

Wpływ leczenia hipotensyjnego na zmienność ciśnienia tętniczego oraz przynależność do klasy *dippers* i *non-dippers*

The Effect of Hypertensive Therapy on Blood Pressure Variability and Dippers/Non-dippers Classification

Summary

Background 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) is commonly used in evaluation of hypertension. One of the parameters describing circadian blood pressure profile is blood pressure variability expressed as a SD (standard deviation) of a given time period. This parameter is interesting because of its assumed influence on development of hypertension complications. Another method for describing the diurnal blood pressure curve is dippers/non-dippers classification. Lack of nocturnal blood pressure fall increases the risk of hypertensive end-organ damage.

Material and methods 3 groups (13 patients in every group) with essential mild-to-moderate hypertension. Each of the groups was treated with monotherapy based on a long-acting hypertensive drug given once daily: trandolapril, felodipine ER or rilmenidine. After one month of morning administration (MA) it was changed into evening routine (EA). In every patient office blood pressure (OBP)

and ABPM was taken 3 times: before enrolling, after one month of MA and after one month of EA.

Results In each of examined groups, in MA and EA routine, there was significant lowering of blood pressure both in ABPM and OBP. Independent of drug used or the time of administration there were no differences in SD for different time periods in ABPM. There were no differences in frequency of non-dippers among hypertensives before and after treatment (for both administration routines).

Conclusion We have shown that although 24-hour average blood pressure can be effectively reduced by antihypertensive treatment, the effect on blood pressure variability and dippers or nondippers status is less pronounced.

key words: hypertension, blood pressure variability, dippers/non-dippers, antihypertensive therapy, timing of drug administration

Arterial Hypertension 2002, vol. 6, no 1, pages 25–33.

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób na świecie. Szacuje się, że problem ten dotyczy około 20% populacji krajów wysokouprzemysłowionych [1, 2]. Dane dotyczące

Polski opracował zespół profesora Rywika w ramach międzynarodowego programu Światowej Organizacji Zdrowia *MONICA Project*. W badaniach tych częstość nadciśnienia tętniczego w Warszawie w 1984 roku wśród mężczyzn w wieku 35–64 lat wynosiła 39%, wśród kobiet 34%. W 1993 roku wartości te obniżyły się odpowiednio do 30% i 25% [3].

Automatyczne 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) jest metodą diagnostyczną coraz powszechniej stosowaną w diagnostyce nadciśnienia tętniczego. Wyniki uzyskane dzięki ABPM cechują się większą powtarzalnością niż pomiary tra-

Adres do korespondencji: dr med. Anna Miczke
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Zaburzeń Metabolicznych
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel./faks: (061) 847–85–29

 Copyright © 2002 Via Medica, ISSN 1428–5851

dycyjne [4, 5], w mniejszym stopniu dotyczy ich „efekt białego fartucha” [6] oraz efekt placebo [7]. Zaletą tej metody jest możliwość określenia rytmu dobowego ciśnienia tętniczego krwi w warunkach normalnej aktywności życiowej i zawodowej pacjenta.

Rytm ciśnienia charakteryzuje się przede wszystkim wyższymi wartościami w ciągu dnia, w czasie aktywności fizycznej i umysłowej oraz spadkiem w ciągu nocy i snu. Rytmiczność ta dotyczy około 90% osób z prawidłowym ciśnieniem, a także 80% chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym [8]. Zniesienie rytmu dobowego obserwuje się w niektórych postaciach nadciśnienia tętniczego wtórnego, między innymi w zespole Cushinga [9], guzie chromochłonnym [10], niewydolności nerek [11] i stanie przedrzucawkowym [12]. Sugeruje się również, że wielkość nocnego spadku ciśnienia jest mniejsza u osób starszych, mężczyzn [13] i osób rasy czarnej [14]. Zmienność ciśnienia tętniczego w ciągu doby jest bardzo duża. W przypadku osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego maksymalne wartości ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) lub rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) w godzinach porannych są zazwyczaj wyższe o co najmniej 20 mm Hg od wartości ciśnienia w czasie snu i o 10 mm Hg wyższe niż po południu [15].

Parametrami opisującymi dobowy profil ciśnienia tętniczego jest zmienność ciśnienia oraz przynależność do klasy *dippers* bądź *non-dippers*. Zmienność ciśnienia wyrażana jest jako odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*) pomiarów ciśnienia w określonych przedziałach czasowych. Zainteresowanie tym parametrem wynika z powiązań między nim a rozwojem powikłań nadciśnienia [13, 16, 17]. Określenie *dippers* dotyczy osób z nocnym spadkiem ciśnienia tętniczego, w przeciwieństwie do pacjentów *non-dippers*, u których nocne wartości ciśnienia są porównywalne z wartościami osiąganymi w czasie aktywności dziennej. Niektórzy autorzy brak spadku nocnego wiążą ze zwiększonym ryzykiem rozwoju powikłań nadciśnienia tętniczego, w tym z przerostem lewej komory [18] i zwiększoną mikroalbuminurią [19]. Spadek ciśnienia tętniczego w fazie snu można przedstawić jako różnicę dziennoczną, czyli wartość bezwzględną wyrażoną w mm Hg, *dippers* > 10/5 mm Hg; jako stosunek średniego ciśnienia w fazie snu do średniego ciśnienia w okresie czuwania — *dippers* < 0,9 lub procentowo — *dippers* to osoby ze spadkiem nocnym 10–20 % w stosunku do dnia.

Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego zalecają stosowanie leków hipotensyjnych, które powodują nie tylko obniżenie wartości

ciśnienia tętniczego, ale także zapobiegają powikłaniom narządowym. Stąd narastające zainteresowanie lekami wpływającymi na zmienność ciśnienia oraz przynależnością do klasy *dippers* bądź *non-dippers*.

Materiał i metody

Do badań zakwalifikowano 39 osób (19 kobiet i 20 mężczyzn) w wieku 20–55 lat (śr. wiek badanych $38,8 \pm 10,7$ lat) z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym umiarkowanym i łagodnym. Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego pierwotnego uzależniono od lekarskiego badania podmiotowego, przedmiotowego, podstawowych badań laboratoryjnych, spoczynkowego EKG, badania echokardiograficznego serca, USG jamy brzusznej, RTG klatki piersiowej, renografii oraz badania dna oka. Z badań wykluczono chorych z nadciśnieniem tętniczym wtórnym. U pacjentów z podejrzeniem nadciśnienia tętniczego wtórnego wykonano oznaczenie hormonów tarczycy, oznaczenie aktywności reninowej osocza, stężenia sodu, potasu i kwasu wanilinomigdałowego w moczu z dobowej zbiórki oraz arteriografię tętnic nerkowych. Do badań zakwalifikowano osoby z nadciśnieniem I° i II°: SBP 140–179 mm Hg, DBP 90–109 mm Hg. Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), rozpoznanie ustalono na podstawie średniej wartości z 2 pomiarów wykonanych w czasie 2 wizyt, nie licząc pierwszego pomiaru przesiewowego. Osoby włączone do badania były wydolne krążeniowo, z prawidłową funkcją nerek, bez cukrzycy, chorób nowotworowych, chorób układowych tkanki łącznej. Z badań wyłączono pracowników zmianowych. Większość populacji badanej (30 osób, 76,9 %) stanowili pacjenci, którzy nigdy wcześniej nie przyjmowali żadnych leków przeciwnadciśnieniowych. Pozostałe 9 osób (23,1%) przyjmowało leki niesystematycznie, nie osiągając normalizacji ciśnienia tętniczego.

Pacjentów losowo podzielono na 3 równoliczne grupy, podobne pod względem wieku, wielkości wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) i czasu trwania nadciśnienia (tab. I).

Każda z analizowanych grup przyjmowała w jednorazowej dawce dobowej określony, działający 24 godziny lek hipotensyjny:

- I grupa — trandolapril z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny w dawce 2 mg;
- II grupa — felodipinę ER z grupy blokerów kanałów wapniowych w dawce 5 mg;
- III grupa — rilmenidynę z grupy agonistów receptorów imidazolowych w dawce 1 mg.

Tabela I. Charakterystyka kliniczna badanych grup**Table I.** Clinical characteristics of the groups

	Ogółem	Grupa I Trandolapril	Grupa II Felodipina ER	Grupa III Rilmenidyna
Liczba	39	13	13	13
Płeć (K/M)	19/20	8/5	4/9	7/6
BMI	27,2 ± 4,6	28,5 ± 5,3	26,1 ± 3,3	27,1 ± 5,0
Wiek (lata)	38,8 ± 10,7	40,4 ± 10,5	39,4 ± 10,5	36,8 ± 11,7
Czas trwania nadciśnienia tętniczego (lata)	2,7 ± 1,7	2,8 ± 1,8	2,3 ± 1,5	2,9 ± 1,8
Leczeni/nieleczeni	9/30	4/9	2/11	3/10

W każdej z grup pacjent przyjmował badany lek przez pierwszy miesiąc w jednorazowej dawce porannej (między godz. 7.00 a 8.00), a przez następny miesiąc ten sam lek w jednorazowej dawce wieczornej (między godz. 19.00 a 20.00).

Każdy z pacjentów zobowiązany był do 3 wizyt kontrolnych w klinice:

— 1 wizyta — przed włączeniem leczenia hipotensyjnego (7 dni po odstawieniu dotychczas przyjmowanych preparatów, o ile chory był wcześniej leczony);

— 2 wizyta — po miesiącu przyjmowania leku w jednorazowej dawce porannej;

— 3 wizyta — po miesiącu przyjmowania leku w jednorazowej dawce wieczornej.

Podczas każdej z wizyt u pacjenta dokonywano pomiaru ciśnienia tętniczego metodą tradycyjną, czyli przy użyciu sfigomanometru rtęciowego (OBP) oraz zakładano aparat do 24-godzinnej rejestracji ciśnienia tętniczego. Pomiaru ABPM dokonano za pomocą aparatu *Oxford Medilog DX*. Aparat ten wykorzystuje metodę osłuchową, w której wyznacza się oddzielnie wartości SBP i DBP na podstawie tonów Korotkowa przy użyciu specjalnego mikrofonu wbudowanego w mankiet opasujący tętnicę ramienną. Przyjęto następujące odstępy czasowe między kolejnymi pomiarami: co 20 minut w okresie dziennym oraz co 30 minut w okresie nocnym. Za okres dzienny przyjęto czas od godz. 6.00 do 22.00, za okres nocny czas od godz. 22.00 do 6.00. Aparat do ABPM zakładano w klinice między godziną 8.00 a 9.00. Po założeniu aparatu pacjent opuszczał klinikę, wracając do swojej normalnej aktywności życiowej i zawodowej. Aparat zdejmowano po 24 godzinach. Pacjentów uczestniczących w badaniu informowano, że w dniu pomiaru powinni pozostać na swojej zwykłej diecie oraz pójść spać pomiędzy godziną 22.00 a 23.00, a wstać między godziną 6.00 a 7.00. Monitorowanie przeprowadzano w dni robocze od poniedziałku do piątku. Pacjentów poinformowano

o założeniach i celach badania oraz konieczności wyrażenia pisemnej zgody na uczestnictwo w badaniu. Zgodę na prowadzenie badań wyraziła Komisja Bioetyczna przy Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Z uzyskanych pomiarów wyliczono następujące średnie wartości SBP i DBP:

— dla okresu całej doby;

— dla okresu dnia;

— dla okresu nocy.

Pacjentów klasyfikowano do grupy *dippers* bądź *non-dippers*, wykorzystując stosunek MAPn/MAPd, gdzie MAPn — średnie ciśnienie nocne, MAPd — średnie ciśnienie dzienne, MAP (*mean arterial pressure*) = DBP + 1/3 (SBP – DBP).

Pacjentów, u których MAPn/MAPd > 0,9, zaliczano do grupy *non-dippers*, pacjentów, u których MAPn/MAPd < 0,9, zaliczano do grupy *dippers*.

W każdym z analizowanych przedziałów czasowych określano zmienność ciśnienia wyrażaną jako odchylenie standardowe wartości średniej ciśnienia (SD MAP).

Wyniki

W każdej z badanych grup (grupa 1 — trandolapril, grupa 2 — felodipina ER, grupa 3 — rilmenidyna), niezależnie od pory przyjmowania leku, uzyskano znamienne obniżenie wartości ciśnień, zarówno OBP, jak i ABPM, w porównaniu z wartościami wyjściowymi (tab. II–V).

Zmienność ciśnienia, której miarą było SD MAP, dla określonego przedziału czasowego nie różniła się w sposób znaczący statystycznie przed leczeniem oraz po terapii. Nie obserwowano również różnic zmienności pomiędzy dwoma schematami podawania leku: porannym i wieczornym. Wnioski te dotyczyły wszystkich 3 analizowanych grup leków oraz

Tabela II. Średnie wartości ciśnień uzyskiwanych metodą tradycyjną (DBP) przed włączeniem leczenia (wizyta 1), po miesięcznej terapii w jednorazowej dawce porannej (wizyta 2) oraz po miesięcznej terapii w jednorazowej dawce wieczornej (wizyta 3)

Table II. Mean office blood pressure before treatment (visit 1), after one month of morning administration (visit 2) and after one month of evening administration (visit 3)

	Wizyta 1		Wizyta 2		Wizyta 3	
	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]
Trandolapril	158,5 ± 6,6	101,9 ± 4,3	132,7 ± 6,3*	87,3 ± 7,3*	131,2 ± 8,7*	88,1 ± 7,2*
Felodipina	154,2 ± 8,4	103,5 ± 4,3	135,0 ± 7,4*	86,5 ± 6,6*	135,4 ± 6,9*	86,5 ± 5,2*
Rilmenidyna	155,8 ± 7,3	101,9 ± 3,3	131,9 ± 6,0*	85,8 ± 7,0*	129,2 ± 8,4*	84,6 ± 6,6*

* p < 0,05 w porównaniu z wartościami przed leczeniem

Tabela III. Średnie wartości ciśnień z okresu całej doby uzyskane metodą ABPM przed włączeniem leczenia (wizyta 1), po miesięcznej terapii w jednorazowej dawce porannej (wizyta 2) oraz po miesięcznej terapii w jednorazowej dawce wieczornej (wizyta 3)

Table III. Mean whole-day blood pressure values by ABPM before treatment (visit 1), after one month of morning administration (visit 2) and after one month of evening administration (visit 3)

	Wizyta 1		Wizyta 2		Wizyta 3	
	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]
Trandolapril	135,4 ± 8,6	85,9 ± 7,6	125,4 ± 7,8*	78,6 ± 6,8*	125,9 ± 7,6*	79,2 ± 5,3*
Felodipina	137,5 ± 12,8	86,7 ± 6,4	126,1 ± 7,8*	80,1 ± 5,9*	124,9 ± 8,0*	78,9 ± 5,8*
Rilmenidyna	133,0 ± 10,3	85,9 ± 8,1	123,7 ± 9,9*	79,0 ± 9,2*	122,5 ± 13,9*	75,5 ± 10,0*

* p < 0,05 w porównaniu z wartościami przed leczeniem

Tabela IV. Średnie wartości ciśnień z okresu aktywności dziennej uzyskane w ABPM przed włączeniem leczenia (wizyta 1), po miesiącu terapii w jednorazowej dawce porannej (wizyta 2) oraz po miesiącu terapii w jednorazowej dawce wieczornej (wizyta 3)

Table IV. Mean daytime blood pressure values by ABPM before treatment (visit 1), after one month of morning administration (visit 2) and after one month of evening administration (visit 3)

	Wizyta 1		Wizyta 2		Wizyta 3	
	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]
Trandolapril	141,5 ± 6,9	90,9 ± 6,2	130,0 ± 8,0*	82,7 ± 6,2*	131,9 ± 8,3*	83,8 ± 4,3*
Felodipina	142,6 ± 11,4	90,7 ± 7,4	129,8 ± 8,1*	82,3 ± 4,8*	129,3 ± 7,5*	82,2 ± 5,5*
Rilmenidyna	138,6 ± 11,1	90,2 ± 8,1	127,4 ± 9,9*	82,9 ± 9,3*	126,6 ± 14,9*	78,8 ± 10,9*

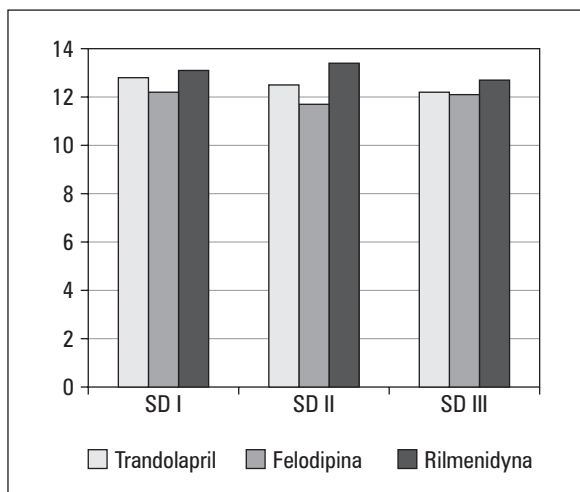
* p < 0,05 w porównaniu z wartościami przed leczeniem

Tabela V. Średnie nocne wartości ciśnień uzyskane metodą ABPM przed włączeniem leczenia (wizyta 1), po miesięcznej terapii w jednorazowej dawce porannej (wizyta 2) oraz po miesięcznej terapii w jednorazowej dawce wieczornej (wizyta 3)

Table V. Mean nighttime blood pressure values by ABPM before treatment (visit 1), after one month of morning administration (visit 2) and after one month of evening administration (visit 3)

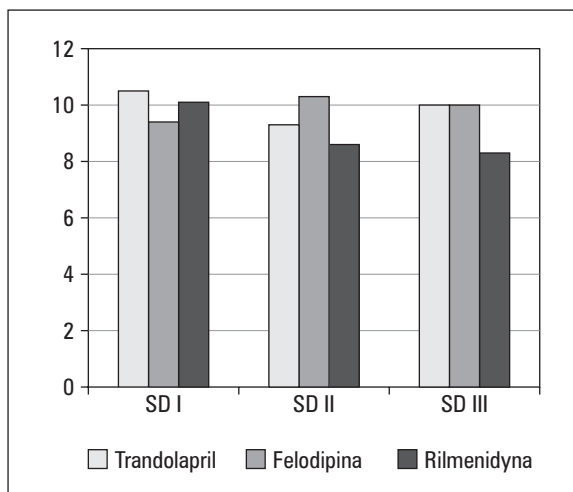
	Wizyta 1		Wizyta 2		Wizyta 3	
	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]
Trandolapril	124,3 ± 10,2	79,5 ± 9,7	115,7 ± 7,9*	70,6 ± 10,2*	112,7 ± 9,0*	71,5 ± 7,8*
Felodipina	129,8 ± 18,3	79,9 ± 6,4	116,3 ± 11*	73,9 ± 7,9*	114,9 ± 12,4*	70,3 ± 8,0*
Rilmenidyna	121,6 ± 10,8	75,8 ± 8,6	110,6 ± 11*	69,5 ± 9,3*	109,5 ± 9,5*	66,4 ± 9,7*

* p < 0,05 w porównaniu z wartościami przed leczeniem



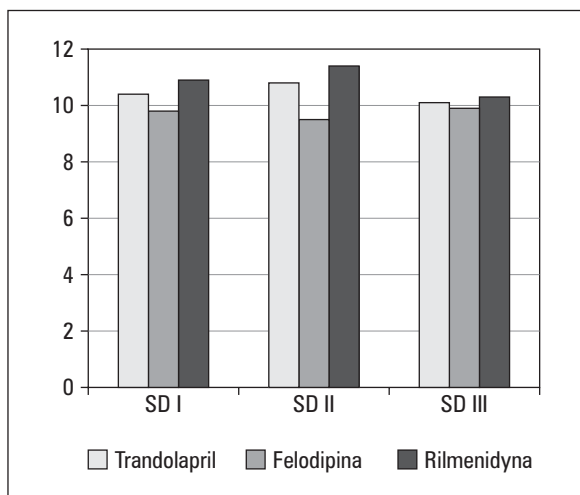
Rycina 1. Zmienność ciśnienia przed leczeniem (SD I), po miesiącu terapii w jednorazowej dawce porannej (SD II) i po miesiącu terapii w jednorazowej dawce wieczornej (SD III) — SD wartości średnich ciśnień z okresu całej doby uzyskanych w ABPM

Figure 1. Pressure variability before treatment (SD I), after one month of morning treatment (SD II) and after one month of evening treatment (SD III) — standard deviations (SD) of mean whole-day blood pressure values by ABPM



Rycina 3. Zmienność ciśnienia przed leczeniem (SD I), po miesiącu terapii w jednorazowej dawce porannej (SD II) i po miesiącu terapii w jednorazowej dawce wieczornej (SD III) — SD wartości średnich ciśnień z okresu nocy uzyskanych w ABPM

Figure 3. Pressure variability before treatment (SD I), after one month of morning administration (SD II) and after one month of evening administration (SD III) — standard deviations (SD) of mean nighttime blood pressure values by ABPM



Rycina 2. Zmienność ciśnienia przed leczeniem (SD I), po miesiącu terapii w jednorazowej dawce porannej (SD II) i po miesiącu terapii w jednorazowej dawce wieczornej (SD III) — SD wartości średnich ciśnień z okresu dnia uzyskanych w ABPM

Figure 2. Pressure variability before treatment (SD I), after one month of morning administration (SD II) and after one month of evening administration (SD III) — standard deviations (SD) of mean daytime blood pressure values by ABPM

następujących przedziałów czasowych, które poddano analizie: okresu całej doby, okresu dziennego oraz okresu nocnego (ryc. 1–3).

Przed włączeniem do badania procent pacjentów *non-dippers* wynosił: w grupie I — 23,1%, w grupie II — 38,5%, w grupie III — 30,8%. Po miesiącu terapii

w jednorazowej dawce porannej wartości te wynosiły odpowiednio: 30,8%, 15,4% oraz 23,1%, a po miesiącu terapii w jednorazowej dawce wieczornej: 15,4%, 23,1%, 15,4%. W żadnej z analizowanych grup nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w rozkładzie *dippers/non-dippers* w populacji badanej po terapii porannej a wieczornej (tab. VI, VII).

Dyskusja

Zmienność ciśnienia wyrażona jako SD jest jednym z parametrów opisujących krzywą przebiegu ciśnienia uzyskaną w ABPM. Zmienność jest parametrem ilustrującym częstość zmian wartości ciśnienia tętniczego w krótkich odcinkach czasowych. Jest wysoka u osób z częstymi epizodami nagłego wzrostu lub spadku ciśnienia, a niewielka u osób z wartościami ciśnienia nieulegającymi większym wahaniom w analizowanych przedziałach czasowych. Zainteresowanie zmiennością ciśnienia wyrażaną jako SD pomiarów ciśnienia tętniczego w określonych przedziałach czasowych wynika z jej przypuszczalnego wpływu na rozwój powikłań nadciśnienia tętniczego. Parati i wsp., poddając przeszło 7-letniej obserwacji 80 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, wykazali, że uszkodzenia narządowe w nadciśnieniu korelowały pozytywnie ze zmiennością ciśnienia tętniczego, niezależnie od wartości ciśnień uzyskanych w ABPM czy pomiarach przygodnych [17].

Tabela VI. Ocena liczby pacjentów należących do klasy *dippers* (D) bądź *non-dippers* (ND) przed terapią (wizyta 1), po miesiącu leczenia w dawce porannej (wizyta 2) oraz po miesiącu leczenia w dawce wieczornej (wizyta 3)**Table VI.** Dippers (D) and non-dippers (ND) patients before treatment (visit 1), after one month of morning treatment (visit 2) and after one month of evening treatment (visit 3).

	Wizyta 1		Wizyta 2		Wizyta 3	
	D	ND	D	ND	D	ND
Liczba						
Trandolapril	10	3	9	4	11	2
Felodipina	8	5	11	2	10	3
Rilmenidyna	9	4	10	3	11	2
	NS	NS	NS	NS	NS	NS

D — *dippers*, ND — *non-dippers***Tabela VII.** Zmiana klasyfikacji z *dippers* na *non-dippers* (D → ND) oraz z *non-dippers* na *dippers* (ND → D) po terapii porannej i wieczornej**Table VII.** Changes of classification from dippers to non-dippers (D → ND) and from non-dippers to dippers (ND → D) after morning and evening routine

	Liczba pacjentów, którzy po miesiącu terapii porannej			Liczba pacjentów, którzy po miesiącu terapii wieczornej		
	Nie zmienili klasyfikacji	ND → D	D → ND	Nie zmienili klasyfikacji	ND → D	D → ND
Trandolapril	10	1	2	10	2	1
Felodipina	10	3	0	7	4	2
Rilmenidyna	10	2	1	11	2	0

D — *dippers*, ND — *non-dippers*

Fratolla i wsp. badali pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których podczas pierwszej wizyty przeprowadzono 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego metodą oksfordzką (za pomocą czujnika wprowadzonego do tętnicy). Pacjenci ci podlegali kolejnym badaniom 4–13 lat później, wykonywano u nich EKG, badanie echokardiograficzne, RTG klatki piersiowej oraz ocenę dna oka. Wielkość uszkodzeń narządowych oceniano w skali punktowej. Stopień uszkodzeń narządowych korelował ze zmiennością ciśnienia podczas pierwszej wizyty. Dla określonej wartości ciśnienia tętniczego pacjenci z większą zmiennością ciśnienia wykazywali większe uszkodzenia narządowe niż pacjenci z tym samym ciśnieniem, ale mniejszą zmiennością [16].

Drugim określeniem stosowanym do opisywania rytmu dobowego jest pojęcie *dippers* (osoby z zachowanym rytmem dziennie-nocnym) oraz *non-dippers* (pacjenci bez charakterystycznego spadku ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych). Brak spadku w wielu badaniach wiązano ze zwiększonym ryzykiem rozwoju powikłań nadciśnienia. Verdecchia i wsp. stwierdzili większą częstość przerostu lewej

komory serca u pacjentów *non-dippers* [18] oraz związek między mniejszym spadkiem nocnym a rozwojem różnych chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet [20]. Zakopoulos i wsp. opisywali zwiększenie objętości końcoworozkurczowej komór u chorych *non-dippers* [21]. Jednak metaanaliza 19 badań opublikowana przez Fagarda i wsp. w 1995 roku nie wykazała związku między masą lewej komory a dziennie-nocną różnicą ciśnień [22]. Jednak z drugiej strony Pierdomenico i wsp. [23] zanotowali ścisły związek między mniejszym spadkiem nocnym a miażdżycą tętnic szyjnych ocenianą za pomocą badania ultrasonograficznego, Timio i wsp. [24] opisali szybszą progresję niewydolności nerek u tych pacjentów, a Schillaci i wsp. [25] większą częstość i ciężkość komorowych zaburzeń rytmu.

Zgodnie z VI Raportem *Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* z 1997 roku oraz raportem ISH-WHO z 1999 roku, podstawowym celem leczenia pacjenta z wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego jest maksymalna redukcja całkowitego ryzyka zachorowalności i umieralności z przyczyn sercowo-naczy-

niowych. Takie stanowisko wymaga eliminacji bądź leczenia wszystkich odwracalnych czynników ryzyka, takich jak: palenie tytoniu, podwyższone wartości cholesterolu, cukrzyca, a także leczenia podwyższonych wartości ciśnienia. Udokumentowana w cytowanych wyżej pracach korelacja nadciśnieniowych uszkodzeń narządowych ze stopniem zmienności ciśnienia oraz przynależnością do klasy *non-dippers* narzucałaby również potrzebę korekcji farmakologicznej tych parametrów.

Z reguły sama redukcja wartości ciśnienia tętniczego w ciągu doby prowadzi do ograniczenia zmienności, pod warunkiem, że leczenie nie staje się jej przyczyną. Sytuacja taka występuje w związku z nieciągłym działaniem farmakologicznym leków, a wynikającą z powyższego zmienną kontrolą wartości ciśnienia. Wystąpienie zmienności farmakologicznej jest najbardziej prawdopodobne w przypadku leków podawanych kilkakrotnie w ciągu dnia, co oczywiście powoduje powstanie kilku okresów maksymalnej i minimalnej aktywności hipotensyjnej. Wydaje się, że leki stosowane raz na dobę skuteczniejszym kontrolują ciśnienie tętnicze między dawkami.

W badaniach autorów analizie poddano 3 leki o odmiennych mechanizmach działania (inhibitory konwertazy angiotensyny, leki blokujące kanały wapniowe oraz agoniści receptorów imidazolowych), wszystkie należące jednak do leków kontrolujących ciśnienie tętnicze przez całą dobę po przyjęciu jednorazowej dawki. We wszystkich grupach nie stwierdzono znamiennej różnicy pomiędzy zmiennością ciśnienia z dłuższych przedziałów czasowych (całej doby, okresu dnia i okresu nocy) przed leczeniem oraz po terapii (niezależnie od schematu terapii: porannego lub wieczornego). Oznaczałoby to, że terapia nie wpłynęła na zmienność ciśnienia w analizowanych dłuższych odcinkach czasowych. Dotychczasowe dane z piśmiennictwa, dotyczące wpływu terapii na zmienność ciśnienia, są niepełne. Nieliczne doniesienia mówią o mniejszej efektywności leków hipotensyjnych w modyfikowaniu zmienności ciśnienia niż samych wartości ciśnienia tętniczego [26]. Należy podkreślić, że przeprowadzone badanie trwało dość krótko (2 miesiące). Ocena wpływu terapii hipotensyjnej na zmienność ciśnienia wymagałaby również oceny tego parametru w badaniu dużych grup pacjentów.

Analizowane leki nie wpływały na przynależność do grupy *dippers* bądź *non-dippers*. W dostępnym piśmiennictwie brak prac dokumentujących zmianę rytmu dobowego po trandolaprilu, felodipinie ER czy rilmenidynie. Prace opisujące korzystne odwrócenie rytmu dobowego dotyczą głównie α -blokerów [27] i diuretyków [28]. Uzu i Kimura badali rytm dobowy

u sodowrażliwych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, którzy przyjmowali hydrochlorotiazid w dawce 25 mg raz dziennie rano przez 4 tygodnie. U pacjentów *non-dippers* po zastosowaniu diuretyku obserwowano spadek ciśnień nocnych i przywrócenie właściwego rytmu. Po terapii pacjenci ci należeli do grupy *dippers*. Pacjenci będący *dippers* przed terapią pozostali nimi nadal [28]. Uzu i wsp. udowodnili również, że pacjenci z nadciśnieniem tętniczym sodowrażliwym wykazują częściej brak spadku nocnego ciśnienia oraz, że w tej grupie pacjentów ograniczenie sodu w diecie odwraca rytm dobowy z *non-dippers* do *dippers* [29, 30]. Również nowa forma werapamilu przywraca prawidłowy rytm dobowy. W badaniach White i wsp., obejmujących 257 chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych przez 8 tygodni COER-Verapamilem (*Controlled Onset Extended-Release Verapamil*), charakteryzującym się nie tylko przedłużonym okresem działania, ale także kontrolowanym początkiem działania 4–5 godzin po przyjęciu, wykazano, że lek w ciągu dnia w podobny sposób obniżał ciśnienie tętnicze u pacjentów *dippers* i *non-dippers*, natomiast w godzinach nocnych redukował ciśnienie silniej w grupie *non-dippers* niż *dippers* [31]. W badaniach autorów we wszystkich 3 analizowanych grupach leków nie wystąpiła istotna statystycznie różnica w rozkładzie *dippers/non-dippers* w populacjach badanych przed i po terapii. Także schemat przyjmowania leków hipotensyjnych nie wpływał na rytm dobowy. Badanie przeprowadzono z udziałem małych grup pacjentów, przez krótki okres czasu. Aby potwierdzić uzyskane wyniki, niezbędne są badania dużych populacji pacjentów przyjmujących określone leki hipotensyjne przez dłuższy czas.

Należy wspomnieć, że podział na osoby z zachowanym rytmem dobowym i osoby z brakiem fizjologicznego spadku nocnego ciśnienia jest niedoskonały. Podkreśla się małą powtarzalność przynależności do grupy *dippers* czy *non-dippers* [4, 32]. Aby poprawić powtarzalność wyników, wielu autorów zaleca stworzenie maksymalnie zbliżonych warunków zewnętrznych w dniach pomiaru ABPM, bowiem aktywność zarówno fizyczna, jak i psychiczna wpływa na rytm dobowy. Jakość snu, będąca wypadkową wieku, aktywności pacjenta i stanu emocjonalnego, determinuje głębokość spadku nocnego, a w związku z tym przynależność do grupy *dippers* bądź *non-dippers*. Podobnie zbyt częste pomiary w nocy, zaburzając sen, powodują zawyżenie średniej wartości ciśnienia tętniczego w nocy, a co za tym idzie — zmieniają stosunek do wartości ciśnienia tętniczego w okresie czuwania i dają fałszywe wyniki. Częstość pomiarów nocnych nie powinna być większa niż co 30 minut. Zgodnie z badaniami Verdecchia i wsp. częstość taka nie zabu-

rza odpoczynku nocnego i nie modyfikuje w fałszywy sposób rytmu dobowego [32]. Chociaż w wielu badaniach autorzy przyjmują sztywne ramy okresu czuwania (najczęściej od 6.00 do 22.00) oraz snu (22.00–6.00), część autorów postuluje podział doby na fazę „aktywną” i „nieaktywną” na podstawie notatek osób badanych. Pozwala to na bardziej precyzyjną ocenę rytmu, ponieważ jako godziny nocne przyjmuje się godziny rzeczywistego snu pacjenta. Przy sztywnym podziale doby zdarzyć się może, że przyjęty przez badającego okres wypoczynku nocnego nie będzie odpowiadał rzeczywistym godzinom snu, w związku z czym wartości z „nocy” będą wyższe i pacjent zostanie zakwalifikowany do grupy *non-dippers* mimo zachowanego rytmu dobowego [32, 33]. Wychodząc naprzeciw tym potrzebom, skonstruowano aparaty do ABPM umożliwiające za pomocą przycisku przełączenie z dziennej częstotliwości pomiarów na nocną, zarazem zaznaczając rzeczywiste godziny snu i aktywności. Przycisk ten uruchamia sam pacjent w momencie, gdy kładzie się do łóżka, a następnie ponownie rano, gdy z niego wstaje. W przypadku dysponowania aparatem, który zakłada sztywny podział doby na dzień i noc (jak np. *Oxford Medilog DX*), aby uniknąć większych niezgodności pomiędzy okresem rzeczywistego snu a snu „zakładanego” przez aparat, autorzy poinformowali pacjentów uczestniczących w badaniu o konieczności pójścia spać pomiędzy godziną 22.00 a 23.00, a pobudki pomiędzy godziną 6.00 a 7.00 w dniu pomiaru.

Wnioski

1. Podawanie leków hipotensyjnych (inhibitorów konwertazy angiotensyny, leków blokujących kanały wapniowe, agonistów receptorów imidazolowych) w jednorazowej dawce porannej, bądź wieczornej wywołuje podobny spadek wartości ciśnienia tętniczego w następujących przedziałach czasowych: całej doby, okresu dnia i okresu nocy.

2. Rodzaj leku oraz schemat jego dawkowania (poranny lub wieczorny) nie wpływał na zachowanie się zmienności ciśnienia ani na przynależność do grupy *dippers* bądź *non-dippers*.

Streszczenie

Wstęp 24-godzinne automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi (ABPM) jest metodą coraz częściej wykorzystywaną w diagnostyce nadciśnienia tętniczego. Parametrami ABPM opisującymi rytm

dobowy ciśnienia tętniczego są zmienność ciśnienia określana jako odchylenie standardowe (SD) wartości ciśnienia w określonym przedziale czasowym oraz przynależność do klasy *dippers/non-dippers*. Zainteresowanie tymi parametrami wynika z ich przypuszczalnego wpływu na rozwój powikłań nadciśnienia.

Materiał i metody Trzy grupy (po 13 pacjentów w każdej) z nadciśnieniem pierwotnym łagodnym i umiarkowanym. Uczestnicy każdej grupy przyjmowali w monoterapii jeden z działających 24 godziny leków hipotensyjnych: trandolapril, felodipinę ER, rilmenidynę. W ciągu pierwszego miesiąca pacjenci przyjmowali lek w pojedynczej dawce porannej (MA), w kolejnym — w wieczornej (EA). U każdego z pacjentów 3-krotnie wykonywano tradycyjny pomiar ciśnienia (OBP) oraz ABPM: przed terapią, po miesiącu MA oraz po miesiącu EA.

Wyniki W każdej z badanych grup — zarówno po schemacie MA, jak i EA zanotowano istotny statystycznie spadek ciśnienia obserwowany w pomiarach tradycyjnych oraz w ABPM. Niezależnie od rodzaju leku i schematu jego podawania nie wystąpiły różnice w SD w analizowanych w ABPM przedziałach czasowych. Zmianie nie uległa również przynależność do klasy pacjentów *dippers* bądź *non-dippers*.

Wnioski Analizowane leki hipotensyjne efektywnie obniżają wartości ciśnienia tętniczego, natomiast ich wpływ na rytm dobowy jest mniejszy.

słowa kluczowe: nadciśnienie, zmienność ciśnienia tętniczego, *dippers/non-dippers*, terapia hipotensyjna, czas podania leku

Nadciśnienie Tętnicze 2002, tom 6, nr 1, strony 25–33.

Piśmiennictwo

- Januszewicz A. Nadciśnienie tętnicze — zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna. Kraków 1997.
- Krupa-Wojciechowska B., Rutkowski B. Nadciśnienie tętnicze w codziennej praktyce. Wydawnictwo Medyczne Makmed. Gdańsk 1997.
- Rywik S., Broda G., Piotrowski W., Wągrowka H., Polakowska M., Prado B. Epidemiologia chorób układu krążenia-program POL-MONICA Warszawa. Kardiologia Polska 1996; 44, II: 7–35.
- Omboni S., Parati G., Palatini P., Vanasia A., Muiesan M.L., Cuspidi C., Mancia G. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAM-PLÉ study. *J. Hypertens.* 1998; 16: 733–738.
- Palatini P., Mormino P., Santonastaso M., Mos L., Pessina A.C. Ambulatory blood pressure predicts end-organ damage only in subjects with reproducible recordings. *J. Hypertens.* 1999; 17: 465–473.
- Prasad N., MacFadyen R.J., Ogston S.A., MacDonald T.M. Elevated blood pressure during the first two hours of ambulatory blood pressure monitoring: a study comparing consecutive twenty-four-hour monitoring periods. *J. Hypertens.* 1995; 13: 291–295.

7. Mutti E., Trazzi S., Omboni S., Parati G., Mancia G.: Effect of placebo on 24-h non-invasive ambulatory blood pressure. *J. Hypertens.* 1991; 9: 361–364.
8. Elliot H.L. 24-godzinna kontrola chorób układu krążenia. *Via Medica.* Gdańsk 1996.
9. Imai Y., Abe E., Sasaki S., Minami N., Nihei M., Munakata M., Matsue K., Sekino H., Miura Y. Altered circadian blood pressure rhythm in patients with Cushings syndrome. *Hypertension* 1988; 12: 11–19.
10. Littler W.A., Honour A.J. Direct arterial pressure, heart rate and electrocardiogram in unrestricted patients before and after removal of a pheochromocytoma. *Q. J. Med.* 1974; 43: 441–449.
11. Portaluppi F., Montanari L., Massari M., Di Chiari V., Capanna M. Loss of nocturnal decline of blood pressure in hypertensives due to chronic renal failure. *Am. J. Hypertens.* 1991; 4: 20–26.
12. Redman C.W.G., Beilin L.J., Bonnar J. Reversed diurnal blood pressure rhythm in hypertensives pregnancies. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1976; 51: 687S–689S.
13. Meredith P.A., Perloff D., Mancia G., Pickering T. Blood pressure variability and its implications for antihypertensive therapy. *Blood Pressure* 1995; 4: 5–11.
14. Mayet J., Chapman N., Li C.K.C., Shahi M., Poulter N.R., Sever P.S., Foale R.A., Thom S. Ethnic differences in the hypertensive heart and 24-hour blood pressure profile. *Hypertension* 1998; 31: 1190–1194.
15. Morgan T. Całodobowa kontrola ciśnienia tętniczego. *Via Medica.* Gdańsk 1999.
16. Fratolla A., Parati G., Cuspidi C., Albini F., Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J. Hypertens.* 1993; 11: 1133–1137.
17. 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.
18. Verdecchia P. Left ventricular mass in dippers and non-dippers. *J. Hypertens.* 1995; 13: 1481–1483.
19. Bianchi S., Bigazzi R., Baldari G., Sgherri G., Campese V.M. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1994; 7: 23–29.
20. Verdecchia P., Porcellati C., Schillaci G., Borgioni C., Ciucci A., Battistelli M., Guerrieri M., Gatteschi C., Zampi I., Santucci A., Santucci C., Reboldi G. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793–801.
21. Zakopoulos N., Stamatelopoulos S., Toumanidis S., Sardiakakis N., Trika C., Mouloupoulos S. 24-hour blood pressure profile effects the left ventricle independently of the pressure level. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 168–174.
22. Fagard R.H., Staessen J.A., Thijs L. The relationships between left ventricular mass and daytime and night-time blood pressures, a meta-analysis of comparative studies. *J. Hypertens.* 1995; 13: 823–829.
23. Pierdomenico S.D., Lapenna D., Gugliemi M.D., Constantini F., Romano F., Schiavone C., Cuccurullo F., Mezzetti A. Arterial disease in dipper and non dipper hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 511–518.
24. Timio M., Venanzi S., Lolli S., Lippi G., Verdura C., Monarca C., Guerrini E. Nondipper hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin. Nephrol.* 1995; 43: 382–387.
25. Schillaci G., Verdecchia P., Borgioni C., Ciucci A., Zampi I., Battistelli M.I., Gattobigio R., Sacchi N., Porcellati C. Association between persistent pressure overload and ventricular arrhythmias in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28 (2): 284–289.
26. Mancia G., Cesarei R., Mutti E., Trazzi S., Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of anti-hypertensive treatment. *Am. J. Med.* 1989; 87: 64–69.
27. Kario K., Schwartz J.E., Pickering T.G. Changes of nocturnal blood pressure dipping status in hypertensives by nighttime dosing of α -adrenergic blocker, Doxazosin. *Hypertension* 2000; 35: 787–794.
28. Uzu T., Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100: 1635–1638.
29. Uzu T., Ishikawa K., Fujii T., Nakamura S., Inenaga T., Kimura G. Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1997; 96: 1859–1862.
30. Uzu T., Kazembe F.S., Ishikawa K., Nakamura S., Inenaga T., Kimura G. High sodium sensitivity implicates nocturnal hypertension in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 139–142.
31. White W.B., Mehrotra D.V., Black H.R., Fakouhi T.D. Effects of controlled-onset extended-release verapamil on nocturnal blood pressure (dippers versus nondippers). *COER-Verapamil Study Group. Am. J. Cardiol.* 1997; 80 (4): 469–474.
32. Verdecchia P., Schillaci G., Porcellati C. Dippers versus non-dippers. *J. Hypertens.* 1991; 9 (8): S42–S44.
33. Roman M.J., Pickering T.G., Schwartz J.E., Cavallini M.C., Pini R., Devereux R.B. Is the absence of a normal nocturnal fall in blood pressure (nondipping) associated with cardiovascular target organ damage. *J. Hypertens.* 1997; 15: 969–978.