

Znaczenie prognostyczne zmienności rytmu serca i zmienności ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

The prognostic value of heart rate variability and blood pressure variability in hypertension

Summary

In recent years heart rate variability (HRV) and blood pressure variability (BPV) have been extensively studied as parameters reflecting changes in cardiovascular autonomic function. Autonomic dysfunction is more frequent in hypertensives than in normotensives.

At present there are no studies focusing on the prognostic value of HRV in hypertensives. There are no clearly defined recommendations for use of HRV in routine practice, either. For this reason, it is not clear whether the detection of low/high HRV should have any clinical implications. However, evidence shows that HRV may have a significant predictive value in the development of arterial hypertension.

BPV has been documented as a prognostic factor for the development of target organ injury in hypertension and cardiovascular mortality. The prognostic value of global blood pressure variability (SD) and nocturnal blood pressure fall is better documented than that of morning blood pressure surge. The present paper provides the results of studies divided into cross-sectional and prospective. Despite the proved prognostic value, BPV is not widely used due to a lack of recommendations on the optimal BPV indices, reference values and limited knowledge of therapeutic modulation of BPV. This status has been reflected in the newest guidelines of the ESH and ESC, in which BPV was included as a promising parameter, but still under study and not recommended for use in clinical practice.

key words: heart rate variability, blood pressure variability, prognostic value

Arterial Hypertension 2005, vol. 9, no 4, pages 233–242.

Wstęp

Układ autonomiczny odgrywa znaczącą rolę w regulacji ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*) oraz akcji serca i poprzez to jest istotnym czynnikiem patofizjologicznym w rozwoju nadciśnienia tętniczego. W wielu badaniach przeprowadzonych w populacji chorych na nadciśnienie tętnicze potwierdzono obecność zaburzonej autonomicznej kontroli akcji serca i BP poprzez ocenę zmienności rytmu serca (HRV, *heart rate variability*) [1–5] oraz zmienności ciśnienia tętniczego (BPV, *BP variability*) [6–9]. Stwierdza się zatem wzrost zainteresowania znaczeniem prognostycznym stosowania parametrów HRV oraz BPV w ocenie chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Znaczenie prognostyczne zmienności rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym

Parametry zmienności rytmu serca

W ostatnich latach nastąpił intensywny postęp w badaniach nad sposobami oceny zmienności rytmu serca oraz nad ich klinicznym znaczeniem [10]. Do najpowszechniej stosowanych metod analizy HRV należą analiza czasowa oraz częstotliwościowa.

Adres do korespondencji: dr hab. med. Danuta Czarnecka
I Klinika Kardiologii IK CM UJ
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków
tel.: (012) 424–73–00, faks: (012) 424–73–20
e-mail: dczarnecka@interia.pl

 Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1428–5851

Parametry analizy czasowej opierają się bądź na bezpośrednich pomiarach odstępów NN (SDNN, SDANN, SDNN *index*), bądź na różnicach pomiędzy odstępami NN (rMSSD, NN50, pNN50). Wskaźnikiem analizy czasowej najczęściej stosowanym w praktyce, a zarazem charakteryzującym się bardzo dobrze udokumentowanym znaczeniem jest SDNN (odchylenie standardowe od długości odstępów NN), będący globalnym odzwierciedleniem zmienności rytmu serca [10].

Z kolei analiza częstotliwościowa HRV, wykorzystując transformacje Fouriera w celu określenia amplitudy oscylacji długości odstepu RR (czyli mocy widma), umożliwia identyfikację poszczególnych częstotliwości składowych mocy zmienności rytmu serca. W uproszczeniu przyjmuje się, że oscylacje w zakresie wysokich częstotliwości (HF, *high frequency*) odpowiadają rytmowi oddychania i są wskaźnikiem aktywności przywspółczulnej, zaś oscylacje w zakresie niskich częstotliwości (LF, *low frequency*) są zależne zarówno od układu współczulnego, jak i przywspółczulnego. Stosunek LF do HF obrazuje równowagę między tymi dwoma układami. Nie są natomiast jeszcze dobrze poznane czynniki determinujące moc widma w zakresie bardzo niskich częstotliwości (VLF, *very low frequency*) [10, 11].

Zmienność rytmu serca a rozwój nadciśnienia tętniczego

Znane są obecnie wyniki badań zarówno przekrojowych, jak i prospektywnych potwierdzających, że parametry HRV mogą mieć istotne znaczenie predykcyjne w odniesieniu do rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Badania przekrojowe

Ważnym czynnikiem wpływającym na wystąpienie w przyszłości nadciśnienia tętniczego jest dodatni wywiad rodzinny w tym kierunku. Potwierdzono dodatnią korelację pomiędzy rodzicami a potomstwem, a także istnienie zależności pomiędzy parami krewnych w odniesieniu do parametrów HRV [12, 13]. W badaniu *Framingham* analiza przeprowadzona dla 517 par rodzeństwa wykazała obecność korelacji dla parametrów HF, LF, wskaźnika LF/HF oraz częstości akcji serca [14]. Z kolei w *Kibbutzim Family Study* udokumentowano istnienie silnych korelacji dla parametrów odzwierciedlających aktywność parasympatyczną zarówno dla par rodziców i dzieci, jak i dla par rodzeństwa [15]. W badaniach wśród bliźniąt także potwierdzono istnienie dziedziczności parametrów HRV, a zwłaszcza długości odstepu RR oraz składowej HF [16].

Zapoczątkowało to badania nad rolą układu autonomicznego na wczesnych etapach rozwoju nad-

ciśnienia tętniczego. Analizowano między innymi zmienność rytmu serca u potomstwa osób z nadciśnieniem tętniczym [17]. W pracy Lopesa i wsp. [17] wykazano, że potomkowie pacjentów ze złośliwym nadciśnieniem tętniczym charakteryzują się wyższą zmiennością rytmu serca w okresie dnia w porównaniu z potomkami osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. W innym badaniu stwierdzono, że grupa młodych osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, których rodzice chorowali na nadciśnienie, cechowała się wyższymi wartościami LF, a także wskaźnika LF/HF [18]. Potwierdziło to również badanie Pitzalis i wsp. [19], która wykazała u młodych osób z prawidłowym ciśnieniem upośledzenie autonomicznej modulacji częstości akcji serca w grupie obciążonej rodzinnym występowaniem nadciśnienia tętniczego, jednak tylko dla płci męskiej.

Istnieją także inne dane wskazujące, że pacjenci z nadciśnieniem charakteryzują się zaburzoną równowagą układu autonomicznego w porównaniu z normotonicznymi. W części przekrojowej badania ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*), której celem było wykazanie potencjalnej zależności pomiędzy wskaźnikami HRV a występowaniem nadciśnienia tętniczego, wykazano niższe wartości parametrów HF i LF oraz SDNN w grupie osób z nadciśnieniem (zarówno leczonych, jak i nieleczonych) w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem (tab. I). Z kolei osoby z nadciśnieniem leczonym cechowały niższe wartości parametru LF w porównaniu z chorymi z nadciśnieniem nieleczonym. Nie stwierdzono natomiast znaczących różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wskaźnika LF/HF.

Również w badaniu *Framingham* (tab. I) potwierdzono, iż parametry HRV (także z wyjątkiem wskaźnika LF/HF) były obniżone zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z osobami z ciśnieniem prawidłowym. Różnice te pozostały istotne po skorygowaniu ich wartości względem czynników klinicznych (wiek, wskaźnik masy ciała [*body mass index*], palenie tytoniu, spożycie alkoholu) w analizie wieloczynnikowej.

Badania prospektywne

Bardziej wiarygodnych danych na temat roli HRV w rozwoju nadciśnienia tętniczego dostarczają badania prospektywne.

Pierwszym z wielu badań dokumentujących zależność pomiędzy układem autonomicznym a rozwojem nadciśnienia tętniczego było badanie ARIC (tab. I). Do analizy włączono 1338 osób, zaś okres obserwacji wynosił 3 lata. Analizę HRV dla parametrów zarówno czasowych, jak i częstotliwościowych wykonywano na podstawie zapisów 2-minutowych. Spośród badanych

Tabela I. Zmienność rytmu serca a rozwój nadciśnienia tętniczego**Table I.** Heart rate variability as a predictor of hypertension onset

Autorzy	Badanie	Wiek (lata), płeć	Populacja obserwacji	Czas obserwacji	Wskaźniki HRV korelujące z rozwojem nadciśnienia tętniczego
Liao D. i wsp. [2]	ARIC	45–64 M, K	Część przekrojowa: n = 2061 Część prospektywna: n = 1338	3 lata	Część przekrojowa badania: ↓ HF, LF, SDNN w nadciśnieniu Część prospektywna: odwrotna korelacja dla HF, LF/HF, SDNN
Singh J. i wsp. [20]	Framingham	28–62 M, K	Część przekrojowa: n = 2042 Część prospektywna: n = 1434	4 lata	Część przekrojowa badania: ↓ SDNN, LF, HF, VLF, TP, rMSSD, pNN50 w nadciśnieniu (M, K) Część prospektywna: LF u M (także po skorygowaniu względem wieku, płci, BMI, spożycia alkoholu, palenia tytoniu oraz wyjściowego SBP i DBP)
Broda G. [21]	POL-MONICA	35–64 M	n = 118	5 lat	Model A: wzrost ryzyka zachorowalności na nadciśnienie: ↓ SDNN, HF, ↑ LF/HF Model B: brak zależności

wyodrębniono grupę z prawidłowym ciśnieniem, z nadciśnieniem nieleczonym oraz leczonym. Zaobserwowano istotną odwrotną korelację pomiędzy zapadalnością na nadciśnienie a wyjściowymi parametrami HRV — zwłaszcza mocą widma w zakresie HF, ale także LF/HF oraz SDNN, przy braku powyższego związku dla wskaźnika LF.

Pomimo pewnych niedoskonałości metodologicznych (krótkie zapisy 2-minutowe, stosunkowo niedługi okres obserwacji) badanie ARIC było jednak badaniem przełomowym, wskazującym na obniżoną wydolność układu parasympatycznego u osób zagrożonych rozwojem nadciśnienia i na konieczność dalszych badań nad rolą HRV w rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Badanie *Framingham* (tab. I) było kolejnym, w którym potwierdzono, że dysregulacja układu autonomicznego może mieć znaczenie w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Do badania zakwalifikowano 1434 osoby z populacji *Framingham*, okres obserwacji wynosił zaś 4 lata. Do analizy HRV (parametry czasowe i częstotliwościowe) wykorzystano zapisy o długości 2 godzin. Najlepszym wskaźnikiem predykcyjnym HRV w przewidywaniu rozwoju nadciśnienia okazała się moc widma w zakresie LF, ale wyłącznie u mężczyzn. Zależność ta pozostała istotna po skorygowaniu w stosunku do wieku, płci, BMI, spożycia alkoholu, palenia tytoniu oraz wyjściowego ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*). Co interesujące, niższa moc widma LF wiązała się z wyższym przyrostem średniego ciśnienia w badanym okresie. Spadek LF o 1 jednostkę logarytmowaną wiązał się ze wzrostem odpowiednio SBP i DBP o 1,95 mm Hg/0,70 mm Hg

u mężczyzn oraz o 0,83 mm Hg/0,26 mm Hg u kobiet w ciągu 4 lat. Parametru LF nie powinno się zatem traktować jako prostego wskaźnika aktywności współczulnej, tym bardziej, że chorych z nadciśnieniem tętniczym charakteryzuje wyższa aktywność współczulna. Brak powyższej zależności u kobiet próbuje się natomiast wyjaśniać różnicami w wyjściowym HRV, determinowanymi przez płeć, zmiany hormonalne towarzyszące nadciśnieniu pierwotnemu oraz cykliczne zmiany HRV obserwowane u kobiet.

Znaczenie zmienności rytmu serca w przewidywaniu wystąpienia nadciśnienia tętniczego oceniała także dla polskiej populacji Broda (tab. I). Spośród uczestniczących w programie POL-MONICA zrekrutowano 118 mężczyzn z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i poddano ich 5-letniej obserwacji. Ryzyko zapadalności na nadciśnienie tętnicze oceniano w analizie wieloczynnikowej, testując każdy parametr HRV w 2 modelach, przy czym model A uwzględniał wpływ wieku, palenia tytoniu, otyłości, spożycia alkoholu, zaś model B dodatkowo obejmował również częstość akcji serca. W modelu A redukcja parametrów SDNN, LF i HF o 1 jednostkę logarytmowaną wiązała się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego odpowiednio o 60%, 20% i 30%, jednak istotność obserwowano tylko dla parametru HF. Z kolei dla wskaźnika LF/HF stwierdzono odwrotną zależność — spadek o 1 jednostkę niemianowaną wiązał się ze statystycznym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego o 33%. Obserwowane tendencje w odniesieniu do parametru HF były zatem zbliżone do obserwowanych w badaniu ARIC. Związek ten tracił jednak istotność po skorygowaniu względem częstości akcji

serca w modelu B i żaden z analizowanych parametrów HRV nie okazał się tu istotnym predyktorem wystąpienia nadciśnienia tętniczego.

Wartość prognostyczna zmienności rytmu serca

Jak wykazano, HRV ma istotne znaczenie prognostyczne w odniesieniu do „twardych” kryteriów oceny badania nie tylko w populacjach wysokiego ryzyka, ale i w populacji ogólnej. Mniejsza zmienność rytmu serca wiąże się z większą śmiertelnością po zawale serca [22, 23], w niewydolności układu sercowo-naczyniowego [24], wśród chorych na cukrzycę [25]. W populacji ogólnej obniżenie parametrów HRV koreluje ze zwiększoną śmiertelnością ogólną i sercowo-naczyniową oraz z większą zapadalnością na choroby układu sercowo-naczyniowego, jak choroba wieńcowa, zawał serca, zastoinowa niewydolność serca, oraz z większym ryzykiem zagrożających życiu zaburzeń rytmu [25, 26].

Jednym z ważniejszych badań oceniających znaczenie prognostyczne HRV było badanie *Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction (ATRAMI)* [23]. Udokumentowano w nim istotnie wyższą śmiertelność sercowo-naczyniową chorych po niedawno (do 28 dni) przeżytym zawale serca, u których wartość parametru SDNN była niższa od 70 ms. W badaniu tym wykazano, że chorzy z niższą HRV charakteryzują się większym ryzykiem wystąpienia utrwalonego częstoskurczu komorowego (VT, *ventricular tachycardia*), choć HRV miała mniejsze znaczenie predykcyjne niż osłabiony odruch z baroreceptorów czy obecność nieutrwalonego częstoskurczu komorowego w tej populacji.

Obecnie nie ma badań koncentrujących się na znaczeniu prognostycznym HRV wyłącznie w populacji z nadciśnieniem tętniczym. Zważywszy, że zaburzenia funkcji układu autonomicznego są częstsze w tej populacji niż u osób z prawidłowym ciśnieniem [24, 25], dane takie mogłyby wiele wnosić w tej dziedzinie. Inną interesującą kwestią jest, czy zmiana HRV pod wpływem leczenia przeciwnadciśnieniowego może wpływać na rokowanie w tej grupie chorych. Odpowiedź na to pytanie mogłaby dostarczyć dodatkowego kryterium wyboru klasy leku do terapii nadciśnienia.

Zmienność rytmu serca a rokowanie u osób w starszym wieku

W porównaniu z grupą młodszych pacjentów inne jest znaczenie HRV u osób starszych. Choć niższe parametry HRV w tej populacji mogą mieć nie-

korzystne znaczenie prognostyczne, to ma to mniejsze znaczenie niż u młodszych osób. Natomiast wydaje się, że u chorych starszych także zbyt wysokie wartości HRV wiążą się ze zwiększonym ryzykiem [27]. Postulowano, iż może to być odzwierciedleniem ogólnie mniejszej wydolności układu autonomicznego, także w zakresie kontroli rytmu serca.

W badaniu *Framingham* [28] wzrost parametrów HRV (SDNN, wskaźniki analizy częstotliwościowej) wiązał się z wyższym ryzykiem zgonu u obu płci w wieku powyżej 63 lat. Z kolei badanie Zutphen [29] przeprowadzone w populacji mężczyzn w starszym wieku wykazało, że niekorzystne znaczenie prognostyczne obniżonej HRV było słabiej wyrażone u osób starszych w porównaniu z wartością prognostyczną podwyższonej całkowitej zmienności. Niekorzystny prognostycznie wpływ podwyższonej HRV na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych wykazano także u starszych kobiet w badaniu *The Bronx Aging Study* [30]. W *Rotterdam Study* [31] w trakcie 4-letniej obserwacji wykazano, że wśród osób w wieku powyżej 55 lat zarówno podwyższenie, jak i obniżenie SDNN wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Z kolei w badaniu *Hoorn Study* [32], w którym czas obserwacji był dłuższy i wyniósł 8 lat, wykazano, iż osoby, które zmarły w tym okresie, cechowały się wyjściowo istotnie niższymi wartościami testów autonomicznych, w tym parametrów HRV (całkowita zmienność rytmu serca, LF oraz HF). Jednak wykazano też, że upośledzona czynność układu autonomicznego pogarszała rokowanie tylko u osób o zwiększonym ryzyku, które wyjściowo w wywiadzie podawały obecność nadciśnienia tętniczego, cukrzycy bądź innej choroby układu sercowo-naczyniowego.

Zmienność rytmu serca a międzynarodowe standardy postępowania

Obecnie nie ma jednoznacznie określonych zaleceń odnośnie stosowania oceny HRV w praktyce klinicznej. Według standardów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, European Society of Cardiology) i Północnoamerykańskiego Towarzystwa Stymulacji Serca i Elektrofizjologii (NASPE, *North American Society of Pacing and Electrophysiology*) opublikowanych w 1996 roku [10], HRV jest niezależnym wskaźnikiem prognostycznym u chorych po zawale serca (w przypadku powikłań arytmicznych ma nawet przewagę nad frakcją wyrzutową lewej komory serca). Wytyczne zwracają uwagę, że zapisy 24-godzinne mają większą wartość rokowniczą niż krótkie kilkunastominutowe rejestracje. Zalecane jest stosowanie wskaźników analizy czasowej, przy czym przyjmuje się, że

wysokie ryzyko niesie ze sobą wartość SDNN < 50 ms lub *triangular index* < 15.

Równocześnie jednak autorzy wytycznych zwracają uwagę, że HRV w ocenie ryzyka należy rozpatrywać w kontekście innych wskaźników zagrożenia, gdyż jego wartość jako jedyne go wskaźnika rokowniczego jest ograniczona.

Należy także podkreślić, że chociaż od czasu opublikowania w 1996 roku powyższych zaleceń wzrosła liczba danych naukowych dotyczących HRV, wciąż nie ma ścisłych wytycznych, jakie wskaźniki można stosować w stratyfikacji ryzyka, a przede wszystkim nie wiadomo, czy stwierdzenie zbyt niskiej/wysokiej HRV powinno mieć konsekwencje terapeutyczne.

Znaczenie prognostyczne zmienności ciśnienia tętniczego w nadciśnieniu

Parametry zmienności ciśnienia tętniczego

Obecnie istnieje wiele metod, na podstawie których można analizować zarówno samą zmienność ciśnienia, jak i jej poszczególne składowe. Najogólniej ujmując, zapisy ciśnienia tętniczego, na bazie których można następnie obliczać zmienność, uzyskuje się na podstawie ciągłej bądź nieciągłej rejestracji wartości ciśnienia [33, 34]. Ciągłe monitorowanie ciśnienia tętniczego początkowo było osiągalne jedynie dzięki inwazyjnej technice wprowadzenia cewnika do jednej z większych tętnic obwodowych. Następnie dzięki wynalezionej w latach 60. XX wieku technice Penaza możliwy stał się pomiar ciśnienia metodą nieinwazyjną (*beat-to-beat*) z palca w warunkach stacjonarnych (Finapres monitor) bądź ambulatoryjnych (Portapres) [33–35].

Nie ulega wątpliwości, że znacznie więcej danych na temat BPV dostarcza ciągle monitorowanie ciśnienia tętniczego, które jednak ze względu na koszt oraz ograniczone możliwości klinicznego zastosowania, pozostaje głównym instrumentem badań naukowych. Tymczasem tylko przy jego zastosowaniu możliwa jest szczegółowa analiza spektrum oscylacji ciśnienia tętniczego. I tak, w monitorowaniu ciśnienia metodą *beat-to-beat* możliwa jest ocena nie tylko globalnej zmienności ciśnienia (odchylenie standardowe), ale również mocy widma ciśnienia tętniczego (moc całkowita, HF, LF, VLF, HF/LF) oraz nachylenia szybkich zmian ciśnienia tętniczego (w ciągu 24-godzinnej rejestracji) [35].

Automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) zaliczany do metod nieciągłej rejestracji ciśnienia, jest obecnie najpowszechniej stosowaną techniką pozwalającą na wgląd w dynamiczne zmiany ciśnienia w ciągu doby [33, 34]. Umożliwia ocenę zarówno

globalnej zmienności ciśnienia, jak i niektórych jej cyklicznych komponentów związanych z rytmem całodobowym. Pomimo istotnych ograniczeń w ocenie zmienności krótkoterminowej, zapewnia jednak wgląd w długoterminowe wahania ciśnienia tętniczego oraz w znacznie prostszy i bardziej ekonomiczny sposób niż metody ciągłej rejestracji dostarcza informacji na temat profilu dobowego ciśnienia. W praktyce stosuje się ocenę globalnej zmienności ciśnienia tętniczego, ocenę nocnego spadku ciśnienia oraz jego porannego wzrostu.

Znaczenie prognostyczne globalnej zmienności ciśnienia tętniczego — badania przekrojowe

Do oceny zmienności ciśnienia tętniczego (BPV) najczęściej stosuje się obliczenie odchylenia standardowego (SD, *standard deviation*) od średnich wartości ciśnienia tętniczego uzyskiwanych w ciągu 24-godzinnej rejestracji lub oddzielnie dla okresu dnia i nocy. Wykazano, że jeśli częstość pomiarów w ABPM jest wystarczająco duża, otrzymywane wartości SD nie różnią się znacząco od uzyskiwanych za pomocą metod ciągłej rejestracji ciśnienia [36].

Przeprowadzono wiele badań, których wyniki wskazują na istnienie zależności pomiędzy SD z wartości ciśnienia a uszkodzeniami narządów docelowych (serce, tętnice, nerki) w nadciśnieniu tętniczym. Zaobserwowano, że wzrost SD od SBP zarówno dla całej doby, jak i okresu dnia koreluje ze wskaźnikiem masy lewej komory serca (LVMI, *left ventricular mass index*) [37, 38], grubością kompleksu *intima-media* (IMT, *intima-media thickness*) [39], a także z mikroalbuminurią [37]. Zmienność ciśnienia tętniczego oceniana poprzez SD koreluje także z występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych, niezależnie od wartości ciśnienia [40]. Wykazano również dodatnią korelację pomiędzy zmiennością ciśnienia (SD na podstawie zarówno metody ciągłej — Portapres, jak i 24-ABPM) a występowaniem cichego niedokrwienia mózgu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [41].

Jednym z pionierskich badań w tej dziedzinie była praca Paratiego i wsp. [42] oceniająca zależność pomiędzy zmiennością średniego ciśnienia tętniczego (MAP, *mean arterial pressure*) a wielkością uszkodzeń narządowych w nadciśnieniu tętniczym. Wykazano, że w każdym kwintylu MAP u pacjentów z SD powyżej średniej dla badanej grupy występują bardziej zaawansowane uszkodzenia narządowe niż u chorych z niską BPV. Wprawdzie badanie to wykonano z zastosowaniem ciągłego inwazyjnego pomiaru ciśnienia metodą Oxford, jednak jak wykaza-

no, przy dostatecznej częstości pomiarów w ABPM (maksymalnie co 20 min) uzyskiwane wartości BPV z obu metod są porównywalne.

W badaniu *Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Asso-ciazioni* (PAMELA) [43] zastosowano szczególny typ analizy BPV. Za pomocą transformacji Fouriera podzielono całkowitą BPV na cykliczne składowe (odpowiadające rytmowi dobowemu) i resztową składową „chaotyczną”, pozostałą po odrzuceniu składowych cyklicznych. Wykazano, że tylko ta ostatnia istotnie korelowała z LVMI, po skorygowaniu względem wieku, płci i SBP z 24 h. Należy jednak pamiętać, że wartość BPV jest bardzo uzależniona od innych czynników, które wpływają na zaawansowanie uszkodzeń narządowych. W badaniu, które przeprowadzili Roman i wsp. [44] stwierdzono silne korelacje odchylenia standardowego SBP i DBP w ciągu dnia i nocy zarówno z zaawansowaniem zmian w tętnicach szyjnych, jak i z LVMI. Jednak po uwzględnieniu w analizie wieloczynnikowej zmiennych zakłócających BPV (wiek, płeć, SBP, DBP, stężenie cholesterolu, palenie tytoniu, leczenie przeciwnadciśnieniowe) przestała ona istotnie korelować z LVMI, natomiast dla zmian w tętnicach szyjnych jedynie SD z pomiarów dziennych pozostało istotnym i niezależnym predyktorem.

Znaczenie prognostyczne globalnej zmienności ciśnienia tętniczego — badania długotrwałe

Istnieje wiele badań dokumentujących znaczenie prognostyczne BPV w długofalowej obserwacji, zarówno dla uszkodzeń narządowych, jak i dla „twardych” kryteriów oceny. W badaniu, które przeprowadzili Frattoli i wsp. (tab. II), SD od ciśnienia tętniczego zarówno dla całej doby, jak i dnia oraz nocy pozwalało przewidywać progresję uszkodzeń narządowych w nadciśnieniu. Wskaźnik masy lewej komory po okresie obserwacji trwającym średnio 7,4 roku zależał istotnie od wyjściowej wartości BPV. Także w tym badaniu zastosowano ciągle monitorowanie ciśnienia metodą inwazyjną (metoda Oxford).

Z kolei w obserwacji Sandera i wsp. [46] opartej na 24-godzinnej nieciągłej rejestracji ciśnienia odchylenie standardowe SBP w ciągu dnia pozwalało przewidywać progresję IMT i wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych. U starszych pacjentów podwyższone odchylenie standardowe SBP z okresu dnia (> 15 mm Hg) wiązało się z istotnie większym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych w 3-letniej obserwacji. W analizie wieloczynnikowej potwierdzono także znaczenie odchylenia standardowego SBP z okresu dnia jako niezależnego predyktora pro-

gresji miażdżycy w tętnicach szyjnych. Progresja IMT była znacząco wyższa u pacjentów z podwyższoną zmiennością SBP, nawet po skorygowaniu względem innych czynników ryzyka (odpowiednia 0,11 mm/rok vs. 0,05 mm/rok, $p < 0,005$).

Podobnie w badaniu Ohasama [47] zwiększona BPV (odchylenie standardowe SBP), a także HRV (oceniana na podstawie ABPM) w ciągu dnia okazały się niezależnymi predyktorami zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Co więcej, współwystępowanie niskiej HRV z wysoką BPV było znacznie groźniejsze niż występowanie każdej z tych cech z osobna.

Znaczenie prognostyczne nocnego spadku ciśnienia tętniczego

Nie należy zapominać, że BPV to także cykliczne zmiany ciśnienia tętniczego w ciągu doby. Najlepiej zbadaną składową cykliczną BPV jest nocny spadek ciśnienia. W wielu badaniach udokumentowano, iż brak nocnego spadku ciśnienia (*non-dipping*), będący zwykle wyrazem braku fizjologicznej redukcji aktywności współczulnej w nocy, wiąże się z większym nasileniem uszkodzeń narządowych i powikłań sercowo-naczyniowych w nadciśnieniu [34, 48–52] (tab. II). W badaniu *Syst-Eur* [49] niższy nocny spadek ciśnienia wiązał się ze znamienne wyższym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych, zwłaszcza w grupie pacjentów z wysokimi wartościami SBP.

Z drugiej strony jednak także nadmierny nocny spadek ciśnienia nie jest zjawiskiem korzystnym, gdyż, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym, może zwiększać ryzyko niedokrwienia mózgu [52].

Znaczenie prognostyczne porannego wzrostu ciśnienia tętniczego

Poranny wzrost ciśnienia jest nieco słabiej udokumentowanym parametrem BPV [53]. Na podstawie istnienia związku czasowego między tym zjawiskiem a porannym szczytem występowania incydentów sercowo-naczyniowych postulowano, iż oba zjawiska są odzwierciedleniem wzmożonej aktywności współczulnej w godzinach porannych bądź też poranny wzrost ciśnienia sam w sobie prowokuje te incydenty poprzez zwiększenie obciążenia układu sercowo-naczyniowego. Wykazano, że wielkość porannego wzrostu ciśnienia koreluje dodatnio ze stopniem uszkodzenia narządów docelowych w nadciśnieniu tętniczym [54]. W badaniu Ohasama wyższy poranny wzrost ciśnienia wiązał się z większym ryzykiem udaru i subklinicznych uszkodzeń mózgu [55]. Ponadto stwierdzono, że u pa-

Tabela II. Zmienność ciśnienia tętniczego a jego znaczenie prognostyczne w nadciśnieniu**Table II.** Blood pressure variability as a prognostic factor in hypertension

Autorzy	Metoda pomiaru ciśnienia	Płeć, wiek	Populacja	Czas obserwacji	Znaczenie prognostyczne wskaźników BPV
Frattola A. i wsp. [45]	24-h, metoda Oxford	M, K	n = 73	7,4 roku (1–13 lat)	↑ SD MAP powyżej średniej dla grupy: ↑ LVMI
Sander D. i wsp. [46]	24-h ABPM (pomiar co 15 min)	M, K > 55 r.	n = 286	3,3 roku	Odchylenie standardowe SBP dla okresu dnia > 15 mm Hg: ↑ 2-krotny ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i 4-krotny rozwoju miażdżycy w tętnicach szyjnych
Kikuya M. i wsp. [47]	24-h ABPM (pomiar co 30 min)	M, K ≥ 40 r.	n = 1542	8,5 roku	Linijowa zależność pomiędzy wzrostem zmienności ciśnienia (SD) SBP i DBP dla okresu zarówno dnia, jak i nocy a śmiertelnością sercowo-naczyniową Skojarzenie odchylenia standardowego SBP dla okresu dnia powyżej 3. kwintyla z niską HRV (średnia — SD): ↑ 3,5-krotny ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych ¹
Verdecchia P. i wsp. [50]	24-h ABPM	M, K	n = 1392	3,2 roku	Ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych w przeliczeniu na 100 pacjentolat — 1,79 dla <i>dippers</i> ; 4,99 dla <i>non-dippers</i> z nadciśnieniem w ABPM Po korelacji (wiek, płeć, cukrzyca i LVM) ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych wyższe w grupie <i>non-dippers</i> tylko u kobiet (> 6-krotnie)
Ohkubo T. i wsp. [51]	24-h ABPM (pomiar co 30 min)	M, K ≥ 40 r.	n = 1392	9,2 roku	Mniejszy nocny spadek SBP i DBP skorelowany ze zwiększoną śmiertelnością sercowo-naczyniową, niezależnie od 24-h wartości ciśnienia Redukcja o 5% nocnego spadku ciśnienia SBP i DBP: ↑ o 20% śmiertelności sercowo-naczyniowej
Kario K. [52]	24-h ABPM (pomiar co 30 min)	M, K średni wiek 71 lat	n = 575	41 miesięcy (1–68 miesięcy)	Częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych jak i udarów zwiększona w grupie <i>reverse dippers</i> w porównaniu z <i>non-dippers</i> , <i>dippers</i> i <i>extreme dippers</i> Zależność o kształcie litery J pomiędzy nocnym spadkiem ciśnienia a wystąpieniem udaru (<i>extreme dippers</i> — 12%, <i>dippers</i> — 6,1%, <i>non-dippers</i> — 7,6%, <i>reverse dippers</i> — 22%)
Staessen J. i wsp. Syst-Eur [49]	24-h ABPM (pomiar co 30 min)	M, K ≥ 60 r.	n = 808	11 lat	Niższy nocny spadek ciśnienia skorelowany ze ↑ ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od 24-h wartości ciśnienia (↑ o 10% wskaźnika noc/dzień wiązał się z 1,4-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia końcowych incydentów sercowo-naczyniowych)
Kario K. [55]	24-h ABPM (pomiar co 30 min)	M, K średni wiek 72 lata	n = 519	41 miesięcy (1–68 miesięcy)	Wyższy poranny wzrost ciśnienia tętniczego (> 55 mm Hg) był czynnikiem ryzyka udaru niezależnie od 24-h BP, nocnego spadku ciśnienia i wyjściowej obecności cichego niedokrwienia mózgu

¹Po skorygowaniu względem płci, wieku, leczenia przeciwnadciśnieniowego, palenia tytoniu, otyłości, hiperlipidemii, cukrzycy i chorób układu sercowo-naczyniowego oraz 24-h SBP, DBP i częstości akcji serca

centów ze znacznym porannym wzrostem ciśnienia występuje w tym okresie większa długość skorygowanych odstępów QT, co, jak wiadomo, stanowi jeden z czynników ryzyka arytmii komorowych i nagłej śmierci sercowej u osób z nadciśnieniem tętniczym [54].

Zalecenia ESH-ESC z 2003 roku

Choć istnieją dowody, że zmienność ciśnienia ma znaczenie prognostyczne u chorych z nadciśnieniem,

parametr ten ma wciąż istotne ograniczenia dotyczące jego zastosowania w praktyce. Polegają one na braku określenia najlepszych wskaźników BPV i metodologii ich obliczania, braku wartości referencyjnych czy wreszcie ograniczonej wiedzy na temat możliwości terapeutycznego wpływu na BPV. Pewnym krokiem w kierunku uwzględniania dobowych wahań wartości ciśnienia w praktyce klinicznej jest przestrzeganie zasad chronoterapii nadciśnienia tętniczego. Służy ona między innymi temu, aby poprzez zalecaną terapię hipotensyjną dążyć do normalizacji bądź

zachowania prawidłowego rytmu dobowego ciśnienia i poprzez to pośrednio wpływać na zmniejszenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [56].

W zaleceniach ESH-ESC dotyczących nadciśnienia tętniczego [34] stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego opiera się na wartościach ciśnienia oraz obecności uszkodzeń narządowych. Wartość BPV może w przyszłości oprócz tych dwóch predyktorów stanowić trzecią oś uwzględnianą w stratyfikacji ryzyka [57]. Obecnie obowiązujące wytyczne uwzględniły BPV jako obiecujący parametr, jednak wciąż pozostający w fazie badań naukowych i niezalecany do stosowania w praktyce klinicznej.

Streszczenie

W ostatnich latach nastąpił wzrost liczby publikacji dotyczących zmienności rytmu serca (HRV) oraz zmienności ciśnienia tętniczego (BPV) jako parametrów odzwierciedlających modulację autonomiczną układu sercowo-naczyniowego. Zaburzenia funkcji układu autonomicznego są częstsze u osób z nadciśnieniem niż u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym.

Obecnie brak jednak badań dotyczących znaczenia prognostycznego HRV w populacji z nadciśnieniem tętniczym. Nie ma także jednoznacznie określonych zaleceń dotyczących stosowania oceny HRV w ogólnej praktyce klinicznej i nie wiadomo, czy stwierdzenie zbyt niskiej/wysokiej HRV powinno mieć konsekwencje terapeutyczne. Znane są natomiast wyniki badań potwierdzających, że parametry HRV mogą mieć istotne znaczenie predykcyjne w rozwoju nadciśnienia tętniczego.

W wielu badaniach wykazano znaczenie prognostyczne BPV w rozwoju powikłań narządowych nadciśnienia, a także w odniesieniu do śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Najlepiej udokumentowane jest znaczenie prognostyczne globalnej zmienności ciśnienia tętniczego (SD), nocnego spadku ciśnienia, natomiast mniej — porannego wzrostu ciśnienia. W artykule przedstawiono rezultaty badań z uwzględnieniem podziału na badania przekrojowe i prospektywne. Mimo wielu badań potwierdzających ich znaczenie prognostyczne, parametry BPV nie są jednak powszechnie stosowane z uwagi na brak wytycznych dotyczących wyboru najlepszych wskaźników BPV, brak wartości referencyjnych czy wreszcie ograniczoną wiedzę na temat możliwości terapeutycznego wpływu na BPV. Jest to widoczne w aktualnych zaleceniach ESH i ESC, które uwzględniły BPV jako pa-

rametr obiecujący, jednak wciąż pozostający w fazie badań naukowych i niezalecany do stosowania w praktyce klinicznej.

słowa kluczowe: zmienność rytmu serca, zmienność ciśnienia tętniczego, wartość prognostyczna
Nadcisnienie Tętnicze 2005, tom 9, nr 4, strony 233–242.

Piśmiennictwo

- Schroeder E.B., Liao D., Chambless L.E., Prineas R.J., Evans G.W., Heiss G. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Hypertension* 2003; 42: 1106–1111.
- Liao D., Cai J., Barnes R.W. i wsp. Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension: the ARIC Study. *Am. J. Hypertens.* 1996; 9: 1147–1156.
- Huikuri H.V., Ylitalo A., Pikkujämsä S.M. i wsp. Heart rate variability in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 1073–1077.
- Julius S., Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension: a moving target. *Am. J. Hypertens.* 1996; 9: 113S–120S.
- Stolarz K., Olszanecka A., Rajzer M., Lubaszewski W., Kawecka-Jaszcz K. Heart rate variability in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Przegl. Lek.* 2002; 59: 703–705.
- Pagani M., Lucini D. Autonomic dysregulation in essential hypertension: insight from heart rate and arterial pressure variability. *Auton. Neurosci.* 2001; 1–2: 76–82.
- Aono T., Sato T., Nishinaga M., Kawamoto A., Ozawa T. Power spectral analysis of spontaneous blood pressure and heart rate variability in elderly hypertensives. *Hypertens. Res.* 1996; 19: 9–16.
- Parati G., Mancia G. Blood pressure variability as a risk factor. *Blood Press. Monit.* 2001; 6: 341–347.
- Parati G., Tortorici E., Glavina F. i wsp. Blood pressure variability. *Ital. Heart J. (supl.)* 2001; 2: 455–471.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043–1065.
- Malliani A., Pagani M., Lombardi F., Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 482–492.
- Czarnecka D., Kawecka-Jaszcz K. Udział czynników genetycznych i środowiskowych w determinacji podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi. *Przegl. Lek.* 1987; 44: 621–625.
- Rebeck T.R., Turner S.T., Sing C.F. Probability of having hypertension: effects of sex, history of hypertension in parents, and other risk factors. *J. Clin. Epidemiol.* 1996; 49: 727–734.
- Singh J.P., Larson M.G., O'Donnell Ch.J., Tsuji H., Evans J.C., Levy D. Heritability of heart rate variability. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 2251–2254.
- Sinnreich R., Friedlander Y., Sapoznikov D., Kark J.D. Familial aggregation of heart rate variability based on short recordings — the kibbutzim family study. *Hum. Genet* 1998; 103: 34–40.
- Voss A., Busjahn A., Wessel N. i wsp. Familial and genetic influences on heart rate variability. *J. Electrocardiol.* 1996; 29 (supl.): 154–160.
- Lopes H.F., Bortolotto L.A., Szlejf C., Kamitsuji C.S., Krieger E.M. Hemodynamic and metabolic profile in offspring of

- malignant hypertensive parents. *Hypertension* 2001; 38: 616–620.
18. Piccirillo G., Viola E., Nocco M., Durante M., Tarantini S., Marigliano V. Autonomic modulation of heart rate and blood pressure in normotensive offspring of hypertensive subjects. *J. Lab. Clin. Med.* 2000; 135: 145–152.
19. Pitzalis M.V., Iacoviello M., Massari F. i wsp. Influence of gender and family history of hypertension on autonomic control of heart rate, diastolic function and brain natriuretic peptide. *J. Hypertens.* 2001; 19: 143–148.
20. Singh J.P., Larson M.G., Tsuji H., Evans J.C., O'Donnell C.J., Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1998; 32: 293–297.
21. Broda G. Zmienność rytmu serca w populacji generalnej mężczyzn: charakterystyka, determinanty oraz wartość prognostyczna. Rozprawa habilitacyjna. Wydawnictwo IK, Warszawa 2002; 77: 1–130.
22. Liu P.Y., Tsai W.C., Lin L.J. i wsp. Time domain heart rate variability as a predictor of long-term prognosis after acute myocardial infarction. *J. Formos. Med. Assoc.* 2003; 102: 474–479.
23. La Rovere M.T., Bigger J.T. Jr, Marcus F.I., Mortara A., Schwartz P.J. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 14: 478–484.
24. Musialik-Lydkka A., Średniawa B., Pasyk S. Heart rate variability in heart failure. *Kardiol Pol.* 2003; 58: 10–6.
25. Piotrowicz R., Stolarz K. Zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym. Część I: Wprowadzenie. Część II: Zmienność rytmu serca i jej profil dobowy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 1999; 3: 194–199, 257–264.
26. Piotrowicz R., Stolarz K. Zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym. Część V. Znaczenie prognostyczne zmienności rytmu serca. *Nadciśnienie Tętnicze* 2004; 8: 55–59.
27. Wheeler S.G., Ahroni J.H., Boyko E.J. Prospective study of autonomic neuropathy as a predictor of mortality in patients with diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2002; 58: 131–138.
28. Tsuji H., Venditti F.J. Jr, Manders E.S. i wsp. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90: 878–883.
29. Dekker J.M., Schouten E.G., Klootwijk P., Pool J., Swenne C.A., Kromhout D. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 145: 899–908.
30. Frishman W.H., Heiman M., Karpenos A. Twenty-four-hour ambulatory electrocardiography in elderly subjects: prevalence of various arrhythmias and prognostic implications (report from the Bronx Longitudinal Aging Study). *Am. Heart J.* 1996; 132: 297–302.
31. de Bruyne M.C., Kors J.A., Hoes A.W. Both decreased and increased heart rate variability on the standard 10-second electrocardiogram predict cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Am. J. Epidemiol.* 1999; 15: 1282–1288.
32. Gerritsen J., Dekker J.M., TenVoorde B.J. i wsp. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1793–1798.
33. Parati G., Ongaro G., Bilo G. i wsp. Non-invasive beat-to-beat blood pressure monitoring: new developments. *Blood Press. Monit.* 2003; 8: 31–36.
34. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.
35. Parati G., Bilo G., Vettorello M. i wsp. Assessment of overall blood pressure variability and its different components. *Blood Press. Monit.* 2003; 8: 155–159.
36. Di Rienzo M., Grassi G., Pedotti A. i wsp. Continuous vs intermittent blood pressure measurement in estimating 24-hour average blood pressure. *Hypertension* 1983; 5: 264–269.
37. Cymerys M., Miczke A., Bryl W., Kujawska-Łuczak M., Bogdański P., Pupek-Musialik D. Circadian rhythm and variability of blood pressure and target organ damage in essential hypertension. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2002; 108: 625–631.
38. Majahalme S., Turjanmaa V., Weder A. i wsp. Blood pressure levels and variability, smoking, and left ventricular structure in normotension and in borderline and mild hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1996; 9: 1110–1118.
39. Zanchetti A., Crepaldi G., Bond M.G. i wsp. Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. PHYLLIS study group. *J. Hypertens.* 2001; 19: 79–88.
40. Mancia G., Parati G., Di Rienzo M. i wsp. Blood pressure variability. W: Zanchetti A., Mancia G. (red.). *Handbook of hypertension, pathophysiology of hypertension.* Amsterdam: Elsevier Science 1997; 17: 117–169.
41. Gomez-Angelats E., de La Sierra A., Sierra C., Parati G., Mancia G., Coca A. Blood pressure variability and silent cerebral damage in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 696–700.
42. Parati G., Pomidossi G., Albini F., Malaspina D., Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J. Hypertens.* 1987; 5: 93–98.
43. Sega R., Corrao G., Bombelli M. i wsp. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni). *Hypertension* 2002; 39: 710–714.
44. Roman M.J., Pickering T.G., Schwartz J.E., Pini R., Devereux R.B. Relation of blood pressure variability to carotid atherosclerosis and carotid artery and left ventricular hypertrophy. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21(9): 1507–1511.
45. Frattola A., Parati G., Cuspidi C., Albini F., Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J. Hypertens.* 1993; 11: 1133–1137.
46. Sander D., Kukla C., Klingelhofer J., Winbeck K., Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation* 2000; 102: 1536–1541.
47. Kikuya M., Hozawa A., Ohokubo K. i wsp. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension* 2000; 36: 901–906.
48. Palatini P. Non-dipping in hypertension: still a challenging problem. *J. Hypertens.* 2004; 22: 2269–2272.
49. Staessen J.A., Thijs L., Fagard R. i wsp. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999; 282: 539–546.
50. Verdecchia P., Porcellati C., Schillaci G. i wsp. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 462.

51. Ohkubo T., Hozawa A., Yamaguchi J. i wsp. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J. Hypertens.* 2002; 20: 2183–2189.
52. Kario K., Pickering T.G., Matsuo T., Hoshida S., Schwartz J.E., Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001; 38: 852–857.
53. Zimmer-Satora E., Wizner B., Grodzicki T. Poranny wzrost ciśnienia tętniczego — znaczenie kliniczne, przegląd definicji. *Nadciśnienie Tętnicze* 2004; 8: 1–7.
54. Marfella R., Galdiero P., Siniscalchi M. i wsp. Morning blood pressure peak, QT intervals, and sympathetic activity in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2003; 41: 237–243.
55. Kostka-Jeziorny K., Tykarski A. Chronoterapia nadciśnienia tętniczego. *Terapia* 2004; 7–8: 22–26.
56. Kario K., Pickering T.G., Umeda Y. i wsp. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107: 1401–1406.
57. Kario K. Morning surge and variability in blood pressure. A new therapeutic target? *Hypertension* 2005; 45: 485–486.