risk
(age-adjusted) 95% C.I.
- I **1.00** -----
- II **1.17** (0.80-1.72)
- III **1.09** (0.75-1.78)
- IV **1.44** (1.03-2.02)
- V **1.48** (1.06-2.08)
- M-H trend test, adjusted for exact age: risk increase **1.11** per quintile (95%CI, 1.08-1.14)

Results in patients afflicted by CHD through 1968:

- Quintile **Mortality over 18 years** (387 died out of 778)
Risk
(age-adjusted) 95% C.I.
- I **1.00** -----
- II **1.17** (0.80-1.72)
- III **1.09** (0.75-1.78)
- IV **1.44** (1.03-2.02)
- V **1.48** (1.06-2.08)
- M-H trend test, adjusted for exact age: risk increase **1.11** per quintile (95%CI, 1.08-1.14)

Within age groups:

- Quintile **Mortality over 18 years** by SD (SBP) quintiles

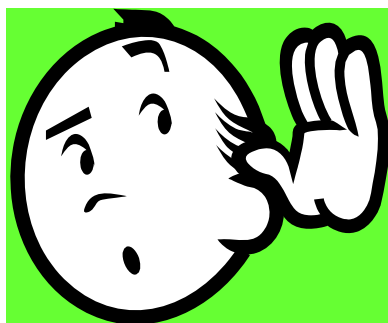
- Risk (age-specific)

AGE	<u>40-49</u>	<u>50-59</u>	<u>>60</u>
I	1.00 ----	1.00 ---	1.00 ----
II	1.00 (0.82-1.23)	1.15 (0.95-1.39)	0.89 (0.64-1.23)
III	1.12 (0.92-1.38)	1.16 (0.97-1.40)	0.99 (0.72-1.35)
IV	1.24 (1.02-1.50)	1.34 (1.12-1.60)	1.24 (0.93-1.65)
V	1.73 (1.42-2.11)	1.87 (1.58-2.22)	1.31 (0.99-1.73)

בקצרה

- שונות לחץ דם בין 3 ביקורים בטווח 5 שנים נבאה תמותה בגילים שונים, באנשים עם ובלי מחלת לב כלילית.
- הקשר אינו תולדת לחץ דם גבוה בבדיקה הראשונה.
- לא לגמרי ברור מה הוא משקף "מנגנונית". דיון לא כאן.

Thanks for listening



הקשר בנבדקים שהיו חולים ב-CHD תוך כדי הבדיקות (2)

- Quintile Mortality **OVER 37 YEARS** (705 died of 778)

SD (SBP)	Risk	95% C.I.
• I	1.00	-----
• II	0.93	(0.71-1.22)
• III	1.04	(0.81-1.33)
• IV	1.28	(1.01-1.61)
• V	1.30	(1.03-1.65)

- M-H trend test, adjusted for exact age: risk increase **1.13** per quintile (95%CI, 1.10-1.16)

שונות לחץ דם סיסטולי מקצרת חיים גם לאחר שנים רבות?

- כיוון ש-708 מ-778 חולי הלב בין 1963-68 נפטרו עד סוף 2005 נותחו התוצאות עם גיל בפטירה כמשתנה התלוי.
- עולה, ש-40 אחוז גבוהי-שונות לחץ דם סיסטולי ב-1963 (שני החמישונים העליונים) נפטרו בגילים נמוכים מהאחרים במהלך 37 השנה.

האם פרדוכס?

- הייתכן? כשמספר הפטירות כמעט מוכפל ואף יותר, חלפו כבר כמעט 40 שנות מעקב, 90 אחוז מחולי CHD ב-1963-68 כבר נפטרו – עדיין אותה שונות של לחץ דם סיסטולי משנות ה-60 מנבאת גיל פטירה?
- הסבר?

מחלות אחרות?

- Okada H et al: **Visit-to-Visit Blood Pressure Variability Is a Novel Risk Factor for the Development and Progression of Diabetic Nephropathy in Patients With Type 2 Diabetes.** [Diabetes Care.](#) 2013 Jan 22. [Epub ahead of print]
- The aim of this study was to investigate the relationship between visit-to-visit variability in SBP and change in urinary albumin excretion (UAE) or development of albuminuria in patients with type 2 diabetes.
- The coefficient of variation of SBP was associated with an increased hazard of development of albuminuria; hazard ratio was 1.14 (95% confidence interval 1.01-1.30)

מחלות אחרות אצלנו?

- לא מצאנו כל קשר עם פטירות מסרטן.
- לא מצאנו קשר עם שכיחות דמנציה ב-2000 השורדים האחרונים.
- 40% יותר שכיחות/היארעות של סוכרת (880 איש) בין 1963 ל-1968, אבל – משך הסוכרת עד 1963 לא ידוע; 40 אחוז מהמקרים בתחילה לא זוהו לפני המחקר; המדידה האחרונה (1968), לפחות, נעשתה אחר הופעת הסוכרת.

אז מה אומר מנצ'ה ?

(1101 מאמרים, לא מותיר אבן שאין לה הופכין)

- **Prognostic Value of Long-Term Blood Pressure Variability. The Evidence Is Growing.** Giuseppe Mancia. *Hypertension*. 2011;57:141-143
- “the study by Muntner et al provides additional evidence that long-term BP variability is prognostically relevant, thus supporting the recommendation that **treatment optimization also means avoidance of an inconsistent BP control as well as of large BP differences from one visit to another**”

עד כאן

- תרומתי (הסטטיסטית מדי?) כדי לסבך עוד יותר את החיים בהתלבטות, מהו הטיפול הנכון ביותר לחץ דם ומהן הקריטריה להצלחתו?



תודה על ההקשבה



All-cause mortality, 1963-1986 (Percent)

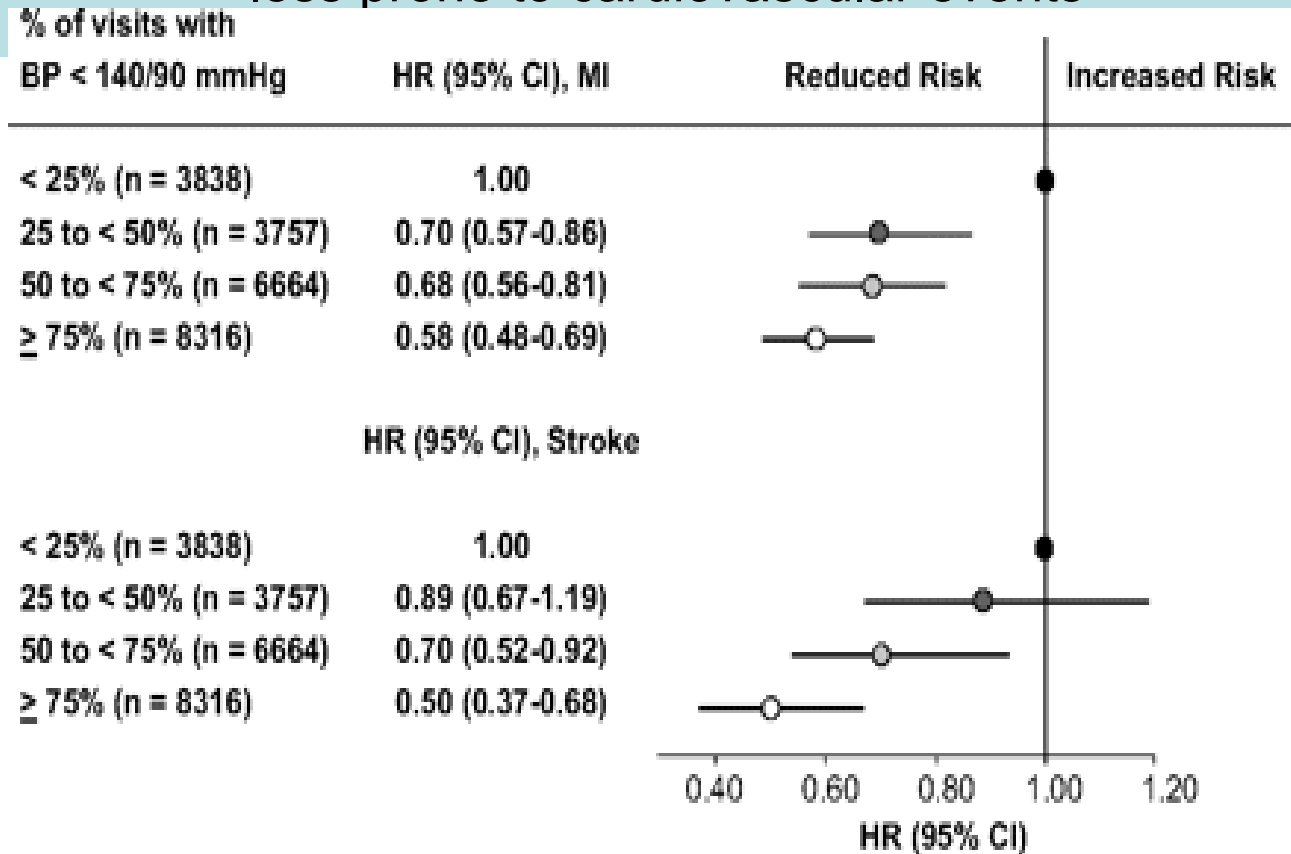
		DBP Quintile				
		1	2	3	4	5
		21	21	25	16	(75)
SBP Quintiles	1	26	25	22	26	32
	2	29	29	33	30	32
	3	39	34	42	38	40
	4	56	63	54	57	62
	5					

(Number in parenthesis based on 3 deaths in 4 men)

**יתר לחץ דם - גורם סיכון למחלות
עורקיות של הלב, המוח, הכליות...**

Mancia G. Hypertension 2011;57:141-143

INVEST trial on $\approx 23\ 000$ hypertensive patients with a history of coronary disease, the **consistency of BP control** between visits made patients less prone to cardiovascular events



Blood Pressure Quintiles

1963

סיסטולי:

80-118 •

120-128 •

130-136 •

137-148 •

150> •

דיאסטולי:

78< •

78-80 •

81-85 •

86-90 •

90< •

Blood Pressure Variability and Long-term Mortality

in Israeli working men