

Wpływ pory dawkowania chinaprilu na zmienność dobową rytmu serca i jego zależność od efektu hipotensyjnego u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym

Administration time-dependent effect of quinapril on heart rate variability and its dependence on hypotensive effect in patients with primary hypertension

Summary

Background HRV is an indicator of the sympathetic-parasympathetic balance. Decrease in HRV parameters in hypertensive patients was observed, as well as a positive impact of ACEI. The aim of this study was to assess the profile and circadian variability of BP, and to establish dependence between the effect of time-dependent ACEI administration on HRV and its hypotensive effect.

Material and methods Following two-weeks placebo run-in period, 60 patients aged 40.0 ± 15.7 years with mild to moderate essential hypertension received quinapril 10 mg in the morning. After two weeks, in patients with poor BP control the dose was doubled. After next four weeks administration time was changed for evening. Treatment was continued for the next four weeks.

At the visits V1, V3, V4 24-hours ECG was performed. Selected parameters of time and frequency domain measures of HRV were analyzed.

Results After morning quinapril administration SBP normalized in 55% patients and DBP in 61,7% of patients, while evening dosage in 75% and 78%, respectively. Most of time domain measures of HRV parameters increased after treatment, but only evening administration caused significant differences in SDNN, SDANN, rMSSD, p50NN and TINN. TP, HF and LF increased during the

day and night, but only evening dosage resulted in significant changes of TP and HF, and additionally LF at night. No logical relationships between changes of circadian BP variability and HRV changes after treatment were found.

Conclusions Evening administration of ACEI more than morning dosage increases HRV, and beneficial influence seems to be independent of hypotensive effect.

key words: angiotensin-converting enzyme inhibitor, heart rate variability, time-dependent dosage

Arterial Hypertension 2007, vol. 11, no 1, pages 27–36.

Wstęp

Zmienność rytmu serca (HRV, *heart rate variability*) wykazuje rytm dobowy. W godzinach nocnych obserwuje się znaczące obniżenie wskaźnika współczulnozależnego (LF, *low frequency*) oraz wzrost wskaźnika przywspółczulnozależnego (HF, *high frequency*), a w godzinach wczesnoporannych — wzrost składowej LF, mogący odpowiadać za zwiększoną częstość występowania epizodów sercowo-naczyniowych w tym okresie. Furlan i wsp. obserwowali takie zmiany także u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez uchwytanych zmian narządowych [1]. Jednak, jak wynika z dostępnego piśmiennictwa, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym parametry analizy czasowej HRV są na ogół niższe [2]. Obserwowano także w tej grupie zatarcie dobowego profilu HRV, zwłaszcza w zakresie składowej LF [3]. Zmia-

Adres do korespondencji: dr med. Arkadiusz Niklas
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel: (061) 854–90–90, faks: (061) 854–90–86

 Copyright © 2007 Via Medica, ISSN 1428–5851

ny nasilone są przede wszystkim u chorych z przerostem lewej komory — w grupie tej zauważa się znaczący wzrost widma w zakresie LF, zarówno w dzień, jak i w nocy, bez towarzyszącego wzrostu zakresu HF podczas snu [4]. Wzmoczona aktywność układu współczulnego może być czynnikiem predysponującym do przerostu lewej komory. Zaburzona równowaga czynności autonomicznego układu nerwowego u pacjentów z przerostem lewej komory może odpowiadać za wzrost ryzyka nagłej śmierci sercowej. Dlatego analiza częstościowości HRV u tych pacjentów może być przydatna w ocenie ryzyka zgonu.

U pacjentów z zaburzonym dobowym profilem ciśnienia wykazano pewne prawidłowości w zmianie parametrów HRV. U chorych bez nocnego fizjologicznego spadku ciśnienia wskaźniki HRV są niższe. Dobowy rytm zmian mocy widma w zakresie LF i HF oraz wskaźnika LF/HF ulega zatarciu w porównaniu ze spadkiem wartości ciśnienia w nocy u chorych na nadciśnienie [2, 5, 6]. Może to być spowodowane większym uszkodzeniem układu autonomicznego u pacjentów typu *non-dipper*, zwłaszcza w zakresie dobowych zmian równowagi współczulno-przywspółczulnej. Zmiany te mogą wyjaśniać obserwowane nieprawidłowości w profilu dobowym ciśnienia tętniczego krwi.

Trwają badania nad wpływem leków różnych grup na parametry zmienności rytmu serca. Doniesienia o działaniu β -adrenolityków są sprzeczne. U chorych na nadciśnienie tętnicze opisywano zarówno zmniejszenie zmienności rytmu serca po podaniu nadololu [7], acebutololu oraz pindololu [8], jak i zwiększenie całkowitej HRV z podwyższeniem składowej HF w warunkach spoczynku po podaniu metoprololu [9] i atenololu [10]. Labetalol nie wpływa istotnie na parametry HRV [8]. Opinie na temat wpływu diuretyków na parametry HRV są zróżnicowane. Przeważa jednak pogląd, że diuretyki, zwłaszcza spironolakton i furosemid, wpływają na wzrost całkowitej zmienności rytmu serca [11, 12]. Wykazano również brak istotnego wpływu amiloridu na parametry HRV [13]. Uważa się, że także antagoniści wapnia nie wykazują istotnego wpływu na parametry zmienności rytmu serca [14–16]. Opisywano korzystne działanie długotrwałe podawanych inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) na parametry HRV. Obserwowano zarówno wzrost składowych HF i LF, jak i całkowitej zmienności serca [17, 18]. Podczas długotrwałego leczenia inhibitorami ACE poprawia się podatność dużych naczyń, co może się przyczyniać do zmniejszenia zaburzeń równowagi współczulno-przywspółczulnej typowych dla nadciśnienia tętniczego. Leczenie inhibitorami ACE powoduje także normalizację dobowego profilu zmienności rytmu serca [19, 20]. Leki z tej

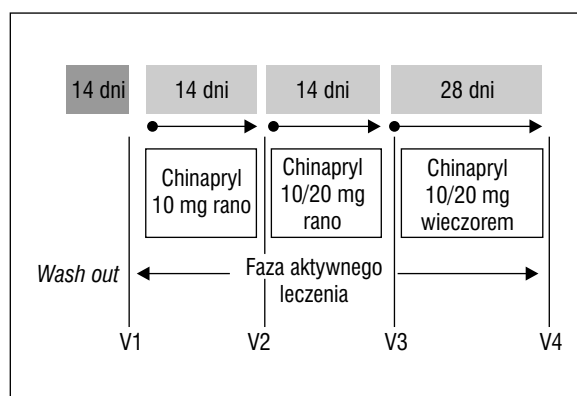
grupy mogą również korzystnie wpływać na wzrost modulacji przywspółczulnej na serce przez zahamowanie wagolitycznego działania angiotensyny II [21].

Celem pracy była ocena wpływu leczenia inhibitorem ACE, chinaprylem, na profil i zmienność dobową ciśnienia oraz próba ustalenia zależności pomiędzy wpływem inhibitora ACE na zmienność rytmu serca a efektem hipotensyjnym w zależności od pory jego dawkowania.

Materiał i metody

Badanie zostało przeprowadzone w latach 2004–2005 w Klinice Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu. Zakwalifikowano do niego chorych w wieku 18–60 lat z pierwotnym łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym uprzednio nieleczonym lub leczonym nieskutecznie antagonistą wapnia lub diuretykiem. Z badania wykluczono chorych z nadciśnieniem białego fartucha, niestabilną chorobą wieńcową lub przebyłym zawałem serca, cukrzycą lub nietolerancją glukozy, hiper- lub hipopotasemią, kardiomiopatiami, wadami zastawkowymi, zaburzeniami rytmu lub przewodzenia, po wszczepieniu stymulatora, z niewydolnością serca, chorobami hematologicznymi, nowotworami złośliwymi, marskością wątroby, niewydolnością nerek, dną moczanową, z chorobami neurologicznymi i psychicznymi. W badaniu nie mogli także uczestniczyć chorzy z zaawansowanymi zmianami na dnie oka (III i IV^o wg Keitha-Wagenera), uzależnieni od alkoholu lub leków, kobiety planujące ciążę ani osoby pracujące w trybie zmianowym w porze nocnej. Protokół badania został zaakceptowany przez odpowiednią Komisję Bioetyczną.

Schemat badania przedstawia rycina 1. W ciągu 8 tygodni każdy chory odbywał 4 wizyty. Na wizycie



Rycina 1. Schemat badania

Figure 1. Study design

V1 odbywała się kwalifikacja do badania, pomiar ciśnienia tętniczego, wykonywano rutynowe badania laboratoryjne, oceniano wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), przeprowadzano automatyczny całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*), całodobową rejestrację EKG oraz badanie echokardiograficzne. Wizyta V2 miała na celu weryfikację skuteczności leczenia oraz — w razie potrzeby — zwiększenie dawki chinaprilu. Na wizycie V3, poza oceną ciśnienia tętniczego, przeprowadzeniem ABPM i badania EKG metodą Holtera, zmieniano porę podawania leku na wieczorną. W momencie zmiany pory dawkowania chorzy przyjmowali wieczorną dawkę leku w następnej dobie, czyli po 36 godzinach od poprzedniej dawki. Na ostatniej wizycie mierzono ciśnienie tętnicze, ponownie wykonywano badania laboratoryjne, ABPM oraz 24-godzinne EKG. Ze względów praktycznych dopuszczono możliwość odstępstwa od terminu kolejnych wizyt o ± 3 dni.

Podczas wszystkich wizyt wykonywano pomiar ciśnienia tętniczego sfigmomanometrem rtęciowym (Riester), zgodnie z zaleceniami *European Society of Hypertension* (ESH) z 2003 r. [22].

Całodobowy automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca wykonywano za pomocą rejestratora SpaceLabs model 90207-30 firmy SpaceLabs Inc. z częstotliwością pomiarów co 30 minut. Za okres aktywności dziennej przyjęto godziny pomiędzy 7.00 a 22.00, a godziny między 22.00 i 7.00 za okres snu. Analizowano średnie z ciśnień skurczowych i rozkurczowych z całej doby (SBP-24h, DBP-24h) oraz w okresie dziennym (SBP-d, DBP-d) i nocnym (SBP-n, DBP-n). Jako miarę zmienności dobowej ciśnienia przyjęto odchylenia standardowe z pomiarów z całej doby.

Do automatycznej 24-godzinnej rejestracji EKG wykorzystano rejestrator 702 firmy Aspel z oprogramowaniem Holcard 24W wer. 5.11.00. Zgodnie z wytycznymi *European Society of Cardiology* (ESC) i *North American Society of Pacing and Electrophysiology* (NASPE) [23], obliczano następujące wskaźniki HRV: SDNN (*standard deviation of all NN „normal-normal” intervals*), SDANN (*standard deviation of the averages of NN intervals*), SDNN-ix (*mean of 5 minute standard deviation of NN interval durations*), RMSSDN (*the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals*), pNN50, TINN (*triangular interpolation of the normal to normal histogram*). Do analizy widmowej wybrano okno spektralne Hamminga. Analizowano dwa 5-minutowe zapisy EKG — pierwszy z przedziału czasowego między godziną 8.00 a 10.00, drugi między godziną 1.00 a 2.00. Do analizy nocnego frag-

mentu EKG wybierano zapis, w którym czynność serca nie przekraczała więcej niż 10 uderzeń na minutę w stosunku do średniej z danej godziny. Na podstawie szybkiej transformacji Fouriera obliczano następujące składowe: VLF (*very low frequency*), LF, HF oraz wskaźnik LF/HF.

Badanie echokardiograficzne wykonywano aparatem Sonos 5500 (Agilent Technologies) wyposażonym w głowicę o częstotliwości 3,5 MHz. Masę lewej komory serca oznaczono na podstawie badania w projekcji M-mode, posługując się wzorem Devereux [24].

Analizy statystyczne wykonano przy użyciu pakietu STATISTICA PL v. 6.0 i GraphPad Prism 4.03 w wersji demo. Zgodność z rozkładem normalnym sprawdzano testem Shapiro-Wilka. Próby symetryczne w parach analizowano przy użyciu testu *t*-Studenta, zaś w przypadku analizy wielu grup zastosowano analizę wariancji ANOVA dla zmiennych powiązanych z testem *post-hoc* Newmana-Keulsa. W przypadku braku zgodności z rozkładem normalnym stosowano testy nieparametryczne. Zastosowano test Wilcoxon oraz nieparametryczny test Friedmana z testem wielokrotnych porównań Dunna. W celu zbadania zależności między różnicami wartości ciśnień w ABPM a różnicami wartości parametrów HRV wyznaczono współczynniki korelacji parametrycznej Pearsona z równaniem linowym opisującym tę zależność lub współczynniki korelacji nieparametrycznej Spearmana. Hipotezy statystyczne weryfikowano na poziomie istotności $p \leq 0,05$.

Wyniki

We wstępnej fazie rekrutacji badaniem objęto 84 pacjentów z rozpoznaniem na podstawie tradycyjnych pomiarów ciśnienia w gabinecie lekarskim nadciśnieniem tętniczym łagodnym i umiarkowanym. W przebiegu badania z grupy zakwalifikowanej ze wstępnym rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego wykluczono 24 pacjentów z następujących przyczyn: nadciśnienie białego fartucha (4), problemy techniczne z uzyskaniem wiarygodnych wyników ABPM (2), konieczność włączenia dodatkowych leków hipotensyjnych poza protokołem badania (2), konieczność zmiany przydzielonego leku hipotensyjnego z powodu objawów ubocznych (2), niedotrzymanie terminów wizyt (1) oraz niespełnienie kryteriów *non-dippers* w końcowej fazie rekrutacji (13). Końcowej analizie statystycznej poddano 60 chorych. Charakterystykę badanej grupy przedstawia tabela I.

Po 2 tygodniach leczenia chinaprilem w dawce 10 mg podawanym rano uzyskano normalizację ciśnie-

Tabela I. Charakterystyka badanej grupy**Table I.** Study group characteristics

Cecha	Badana grupa
Wiek (lata)	40,0 ± 15,7
Czas od rozpoznania nadciśnienia tętniczego (lata)	3,4 ± 3,6
Wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego (tak/nie)	52/8
Wcześniej leczone nadciśnienie tętnicze (tak/nie)	15/45
Płeć (K/M)	21/39
Palenie tytoniu (tak/nie)	17/43
Stężenie cholesterol [mmol/l]	6,0 ± 1,4
Hiperlipidemia (stężenie cholesterolu > 5,2 mmol/l)	43/17
BMI [kg/m ²]	27,7 ± 4,1
SBP [mm Hg]	153,2 ± 9,8
DBP [mm Hg]	93,5 ± 8,4
MAP [mm Hg]	113,4 ± 7,7
PP [mm Hg]	59,7 ± 9,2
LVM [g]	187,4 ± 14,3
LVMI [g/m ²]	101,1 ± 7,1

nia skurczowego u 51,7% i rozkurczowego u 60% chorych. Zwiększenie dawki podawanego rano leku do 20 mg podwyższyło ten odsetek do odpowiednio 55% i 61,7%. Zmiana pory przyjmowania chinaprilu w dawce uprzednio ustalonej poprawiła kontrolę ciśnienia skurczowego u 75% pacjentów, a rozkurczowego u 78% chorych. Obserwowane zmiany między V1 i V2, V1 i V3, V1 i V4 oraz V3 i V4 były istotne statystycznie ($p < 0,0001$), zarówno dla ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego.

Podczas całodobowego automatycznego pomiaru ciśnienia tętniczego, zarówno podczas dawkowania porannego, jak i wieczornego chinaprilu, uzyskano istotne statystycznie obniżenie średniego ciśnienia skurczowego, rozkurczowego i średniego, zarówno podczas całej doby, w okresie dziennym, jak i nocnym. Średnie zmiany dobowe wymienionych powyżej ciśnień nie różniły się istotnie statystycznie po 4 i 8 tygodniach leczenia (tab. II).

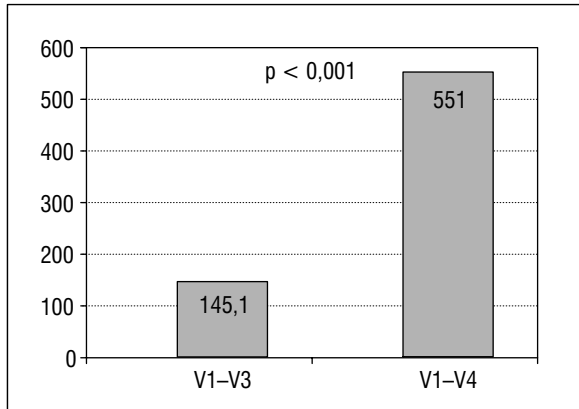
W badanej grupie większość parametrów czasowej zmienności rytmu serca zwiększyła się po zastosowanym leczeniu, ale istotne statystycznie różnice dla SDNN, SDANN, rMSDD oraz p50NN uzyskano tylko przy wieczornym podawaniu chinaprilu. Zwiększeniu uległ też TINN, ale tylko przy podawaniu wieczornym, a różnica okazała się istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Tabela II. Średnie wartości ciśnienia tętniczego i tętna w ciągu całej doby, w dzień i w nocy uzyskane w ABPM w zależności od pory dawkowania rano (V3) lub wieczorem (V4)**Table II.** Mean 24-hours, day and night blood pressure and pulse pressure values in ABPM during morning (V3) and evening (V4) dosing

Cała doba	*vs. V1 $p < 0,001$; **vs. V1 $p < 0,01$		
	V1	V3	V4
SBP _{24h} [mm Hg]	135,0 ± 12,2	129,1 ± 10,4*	128,0 ± 8,1*
DBP _{24h} [mm Hg]	81,1 ± 10,1	77,9 ± 9,1**	77,0 ± 7,5*
MAP _{24h} [mm Hg]	98,8 ± 10,2	94,9 ± 8,7*	94,3 ± 6,7*
PP _{24h} [mm Hg]	53,8 ± 9,6	51,3 ± 8,0	50,9 ± 7,8
HR _{24h} [uderzeń/min]	77,4 ± 9,1	75,8 ± 8,9	76,4 ± 8,8
Okres dzienny	*vs. V1 $p < 0,001$; **vs. V1 $p < 0,01$		
SBP _{24h-d} [mm Hg]	138,6 ± 12,3	133,9 ± 11,1*	132,5 ± 9,0*
DBP _{24h-d} [mm Hg]	84,7 ± 10,6	81,4 ± 9,8*	81,0 ± 8,6**
MAP _{24h-d} [mm Hg]	102,4 ± 10,7	98,9 ± 9,6	99,2 ± 7,7
PP _{24h-d} [mm Hg]	53,83 ± 9,51	52,45 ± 8,41	51,47 ± 7,83**
HR _{24h-d} [uderzeń/min]	82,0 ± 10,0	79,7 ± 9,8	81,0 ± 10,5
Okres nocny	*vs. V1 $p < 0,001$; **vs. V1 $p < 0,05$		
SBP _{24h-n} [mm Hg]	125,9 ± 14,1	118,7 ± 11,9*	118,0 ± 9,3*
DBP _{24h-n} [mm Hg]	73,5 ± 10,0	69,1 ± 8,2*	68,5 ± 6,9*
MAP _{24h-n} [mm Hg]	91,0 ± 10,6	86,2 ± 8,8*	85,5 ± 6,3*
PP _{24h-n} [mm Hg]	52,35 ± 9,65	49,65 ± 9,10	49,48 ± 8,70**
HR _{24h-n} [uderzeń/min]	67,6 ± 8,3	65,4 ± 7,9	67,0 ± 7,5

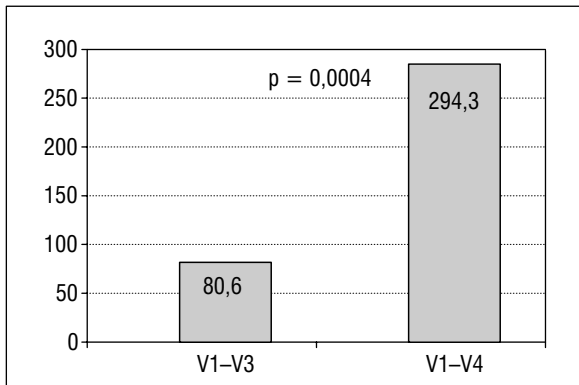
Zarówno w dzień, jak i w nocy, pod wpływem zastosowanego leczenia zwiększyły się TP (*total power*), HF i LF, ale tylko przy podawaniu wieczornym chinaprilu obserwowane zmiany były istotne statystycznie dla TP_d ($p < 0,001$), HF_d ($p < 0,05$) w dzień oraz dla TP_n ($p < 0,01$), HF_n ($p < 0,05$), LF_n ($p < 0,01$) w nocy. Zmiana sposobu dawkowania badanego leku doprowadziła do dalszego istotnego wzrostu TP_d ($p < 0,01$) w dzień (ryc. 2) oraz LF_n ($p < 0,05$) w nocy (ryc. 3). Pozostałe parametry analizy częstotliwościowej HRV nie zmieniły się istotnie pod wpływem leczenia (tab. III, IV). Średnie stosunki dzień:noc wszystkich analizowanych parametrów w częstotliwościowej analizie HRV nie zmieniły się istotnie pod wpływem leczenia (tab. V).

Korelacje pomiędzy zmianami ciśnienia tętniczego a zmianami parametrów HRV po leczeniu chinaprilem podawanym rano i wieczorem przedstawiają tabele VI i VII. Większość zależności nie była istotna statystycznie.



Rycina 2. Średnie wartości wzrostu TP w ms² w dzień w 24-godzinnym zapisie EKG metodą Holtera w zależności od pory dawkowania rano (V3) lub wieczorem (V4)

Figure 2. Mean LF increase in ms² in 24-hour ECG during morning (V3) or evening (V4) dosing



Rycina 3. Średnie wartości wzrostu LF w ms² w nocy w 24-godzinnym zapisie EKG metodą Holtera w zależności od pory dawkowania rano (V3) lub wieczorem (V4)

Figure 3. Mean LF increase in ms² in 24-hour ECG during morning (V3) or evening (V4) dosing

Tabela III. Średnie wartości parametrów HRV w analizie czasowej w zależności od pory dawkowania rano (V3) lub wieczorem (V4)

Table III. Mean time domain measures of HRV during morning (V3) and evening (V4) dosing

	V1	V3	V4
<i>*vs. V1 p < 0,001; **vs. V1 p < 0,01; ^ vs. V1 p < 0,05</i>			
SDNN [ms]	147,2 ± 37,2	154,9 ± 42,9	159,0 ± 45,4*
SDNN-ix [ms]	47,6 ± 17,9	50,9 ± 18,8	51,6 ± 21,9
SDANN [ms]	133,9 ± 33,8	141,5 ± 41,3	147,0 ± 43,8**
rMSDD [ms]	37,3 ± 21,5	41,0 ± 18,2	43,5 ± 26,5 ^
p50NN (%)	9,4 ± 9,8	10,6 ± 9,7	11,3 ± 10,5**
TINN [ms]	719,1 ± 209,0	737,3 ± 259,6	9770,0 ± 210,7 ^

Tabela IV. Średnie wartości parametrów HRV w analizie częstotliwościowej w dzień i w nocy w zależności od pory dawkowania rano (V3) lub wieczorem (V4)

Table IV. Mean frequency domain measures of HRV during morning (V3) and evening (V4) dosing

	V1	V3	V4
Okres dzienny			
<i>*vs. V1 p < 0,001; **vs. V3 p < 0,01; ^ vs. V1 p < 0,05</i>			
TP _d [ms ²]	3433,6 ± 999,0	3577,5 ± 1187,6	3984,6 ± 1452,6***
HF _d [ms ²]	402,8 ± 175,6	452,2 ± 251,5	470,6 ± 230,8 ^
LF _d [ms ²]	1007,8 ± 436,0	1078,4 ± 489,7	1178,1 ± 703,9
VLF _d [ms ²]	1207,8 ± 442,3	1162,3 ± 421,0	1203,1 ± 535,8
LF _d /HF _d	2,7 ± 1,7	2,6 ± 1,0	2,5 ± 1,0
Okres nocny			
<i>*vs. V1 p < 0,01; **vs. V1 p < 0,05; ^ vs. V3 p < 0,05</i>			
TP _n [ms ²]	4262,1 ± 888,4	4457,8 ± 1137,5	4703,9 ± 1469,1*
HF _n [ms ²]	565,8 ± 211,6	618,3 ± 254,5	668,7 ± 354,4**
LF _n [ms ²]	1051,1 ± 431,2	1131,7 ± 545,3	1345,4 ± 741,1* ^
VLF _n [ms ²]	1411,9 ± 331,8	1339,2 ± 410,9	1327,7 ± 348,8
LF _n /HF _n	1,9 ± 0,6	1,8 ± 0,6	2,1 ± 0,8

Tabela V. Średnie stosunki dzień: noc parametrów HRV w analizie częstotliwościowej w zależności od pory dawkowania chinaprilu rano (V3) lub wieczorem (V4)

Table V. Mean day:night ratios of frequency domain measures of HRV during morning (V3) and evening (V4) administration of quinapril

	V1	V3	V4
TP _d :TP _n	0,81 ± 0,19	0,82 ± 0,20	0,88 ± 0,31
HF _d :HF _n	0,74 ± 0,25	0,77 ± 0,33	0,78 ± 0,38
LF _d :LF _n	1,01 ± 0,34	1,06 ± 0,44	0,96 ± 0,40
VLF _d :VLF _n	0,88 ± 0,35	0,88 ± 0,27	0,92 ± 0,34
LF _d /HF _d :LF _n /HF _n	1,5 ± 0,8	1,5 ± 0,8	1,4 ± 0,6

Dyskusja

Terapia chinapilem w dawce 10 mg podawanym rano spowodowała normalizację ciśnienia skurczowego u 51,7% i rozkurczowego u 60% chorych, a zwiększenie dawki badanego leku do 20 mg podwyższyło ten odsetek do odpowiednio 55% i 61,7%. Zmiana pory dawkowania na wieczorną spowodowała dalszą poprawę kontroli ciśnienia skurczowego (75%) i rozkurczowego (78%). Tak duża skuteczność monoterapii inhibitorem ACE odbiega od codziennej kontroli ciśnienia w dużych badaniach epi-

Tabela VI. Poziomy istotności dla korelacji zmian w ABPM (cała doba) i 24-godzinnym zapisie EKG metodą Holtera pomiędzy wizytą V1 i V3 (lek podawany rano)

Table VI. Significance levels for correlations of changes in ABPM (24 hours) and 24-hours ECG between visit V1 and V3 (morning dosing)

	$\Delta V1-V3$ SBP _{24h} [mm Hg]	$\Delta V1-V4$ DBP _{24h} [mm Hg]
$\Delta V1-V3$ SDNN [ms]	NS	NS
$\Delta V1-V3$ SDNN-ix [ms]	NS	$r = -0,341658$ $p = 0,007546$
$\Delta V1-V3$ SDANN [ms]	NS	NS
$\Delta V1-V3$ rMSDD [ms]	NS	NS
$\Delta V1-V3$ p50NN (%)	NS	NS
$\Delta V1-V3$ TINN [ms]	NS	NS
$\Delta V1-V3$ TP _d [ms ²]	NS	NS
$\Delta V1-V3$ HF _d [ms ²]	NS	NS
$\Delta V1-V3$ LF _d [ms ²]	NS	NS
$\Delta V1-V3$ VLF _d [ms ²]	NS	NS
$\Delta V1-V3$ LF _d /HF _d	NS	NS
$\Delta V1-V3$ TP _n [ms ²]	NS	NS
$\Delta V1-V3$ HF _n [ms ²]	NS	NS
$\Delta V1-V3$ LF _n [ms ²]	NS	NS
$\Delta V1-V3$ VLF _n [ms ²]	NS	NS
$\Delta V1-V3$ LF _n /HF _n [ms ²]	NS	NS

demiologicznych, jednak znajduje potwierdzenie w innych badaniach dotyczących stosowania chinaprilu w monoterapii. Pueyo i wsp. [25] wykazali, że u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem umiarkowanym włączenie chinaprilu do dawki 40 mg spowodowało po 8 tygodniach terapii normalizację ciśnienia skurczowego u 56% pacjentów, a rozkurczowego u 90%. Z kolei w badaniu *Accupril Decision On Pharmacotherapy* (ADOPT) [26] leczenie chinaprilem ponad 12 000 pacjentów z nadciśnieniem łagodnym i umiarkowanym, w takich samych dawkach jak w prezentowanej pracy, wiązało się z normalizacją ciśnienia rozkurczowego u 81% pacjentów. Praktyka kliniczna również wskazuje na to, że chinapril, obok cilazaprilu, należy do najsilniej działających hipotensyjnie inhibitorów ACE. Jednocześnie pozwala na bezpieczne zastosowanie dużej rozpiętości dawek — od 5 mg raz na dobę do 40 mg dwa razy na dobę. Ma to istotne znaczenie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ciężkim i opornym na leczenie.

W cytowanych wcześniej pozycjach piśmiennictwa autorzy wykazywali korzystny wpływ leczenia inhibitorem ACE na parametry dobowej zmienności

Tabela VII. Poziomy istotności dla korelacji zmian w ABPM (cała doba) i 24-godzinnym zapisie EKG metodą Holtera pomiędzy wizytą V1 i V4 (lek podawany wieczorem)

Table VII. Significance levels for correlations of changes in ABPM (24 hours) and 24-hours ECG between visit V1 and V4 (evening dosing)

	$\Delta V1-V4$ SBP _{24h} [mm Hg]	$\Delta V1-V4$ DBP _{24h} [mm Hg]
$\Delta V1-V4$ SDNN [ms]	NS	NS
$\Delta V1-V4$ SDNN-ix [ms]	NS	$r = -0,322904$ $p = 0,011856$
$\Delta V1-V4$ SDANN [ms]	NS	NS
$\Delta V1-V4$ rMSDD [ms]	NS	$r = -0,335116$ $p = 0,008862$
$\Delta V1-V4$ p50NN (%)	NS	NS
$\Delta V1-V4$ TINN [ms]	NS	$r = -0,314415$ $p = 0,014421$
$\Delta V1-V4$ TP _d [ms ²]	NS	NS
$\Delta V1-V4$ HF _d [ms ²]	NS	NS
$\Delta V1-V4$ LF _d [ms ²]	NS	NS
$\Delta V1-V4$ VLF _d [ms ²]	NS	NS
$\Delta V1-V4$ LF _d /HF _d	NS	NS
$\Delta V1-V4$ TP _n [ms ²]	NS	NS
$\Delta V1-V4$ HF _n [ms ²]	NS	NS
$\Delta V1-V4$ LF _n [ms ²]	NS	NS
$\Delta V1-V4$ VLF _n [ms ²]	NS	NS
$\Delta V1-V4$ LF _n /HF _n [ms ²]	NS	NS

rytmu serca [18–20]. W badanej grupie pod wpływem leczenia chinaprilem uzyskano zwiększenie wszystkich parametrów czasowej analizy HRV (SDNN, SDANN, rMSDD, p50NN, ix-tr, TINN). Ten korzystny i istotny statystycznie efekt uzyskano tylko przy wieczornym podawaniu leku. Można zatem przypuszczać, że zastosowane leczenie nie tylko obniżyło ciśnienie tętnicze, ale także korzystnie wpłynęło na równowagę współczulno-przywspółczulną. Zastosowana terapia inhibitorem ACE podawanym wieczorem spowodowała istotne zwiększenie p50NN i rMSDD — parametrów opisujących aktywność układu przywspółczulnego, zależnych od napięcia nerwu błędnego. Podobne korzystne działania inhibitorów ACE stwierdzili Menezes i wsp. — w grupie 286 chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych enalaprilem lub ramiprilem zaobserwowali istotne zwiększenie SDNN i p50NN [27]. Banach i wsp. również obserwowali wzrost p50NN i rMSDD u 10 pacjentów leczonych przez rok enalaprilem [28].

Także Kontopoulos wykazał korzystny wpływ leczenia chinaprilem na parametry czasowej zmienności rytmu serca. Obserwował on w grupie chorych z autonomiczną neuropatią cukrzycową istotny wzrost SDNN, p50NN i rMSSD [29].

Analiza częstotliwościowa także wykazała korzystny wpływ leczenia inhibitorami ACE na zmienność rytmu serca. Uzyskano zwiększenie całkowitej mocy widma (TP), zarówno w dzień, jak i w nocy, ponownie tylko przy wieczornym podawaniu chinaprilu. W analizie częstotliwościowej TP jest odpowiednikiem SDNN — parametru w analizie czasowej opisującego całkowitą zmienność rytmu serca. W dostępnym piśmiennictwie brakuje doniesień na temat wpływu leczenia inhibitorami ACE na TP u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Jedynie Binkley opisywał korzystne działanie inhibitorów ACE na TP i HF u chorych z niewydolnością serca [30]. Także wcześniej cytowany Kontopoulos wykazał istotny wzrost TP pod wpływem leczenia chinaprilem u chorych z autonomiczną neuropatią cukrzycową. Liczne prace opisują obniżenie tych parametrów u chorych z nadciśnieniem tętniczym [31–34]. Zatem zastosowane leczenie hipotensyjne, obok wpływu na wysokość ciśnienia tętniczego, wykazuje dodatkowe korzystne działanie, na przykład na aktywność autonomicznego układu nerwowego, czego wyrazem jest poprawa parametrów zmienności rytmu serca.

Pod wpływem chinaprilu podawanego wieczorem w godzinach porannych i nocnych zwiększył się także przywspółczulnozależny parametr analizy częstotliwościowej HRV — składowa HF. Jest to zgodne z wynikami Petretty i wsp. [35], którzy obserwowali istotny wzrost składowej HF w godzinach nocnych pod wpływem rocznego leczenia lisinoprilem. We wcześniej cytowanej pracy Banacha i wsp. [28] także wykazano wzrost HF w godzinach nocnych u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym po rocznym leczeniu enalaprilem. Podobny wzrost HF obserwowali Tomiyama i wsp. u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych deraprilem [36].

W pracy wykazano także istotny wzrost parametru współczulnozależnego — LF — w godzinach nocnych pod wpływem wieczornego podawania leku. Jest to zgodne z obserwacjami wcześniej cytowanych Tomiyamy i wsp., którzy także obserwowali wzrost HF i LF pod wpływem leczenia inhibitorem ACE. Tłumaczyli oni te zmiany korzystnym wpływem inhibitora ACE na wzrost podatności dużych naczyń i zmniejszeniem zaburzeń równowagi współczulno-przywspółczulnej.

Nie zaobserwowano natomiast istotnego zmniejszenia współczynnika równowagi współczulno-przy-

współczulnej (LF/HF) pod wpływem zastosowanego leczenia, choć na podstawie danych z piśmiennictwa można było się spodziewać zmian tego parametru, zwłaszcza w godzinach nocnych [27, 28].

Inne opublikowane badania dotyczące wpływu leczenia inhibitorami ACE na parametry czasowej i częstotliwościowej zmienności rytmu serca dostarczają odmiennych obserwacji. Veerman i wsp. nie stwierdzili istotnych zmian parametrów częstotliwościowej HRV u 24 pacjentów leczonych przez 8 tygodni spiraprilem [37]. Także Manolis i wsp. u pacjentów leczonych przez 6 miesięcy spiraprilem lub isradypiną nie zaobserwowali istotnych zmian wartości parametrów czasowej i częstotliwościowej HRV [38]. Podobnie, 4-tygodniowe leczenie trandolaprilem u 18 pacjentów z nadciśnieniem nie wpływało na częstotliwościowe parametry HRV [39]. Również 4-tygodniowe leczenie cilazaprilem u pacjentów z łagodnym nadciśnieniem tętniczym nie wpływało na składową LF HRV [40]. Jednakże należy podkreślić, że badania, w których nie wykazano istotnych zmian parametrów HRV, przeprowadzono na stosunkowo małych grupach pacjentów i przez krótki czas.

Parametry częstotliwościowe HRV wykazują pewien rytm dobowy. W badaniu wykazano istotnie wyższą całkowitą moc widma w godzinach nocnych niż w dzień. Podobne wyniki uzyskali Kolasińska-Kloch i wsp. [41, 42]. Z kolei Parati w grupie 10 nieleczonych wcześniej pacjentów z nadciśnieniem łagodnym obserwował zmniejszenie TP w godzinach nocnych [43].

W badanej grupie chorych odnotowano zwiększenie składowej HF i VLF w godzinach nocnych. Podobne wyniki uzyskała Kolasińska-Kloch [41, 42]. Także Parati [43] i Furlan [1] stwierdzili wzrost składowej HF w godzinach nocnych.

Obserwowane „zatarcie” dobowego profilu składowej LF HRV jest zgodne z wynikami uzyskanymi przez Takalo i wsp. [44]. Z kolei Parati i wsp. [43] oraz Kolasińska-Kloch i wsp. [41, 42] obserwowali wyraźne zwiększenie tego parametru w godzinach nocnych.

Stwierdzono również istotnie wyższy współczynnik LF/HF w dzień niż w nocy. Kolasińska-Kloch nie obserwowała różnic w wielkości tego parametru w ciągu dnia i w nocy [41, 42].

Nie odnotowano istotnych różnic we wpływie na rytm dobowy parametrów częstotliwościowej analizy HRV pod wpływem leczenia chinaprilem, zarówno przy podawaniu leku w godzinach porannych, jak i wieczornych. Podobne wyniki uzyskała Kolasińska-Kloch w grupie 14 pacjentów leczonych enalaprilem [41, 42].

Analiza korelacji pomiędzy zmianami parametrów dobowej zmienności ciśnienia a zmianami pa-

rametrów zmienności rytmu serca pod wpływem leczenia inhibitorem ACE nie wykazała logicznych zależności. Stwierdzone sporadyczne korelacje wydają się mieć charakter przypadkowy i wynikać z liczby porównywanych parametrów. Również zestawienie korzyści dawkowania porannego i wieczornego chinaprilu, które zarówno dla zmienności ciśnienia tętniczego, jak i zmienności rytmu serca ujawniło przewagę dawkowania wieczornego, wskazuje na niezależne mechanizmy oddziaływania inhibitora ACE na te dwie grupy parametrów.

Mechanizm poprawy istotnych parametrów dobowej zmienności ciśnienia pod wpływem modyfikacji pory podawania inhibitora ACE podlega prostemu i logicznemu wyjaśnieniu na podstawie siły działania hipotensyjnego i farmakokinetyki leku w zależności od pory dawkowania i jej dostosowania do potrzeb określonej grupy pacjentów (np. *non-dippers*).

Mechanizm poprawy dobowej zmienności rytmu serca jest trudniejszy do wyjaśnienia. Badania dotyczące wpływu inhibitorów ACE na wskaźniki zmienności rytmu serca dały sprzeczne rezultaty, co tłumaczy się różnym okresem obserwacji i odmiennym wpływem na regresję zmian narządowych w poszczególnych badaniach. Rzeczywiście, korzystny wpływ inhibitorów ACE na wskaźniki zmienności rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym może się wiązać z ich działaniem powodującym regresję zmian narządowych, takich jak przerost mięśnia sercowego i przebudowa naczyń krwionośnych. Wydaje się, że zmiany struktury naczyń mogą mieć tu większe znaczenie niż regresja przerostu lewej komory, ze względu na znaczenie mechanizmów baroreceptorowych w aorcie i tętnicach szyjnych. Stwierdzono ponadto, że inhibitory ACE powodują normalizację profilu dobowego zmienności rytmu serca, co tłumaczy się ich korzystnym wpływem na wzrost modulacji przywspółczulnej serca przez zahamowanie wagolitycznego działania angiotensyny II.

Wnioski

1. Efekt hipotensyjny chinaprilu oceniany w pomiarze tradycyjnym był dla ciśnienia skurczowego większy w przypadku wieczornego dawkowania leku. Natomiast w całodobowym pomiarze ABPM obserwowany efekt hipotensyjny nie różnił się istotnie dla obu ciśnień w zależności od pory dawkowania inhibitorów ACE.

2. Dawkowanie wieczorne chinaprilu zwiększa zmienność rytmu serca bardziej niż dawkowanie poranne. Analiza częstotliwościowa wskazuje, że w porze dziennej wiąże się to z korzystną modulacją ukła-

du przywspółczulnego, a w porze nocnej z modulacją układu współczulnego i przywspółczulnego.

3. Korzystny wpływ inhibitora ACE na zmienność rytmu serca wydaje się niezależny od efektu hipotensyjnego, zarówno przy dawkowaniu porannym, jak i wieczornym.

Streszczenie

Wstęp Zmienność rytmu serca (HRV) stanowi wskaźnik równowagi współczulno-przywspółczulnej. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obserwowano obniżenie parametrów HRV, a leczenie inhibitorami ACE wykazuje na nie korzystny wpływ. Celem pracy była ocena wpływu inhibitora ACE, chinaprilu, na profil i zmienność dobową ciśnienia oraz próba ustalenia zależności pomiędzy wpływem inhibitora ACE na HRV a efektem hipotensyjnym w zależności od pory jego dawkowania.

Materiał i metody Badaniem objęto 60 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, w wieku $40,0 \pm 15,7$ roku. Po 2-tygodniowym okresie placebo chorzy otrzymywali rano 10 mg chinaprilu. W wypadku nieskuteczności leczenia po 2 tygodniach podwajano dawkę. Po 4 tygodniach zmieniano dawkowanie na wieczorne i kontynuowano leczenie przez kolejne 4 tygodnie. Na wizytach V1, V3, V4 wykonano 24-godzinne badanie EKG. Ocenie poddano wybrane parametry analizy czasowej i częstotliwościowej HRV. **Wyniki** Przy dawkowaniu chinaprilu rano uzyskano normalizację SBP u 55% i DBP u 61,7% chorych, natomiast przy dawkowaniu wieczornym odpowiednio u 75% i u 78% chorych. Większość parametrów czasowej HRV zwiększyła się po leczeniu, ale tylko przy wieczornym dawkowaniu uzyskano istotne statystycznie różnice dla SDNN, SDANN, rMSDD, p50NN oraz TINN. W dzień i w nocy pod wpływem leczenia zwiększyły się TP, HF i LF, ale tylko przy dawkowaniu wieczornym obserwowane zmiany były istotne statystycznie dla TP i HF, a w nocy także dla LF. Analiza korelacji pomiędzy zmianami parametrów dobowej zmienności ciśnienia a zmianami parametrów HRV pod wpływem leczenia inhibitorem ACE nie wykazała logicznych zależności.

Wnioski Dawkowanie wieczorne inhibitora ACE bardziej niż dawkowanie poranne zwiększa zmienność rytmu serca, a korzystny wpływ inhibitora ACE na HRV wydaje się niezależny od efektu hipotensyjnego, zarówno przy dawkowaniu rannym, jak i wieczornym.

słowa kluczowe: inhibitor konwertazy angiotensyny, zmienność rytmu serca, pora dawkowania

Nadciśnienie Tętnicze 2007, tom 11, nr 1, strony 27–36.

Piśmiennictwo

- Furlan R., Guzzetti S., Crivellaro W. i wsp. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81 (2): 537–547.
- Kohara K., Nishida W., Maguchi M., Hiwada K. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension* 1995; 26 (5): 808–814.
- Guzzetti S., Dassi S., Balsama M., Ponti G.B., Pagani M., Malliani A. Altered dynamics of the circadian relationship between systemic arterial pressure and cardiac sympathetic drive early on in mild hypertension. *Clin. Sci. (Lond.)* 1994; 86 (2): 209–215.
- Muiesan M.L., Rizzoni D., Zulli R. i wsp. Circadian changes of power spectral analysis of heart rate in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *High Blood Press.* 1996; 5: 166–172.
- Hojo Y., Noma S., Ohki T., Nakajima H., Satoh Y. Autonomic nervous system activity in essential hypertension: a comparison between dippers and non-dippers. *J. Hum. Hypertens.* 1997; 11: 665–671.
- Petretta M., Marciano F., Bianchi V. i wsp. Power spectral analysis of heart period variability in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am. J. Hypertens.* 1995; 8: 1206–1213.
- Mancia G., Ferrari A., Pomidossi G. i wsp. Twenty-four-hour blood pressure profile and blood pressure variability in untreated hypertension and during antihypertensive treatment by once-a-day nadolol. *Am. Heart J.* 1984; 108 (4 cz. 2): 1078–1083.
- Piotrowicz R. Zmienność rytmu serca. *Via Medica* 1995; 174–175.
- Vesalainen R.K., Kantola I.M., Airaksinen K.E., Tahvanainen K.U., Kaila T.J. Vagal cardiac activity in essential hypertension: the effects of metoprolol and ramipril. *Am. J. Hypertens.* 1998; 06: 649–658.
- Guzzetti S., Piccaluga E., Casati R. i wsp. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J. Hypertens.* 1988; 6 (9): 711–717.
- Korkmaz M.E., Muderrisoglu H., Ulucam M., Ozin B. Effects of spironolactone on heart rate variability and left ventricular systolic function in severe ischemic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86 (6): 649–653.
- Tomiyama H., Nakayama T., Watanabe G. i wsp. Effects of short-acting and long-acting loop diuretics on heart rate variability in patients with chronic compensated congestive heart failure. *Am. Heart J.* 1999; 137 (3): 543–548.
- Farquharson C.A., Struthers A.D. Increasing plasma potassium with amiloride shortens the QT interval and reduces ventricular extrasystoles but does not change endothelial function or heart rate variability in chronic heart failure. *Heart* 2002; 88 (5): 475–480.
- Minami J., Ishimitsu T., Kawano Y., Matsuoka H. Effects of amlodipine and nifedipine retard on autonomic nerve activity in hypertensive patients. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1988; 25: 572–576.
- Cook J.R., Bigger J.T. Jr, Kleiger R.E., Fleiss J.L., Steinman R.C., Rolnitzky L.M. Effect of atenolol and diltiazem on heart period variability in normal persons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17 (2): 480–484.
- Lucini D., Strappazon P., Colombo F., Malliani A., Pagani M. Maintained autonomic responses to moderate exercise in hypertensive patients treated with lacidipine. *J. Hypertens.* 1997; 15: 1751–1754.
- Tomiyama H., Kimura Y., Sakuma Y. i wsp. Effects of an ACE inhibitor and calcium channel blocker on cardiovascular autonomic nervous system and carotid distensibility in patients with mild to moderate hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 682–689.
- Binkley P.F., Haas G.J., Starling R.C. i wsp. Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21 (3): 655–661.
- Flapan A.D., Nolan J., Neilson J.M., Ewing D.J. Effect of captopril on cardiac parasympathetic activity in chronic cardiac failure secondary to coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69 (5): 532–535.
- Rizzoni D., Muiesan M.L., Zulli R. i wsp. Effect of antihypertensive treatment on daytime and nighttime power spectral analysis of heart rate. *Am. J. Hypertens.* 1993; 6: 204–208.
- Poter E. Angiotensin inhibits the action of the vagus nerve on the heart. *Br. J. Pharmacol.* 1982; 75–79.
- Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *ESH/ESC Hypertension Guidelines J. Hypertens.* 2003; 21 (10): 1779–1786.
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.
- Devereux R.B., Reichel N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613.
- Pueyo C., Diaz C., Sol J.M. i wsp. Efficacy and safety of Quinapril once daily as monotherapy for patients with poorly controlled hypertension. *Clin. Drug Incest.* 2000; 20: 81–88.
- Dzau V., Julius S., Weber M. ADOPT trial results: Comparison of response rates by age, race, medical history. *Am. J. Hypertens.* 1994; 7: 123A.
- Menezes Ada S. Jr, Moreira H.G., Daher M.T. Analysis of heart rate variability in hypertensive patients before and after treatment with angiotensin II-converting enzyme inhibitors. *Arq. Bras. Cardiol.* 2004; 83 (2): 169–172; 165–168.
- Banach T., Kolasinska-Kloch W., Furgala A., Laskiewicz J. The effect of the year angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE I) intake on circadian heart rate variability in patients with primary hypertension. *Folia Med. Cracov.* 2001; 42 (3): 129–140.
- Kontopoulos A.G., Athyros V.G., Didangelos T.P. i wsp. Effect of chronic quinapril administration on heart rate variability in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1997; 20 (3): 355–361.
- Binkley P.F., Haas G.J., Starling R.C. i wsp. Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21 (3): 655–661.
- Mancia G., Parati G., Pomidossi G., Casadei R., Di Rienzo M., Zanchetti A. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. *Hypertension* 1986; 8 (2): 147–153.
- Radaelli A., Bernardi L., Valle F. i wsp. Cardiovascular autonomic modulation in essential hypertension. Effect of tilting. *Hypertension* 1994; 24 (5): 556–563.
- Radaelli A., Ricordi L., Corbellini D. i wsp. The variability of the heart rate, arterial pressure and peripheral circulation as the indices of autonomic control in essential hypertension. *Cardiologia* 1991; 36 (12): 961–969.
- Huikuri H.V., Ylitalo A., Pikkujamsa S.M. i wsp. Heart rate variability in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77 (12): 1073–1077.

35. Petretta M., Bonaduce D., Marciano F. i wsp. Effect of 1 year of lisinopril treatment on cardiac autonomic control in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 27: 330–338.
36. Tomiyama H., Kimura Y., Sakuma Y. i wsp. Effects of an ACE inhibitor and calcium channel blocker on cardiovascular autonomic nervous system and carotid distensibility in patients with mild to moderate hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 682–689.
37. Veerman D.P., Douma C.E., Jacobs M.C., Thien T., Van Montfrans G.A. Effects of acute and chronic angiotensin converting enzyme inhibition by spirapril on cardiovascular regulation in essential hypertensive patients. Assessment by spectral analysis and haemodynamic measurements. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1996; 41 (1): 49–56.
38. Manolis AJ., Beldekos D., Handanis S. i wsp. Comparison of spirapril, isradipine, or combination in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: effects on LVH regression and arrhythmogenic propensity. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11 (6 cz. 1): 640–648.
39. de Champlain J., Yacine A., Le Blanc R., Bouvier M., Lebeau R., Nadeau R. Effects of trandolapril on the sympathetic tone and reactivity in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73 (10): 18C–25C.
40. Pagani M., Pizzinelli P., Mariani P., Lucini D., di Michele R., Malliani A. Effects of chronic cilazapril treatment on cardiovascular control: a spectral analytical approach. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992; 19 (supl. 6): S110–S116.
41. Kolasinska-Kloch W., Furgala A., Banach T., Laskiewicz J., Thor P.J. Circadian heart rate variability in patients with primary arterial hypertension. *Przegl. Lek.* 2002; 59 (9): 752–755.
42. Kolasinska-Kloch W., Pitala A., Szumanska M., Thor P. Circadian rhythm of autonomic heart activity in patients with primary essential hypertension treated with angiotensin converting enzyme inhibitor. *Przegl. Lek.* 2000; 57 (1): 15–18.
43. Parati G., Castiglioni P., Di Rienzo M., Omboni S., Pedotti A., Mancia G. Sequential spectral analysis of 24-hour blood pressure and pulse interval in humans. *Hypertension* 1990; 16 (4): 414–421.
44. Takalo R., Korhonen I., Turjanmaa V., Majahalme S., Tuomisto M., Uusitalo A. Short-term variability of blood pressure and heart rate in borderline and mildly hypertensive subjects. *Hypertension* 1994; 23 (1): 18–24.