

lek. Ewa Wojciechowska

**Ocena przydatności 24-godzinnego pomiaru ciśnienia tętniczego  
w terapii hipotensyjnej u kobiet w ciąży  
ze stanem przedrzucawkowym i rzucawką w wywiadzie**

**Evaluation of the usefulness  
of the 24-hour ambulatory blood pressure measurements  
in hypotensive therapy in pregnant women  
with history of pre-eclampsia and eclampsia**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: **dr hab. n. med. Jacek Lewandowski**  
Promotor pomocniczy: **dr n.med. Piotr Gryglas**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik: **prof. dr hab. n.med. Zbigniew Gaciong**



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Warszawa 2023

## Streszczenie w języku polskim

Nadciśnienie tętnicze pozostaje jednym z najbardziej rozpowszechnionych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Na świecie na nadciśnienie tętnicze choruje około 1 miliarda osób, a w Polsce ponad 13 milionów osób dorosłych. Źle kontrolowane nadciśnienie powoduje znaczny wzrost ryzyka zachorowania na choroby układu sercowo-naczyniowego oraz zgony z ich powodu. Do najczęstszych powikłań nieleczzonego nadciśnienia tętniczego zalicza się między innymi: przerost mięśnia lewej komory, niewydolność serca, zaburzenia rytmu, miażdżycę naczyń krwionośnych, w tym chorobę wieńcową i miażdżycę naczyń obwodowych, udar oraz niewydolność nerek.

Nadciśnienie tętnicze pozostaje również istotnym problemem u ciężarnych. Szacuje się, że nadciśnienie tętnicze występuje u około 10 % ciężarnych, przy czym częściej występuje nadciśnienie tętnicze przewlekłe niż wywołane ciążą. Około 25% hospitalizacji ciężarnych spowodowane jest nadciśnieniem tętniczym. W związku z późniejszym wiekiem ciążowym również nadciśnienie tętnicze i jego powikłania pojawiają się u kobiet ciężarnych coraz częściej. Nadciśnienie tętnicze w ciąży i połogu może prowadzić do nieprawidłowego rozwoju płodu, poronienia oraz stanowić zagrożenie dla życia matki w wyniku rozwoju stanu przedrzucawkowego lub rzucawki. Z powodu rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego i jego konsekwencji dla matek i płodów niezwykle ważne pozostaje wczesne wykrywanie i leczenie. Głównym narzędziem rozpoznawania nadciśnienia tętniczego i jego kontroli u kobiet ciężarnych pozostaje gabinetowy pomiar ciśnienia tętniczego (OBPM). Do rozpoznawania nadciśnienia w tej grupie chorych stosowane są normy oparte na wynikach badań populacji ogólnej. Oprócz pomiarów gabinetowych ciśnienia towarzystwa naukowe zalecają u ciężarnych wykonywanie pomiarów domowych (HBPM) oraz ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM). Wykonanie tych dodatkowych pomiarów umożliwia weryfikację rozpoznania nadciśnienia tętniczego i ewentualną klasyfikację jako nadciśnienia tętnicze białego fartucha lub maskowane. Stosowanie dodatkowych metod pomiarów ciśnienia tętniczego skutkuje lepszą kontrolą wartości ciśnienia tętniczego w trakcie leczenia. Wykorzystywanie w praktyce

klinicznej wszystkich wymienionych metod pomiaru ciśnienia wiąże się z pewnymi trudnościami. Po pierwsze nie ustalono norm wartości ciśnienia tętniczego na podstawie populacji ciężarnych, a estymacja z populacji ogólnej może nie być uzasadniona. Po drugie, rozbieżność w uzyskiwanych różnymi metodami pomiarach, komplikuje zasady rozpoznania nadciśnienia tętniczego i monitorowania ciśnienia tętniczego. Dotychczas przeprowadzone badania dostarczają sprzecznych wniosków.

Ogólnym celem przedstawianego cyklu publikacji jest ocena przydatności 24-godzinnego pomiaru ciśnienia tętniczego i jego porównanie z pomiarami gabinetowymi oraz domowymi u kobiet w ciąży ze stanem przedrzucawkowym i rzucawką w wywiadach. Obydwa badania oryginalne stanowią analizę danych zgromadzonych podczas obserwacji i leczenia 79 kobiet w ciąży z wywiadem lub obecnym nadciśnieniem tętniczym i udokumentowaną historią rzucawki i/lub stanu przedrzucawkowego w poprzednich ciążach. W okresie całej ciąży u każdej ciężarnej, co 5 tygodni i tuż przed rozwiązaniem (37 tydzień) wykonywano ABPM. Przed wizytą kobiety wykonywały pomiary domowe a w czasie wizyty wykonywano pomiar gabinetowy i analizowano wyniki ABPM. Wszystkie pomiary przeprowadzano zgodnie z zaleceniami ESH/ESC z 2018 roku. Dla uproszczenia analizy ostatecznej ocenie poddano dane z 10, 25 i 37 tygodnia ciąży. Stosując leczenie hipotensyjne dążono do utrzymania wartości BP < 130/80 mm Hg w ABPM.

W pierwszym badaniu oryginalnym pierwszorzędowym punktem końcowym była zgodność wartości ciśnienia w pomiarach ABPM, OBPM i HBPM u kobiet w ciąży. Obserwacji poddano również przebieg ciąży zdefiniowany jako: niska masa urodzeniowa (< 2500 g), poród przedwczesny (przed 37 tygodniem) oraz punktacja w skali Apgar. Średni wiek kobiet wynosił  $34 \pm 4.7$  lat. We wszystkich kolejnych punktach pomiarowych (10, 25 i 37 tydzień ciąży) stwierdzono, że SBP w ABPM z okresu dnia, nocy i całej doby było niższe od wartości SBP uzyskanych w HBPM i OBPM. Z kolei DBP w ABPM w okresie nocy i całej doby było niższe niż DBP w OBPM i HBPM, ale w okresie dnia nieistotnie wyższe aniżeli w HBPM i OBPM. W przeprowadzonej analizie metodą Blanda-Altmana najlepszą zgodność między metodami dla SBP zaobserwowano między dziennymi wartościami w ABPM a HBPM (średnia różnica -2.5 mmHg) a najgorszą między 24 h ABPM a OBPM (średnia różnica 10 mm Hg). W przypadku DBP, najlepszą zgodność

obserwowano pomiędzy dziennym ABPM a HBPM a najgorszą pomiędzy 24h ABPM a OBPM.

Badane kobiety rodziły średnio w  $38 \pm 2,1$  tygodniu ciąży. Nie było martwych urodzeń ani poronień. Mediana masy urodzeniowej noworodka wyniosła 3300 g (rozstęp międzykwartylowy 3100–3565 g), a 5 noworodków (6,3%) miało niską masę urodzeniową (<2500 g) w tym jeden wynoszącą 955 g. Średnia punktacja w skali Apgar wyniosła 9,9 pkt.

Celem drugiej publikacji oryginalnej było określenie roli i znaczenia ABPM w odniesieniu do OBPM i HBPM u kobiet ciężarnych z ciążami wysokiego ryzyka w wywiadach. Badanie to ma duże znaczenie, gdyż zalecenia nie wskazują jednego konkretnego algorytmu stosowania pozagabinetowych pomiarów ciśnienia, często traktując pomiar ABPM i HBPM wymiennie. Stąd w analizie u badanych z prawidłowymi wg zaleceń wartościami BP w HBPM i OBPM stworzono model regresji logistycznej uwzględniający wartości SBP i DBP z OBPM i HBPM jako czynniki predykcyjne w celu przewidywania nieprawidłowego wyniku ABPM. Podczas badania przeprowadzono 706 wizyt w gabinecie z pomiarami BP i ostatecznie przeanalizowano 640 (90,7%) kompletnych zestawów pomiarów BP. Zgodnie z normami BP dla metod nieprawidłowe wartości w OBPM występowały w 37,3% pomiarów a w HBPM w 35,3% pomiarów, z kolei dla ABPM w 55,9% pomiarów. Dobrze kontrolowane BP zarówno według OBPM, jak i HBPM stwierdzono w 391 (61,1%) zestawach pomiarów. Wśród nich były 142 (22,2%) pomiary wskazujące na wartości niekontrolowane według ABPM. Niekontrolowane BP zarówno w OBPM, jak i HBPM występowały w 216 (33,8%) zestawach pomiarów, a 33 (5,2%) pomiarów spełniało kryteria niekontrolowanego BP w OBPM lub HBPM. U osób z niekontrolowanym BP w OBPM, jak i HBPM, 191 (88,4%) miało niekontrolowane BP w ABPM. W 33 seriach pomiarów z niekontrolowanym OBPM lub HBPM 25 (75,8%) spełniało kryteria niekontrolowanego BP w ABPM.

Spośród danych z dobrze kontrolowanymi wartościami BP zarówno w OBPM, jak i w HBPM wybrano model predykcji niekontrolowanego ABPM. Ostateczny model regresji logistycznej obejmował OBPM SBP, OBPM DBP i HBPM DBP. Ilorazy szans dla przewidywania niekontrolowanego ABPM wynosiły odpowiednio 1,09 (95% CI: 1,01-1,17), 1,52 (95% CI: 1,25-1,85) i 0,86 (95% CI 0,72-1,02) dla wzrostu o 1 mmHg. Wykorzystując pozostałe 20% pomiarów BP obliczono dokładność wybranego modelu

na 0,592. Wyniki te sugerują, że wysokie SBP i DBP w OBPM i niski DPB w HBPM zwiększają prawdopodobieństwo złej kontroli BP w ABPM.

Powyższe wyniki wskazują, że dobra kontrola BP w OBPM lub HBPM nie oznacza osiągnięcia kontrolowanego BP w ABPM. Ponadto na podstawie wyników zarówno OBPM, jak i HBPM nie można przewidzieć wyniku ABPM. Dlatego też, zwłaszcza biorąc pod uwagę korzyści w przewidywaniu przebiegu ciąży, ABPM powinien stanowić standard w monitorowaniu BP u ciężarnych.

Ostatnia praca o charakterze przeglądowym omawia znaczenie różnych rodzajów pomiarów ciśnienia u kobiet w ciąży. Obecnie pomiary gabinetowe stanowią podstawę oceny ciśnienia tętniczego, rozpoznania nadciśnienia tętniczego i narzędzie kontroli leczenia. Wszystkie zalecenia kardiologiczne jak i ginekologiczno - położnicze wskazują również na pomocnicze znaczenie pomiarów wykonywanych poza gabinetem lekarskim czyli HBPM i ABPM. Ich zaletą jest możliwość potwierdzenia bądź wykluczenia nadciśnienia, wykluczenie nadciśnienia białego fartucha i nadciśnienia maskowanego oraz w ABPM ocena rytmów dobowych ciśnienia. W artykule omówiono znaczenie poszczególnych rodzajów pomiarów ciśnienia u kobiet ciężarnych oraz różnice pomiędzy pomiarami. Liczne badania pokazują, że pomiędzy metodami pomiarów istnieją duże rozbieżności co do odpowiadających sobie wartości ciśnienia obecne w różnych okresach ciąży. Brak również zdefiniowanych w tej grupie chorych norm dla rozpoznania nadciśnienia i celów jego leczenia w HBPM i ABPM opartych na badaniach z randomizacją i zdefiniowanymi punktami końcowymi.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że zalecenia stosowania pomiarów poza - gabinetowych mogą przyczynić się do poprawy identyfikacji ciężarnych chorych na nadciśnienie tętnicze i poprawiać kontrolę ciśnienia, z drugiej strony pomiędzy różnymi rodzajami pomiarów ciśnienia istnieją duże rozbieżności w uzyskiwanych wynikach co pokazują przedstawione publikacje. Przedstawione badania potwierdzają brak zgodności wartości BP uzyskiwanych w pomiarach OBPM, HBPM i ABPM. Również obecne są niezgodności w zakresie ciśnień pomiędzy ABPM i HBPM. Poprawne wykonywanie pomiarów OBPM i HBPM może nadal nie identyfikować ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym.