

Zmienność ciśnienia tętniczego i wskaźnik „gładkości” po 6 lekach hipotensyjnych

Blood Pressure Variability and Smoothness Index after 6 Antihypertensive Drugs

Summary

Background The aim of the study was to recognize, if long-acting hypertensive drugs reduce the blood pressure variability, in comparison with placebo.

Material and methods The study group consisted of 100 patients with mild or moderate essential hypertension. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed after placebo and after six drugs: bisoprolol — 5 mg (n = 19), perindopril — 4 mg (n = 15), verapamil 120–240 mg (n = 21), nitrendipine — 10 mg (n = 17), candesartan — 16 mg (n = 15), and losartan — 50 mg (n = 13). On the base of ABPM it was calculated: the mean 24-h arterial blood pressure (BP) reduction, the trough/peak index, and the smoothness index (method of [14]), corrected in relation to placebo (Slc).

Results The reduction of the mean 24-h BP was significant

after 5 drugs (except losartan). The highest reduction was present after perindopril. The trough/peak index after six drugs was $\geq 50\%$, in them after bisoprolol and perindopril $> 60\%$. The trend of BP variability reduction (calculated from SD) was observed after all drugs. After bisoprolol and candesartan the BP variability decreased statistical significantly. The smoothness index after six drugs varied from 0,24 to 1,36.

Conclusion On the base of global analyse of ABPM parameters, it was concluded that bisoprolol, candesartan and perindopril reduced variability of diastolic blood pressure in the most significant degree.

key words: blood pressure variability, smoothness index, trough/peak index, hypotensive drugs

Arterial Hypertension 2000, vol. 4, no 3, pages 181–186.

Wstęp

Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM — *ambulatory blood pressure monitoring*) stanowi nieinwazyjną, automatyczną metodę, która w dużym stopniu przyczyniła się do rozwoju diagnostyki i terapii nadciśnienia tętniczego [1].

Dwanaście lat temu amerykańska Administracja Żywności i Leków (FDA — *Federal Drug Administration*) wprowadziła na podstawie 24-godzinnego ABPM, wykonywanego po przyjęciu placebo i po zażyciu leku, tzw. wskaźnik *trough/peak* do określania homogenności reakcji hipotensyjnej i do wnioskowania, czy badany lek obniżający ciśnienie tętnicze może być stosowany raz

na dobę [2]. Jako działające całodobowo uznano arbitralnie leki o wskaźniku *trough/peak* $> 50\%$, zaś w przypadku zastosowania małej dawki leku $> 66\%$ [3, 4]. Wyniki licznych dalszych badań wykazały duże rozbieżności w obliczanych przez różnych autorów wskaźnikach *trough/peak* dla danego leku [5–8]. Przykładem może być peryndopryl, dla którego wskaźnik według Zannada [9] miał wynosić 35%, zaś według innych autorów — 70–100% [6–8]. W pierwszym przypadku oznaczałoby to, że lek nie powinien być stosowany raz dziennie, w drugim — wręcz przeciwnie.

Trudności w obliczaniu i interpretacji wskaźnika *trough/peak* są liczne i często opisywane przez różnych autorów. Ostatnio porównano wskaźniki *trough/peak* obliczane czterema metodami, w tym także metodą Myersa i Zannada [9, 10]. Uzyskano tak różne wyniki, że rzeczywista przydatność tego wskaźnika została poddana w wątpliwość [8]. Przyczynę tych trudności stanowi, między innymi, znaczna labilność ciśnienia tętniczego. Tymczasem dobową zmienność ciśnienia ma istotne znaczenie prognostyczne. Wyka-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Halina Adamska-Dyniewska
Zakład Farmakologii Klinicznej IMW WAM w Łodzi
Wojskowa AM w Łodzi, Szpital im. dr. Biegańskiego
ul. Książewicza 1/5, 90–347 Łódź
tel./faks: (042) 651–10–59

 Copyright © 2000 Via Medica, ISSN 1428–5851

zono, że koreluje ona z narządowymi zmianami, które towarzyszą naciśnieniu tętniczemu [1, 11–17].

Wpływ leków na zmniejszenie dobowej zmienności ciśnienia jest więc istotny i powinien być brany pod uwagę przy ocenie leku.

Zmienność ciśnienia określa się poprzez ABPM, głównie na podstawie standardowego odchylenia średniej ciśnienia dobowego skurczowego (SBP — *systolic blood pressure* — 24 h) lub rozkurczowego (DBP — *diastolic blood pressure* — 24 h). Ostatnio Parati i wsp. wprowadzili dodatkowo tzw. wskaźnik „gładkości” (SI — *smoothness index*) [18–20]. Wskaźnik ten ma określać homogenność reakcji hipotensyjnej. Im zmienność ciśnienia jest mniejsza, tym wskaźnik „gładkości” jest większy.

Celem badań własnych było wykazanie, czy leki hipotensyjne z grup tak zwanej pierwszej linii, uznawane za działające całodobowo, zastosowane w jednej dawce zmniejszają labilność ciśnienia w porównaniu z placebo.

Materiał i metody

Badaniem objęto 100 chorych (w tym 48 kobiet) z łagodnym bądź umiarkowanym naciśnieniem tętniczym (wg kryteriów PTNT z 2000 r.), w wieku 22–79 lat (średnio 55 lat).

Po odstawieniu dotychczasowych leków hipotensyjnych na okres 3–5 dni, wykonano ABPM w pierwszym dniu po zażyciu 1 tabletki placebo, w drugim dniu — po zażyciu 1 tabletki badanego leku. Zastosowano następujące leki: bizoprolol — 5 mg ($n = 19$), peryndopryl — 4 mg ($n = 15$), werapamil SR — 120–240 mg ($n = 21$), nitrendypina — 10 mg ($n = 17$), kandeartan — 16 mg ($n = 15$) i lozartan — 50 mg ($n = 13$).

Rejestrację ABPM prowadzono od godziny 8.30 do 8.30 następnego dnia, używając aparatu Medilog firmy Oxford. W ciągu dnia wykonywano pomiary co 20 minut, w nocy (godziny 24.00–6.00) — co 30 minut.

Wskaźnik *trough/peak* obliczono metodą podaną przez Myersa i rozpozszecznioną przez Zannada i wsp. [9, 10]. Określa ona:

— szczyt (*peak*) działania leku, to jest największe obniżenie ciśnienia rozkurczowego (w porównaniu z placebo), w czasie pierwszych 6 h po przyjęciu tabletki;

— najniższe działanie leku występujące w czasie 24 h po zażyciu leku (*trough*).

Zmienność ciśnienia oceniano jako średnie odchylenie standardowe (SD — *standard deviation*) średniego dobowego ciśnienia skurczowego lub rozkurczowego w mm Hg i w procentach.

Wskaźnik „gładkości” według metody Paratiego i wsp. jest obliczany z równania $\Delta H/SD_{\Delta H}$ [19]. Określa się różnicę między ciśnieniem podstawowym a ciśnieniem w każdej następnej godzinie doby. Następnie średnią arytmetyczną tych różnic (ΔH) dzieli się przez standardowe odchylenie średniej ($SD_{\Delta H}$).

Ponieważ tak oznaczony wskaźnik SI nie uwzględnia placebo, zatem w badaniach własnych zastosowano wskaźnik SI skorygowany wobec placebo (SIc), który uzyskano, odejmując średnie wartości ciśnienia osiągnięte po przyjęciu leku od wartości po placebo. Następnie dzielono średnią arytmetyczną tych różnic przez standardowe odchylenie średniej. Im labilność (zmienność) ciśnienia po leku była mniejsza niż po placebo, tym wskaźnik SIc był większy. Wyniki poddano analizie statystycznej. Wartości średnie porównano za pomocą testu t-Studenta dla prób powiązanych.

Wyniki

Po 5 spośród 6 badanych leków (wyjątek stanowi lozartan) doszło do istotnego obniżenia średniego dobowego ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego (tab. I). Największa redukcja ciśnienia skurczowego wystąpiła po peryndoprylu i bizoprololu, zaś rozkurczowego — po peryndoprylu i nitrendypinie. Wskaźnik *trough/peak* wynosił po wszystkich lekach $> 50\%$, co potwierdza możliwość stosowania 6 badanych leków raz na dobę. Po peryndoprylu wskaźnik wyniósł 63,8%, po bizoprololu — 63,1% (tab. I).

Inne wnioski dotyczą zmienności ciśnienia. Zarysowała się jednokierunkowa tendencja do zmniejszonej zmienności tętniczego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego podczas dnia i całej doby oraz dla większości leków także podczas nocy (tab. II), jednak statystycznie istotną redukcję dobowej zmienności ciśnienia skurczowego i rozkurczowego odnotowano tylko w przypadku bizoprololu i kandeartanu. Po bizoprololu redukcja ta wyniosła 15,9% (SBP) i 13,4% (DBP), zaś po kandeartanie odpowiednio — 14,3% i 12,0%. Po peryndoprylu redukcja zmienności ciśnienia była niewielka (4,2% i 0,9%) i statystycznie nieistotna, podobnie jak po werapamilu SR, nitrendypinie i lozartanie.

Jeszcze inaczej wypadł wskaźnik „gładkości”, skorygowany wobec placebo (tab. III). W przypadku ciśnienia skurczowego wskaźnik SIc był największy po bizoprololu (1,20) i po peryndoprylu (0,92), natomiast w przypadku ciśnienia rozkurczowego był większy po peryndoprylu (1,36) i kandeartanie (1,33) niż po bizoprololu (1,02).

Tabela I Średnia dobowa redukcja ciśnienia tętniczego [mm Hg] skurczowego i rozkurczowego oraz wskaźnik *trough/peak* po zastosowaniu 6 długodziałających leków hipotensyjnych w jednej dawce dobowej**Table I** The mean 24-h systolic and diastolic blood pressure reduction and *trough/peak* index after 6 longacting hypertensive drugs

	Bizoprolol 5 mg (n = 19)	Peryndopryl 4 mg (n = 15)	Werapamil SR 120–240 mg (n = 21)	Nitrendypina 10 mg (n = 17)	Kandezartan 16 mg (n = 15)	Lozartan 50 mg (n = 13)
SBP ($\bar{x} \pm SD$)	12,20 \pm 10,16*	21,20 \pm 23,7*	9,57 \pm 12,74*	10,53 \pm 11,8*	6,20 \pm 9,82*	6,15 \pm 25,9
DBP ($\bar{x} \pm SD$)	5,95 \pm 5,82**	12,13 \pm 8,91*	6,52 \pm 6,42**	8,65 \pm 9,01**	5,67 \pm 4,28*	5,54 \pm 9,10
Wskaźnik <i>trough/peak</i> (dla DBP) (%)	63,1 \pm 18,6	63,8 \pm 19,7	57,5 \pm 17,2	55,6 \pm 18,5	50,0 \pm 22,7	60,0 \pm 24,1

Statystyczna ocena redukcji ciśnienia w stosunku do placebo: *p < 0,05, ** p < 0,01

Tabela II Zmienność dobowego ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego po 6 badanych lekach, w porównaniu z placebo**Table II** The variability of systolic and diastolic 24-h blood pressure after 6 drugs, in comparison with placebo

Zmienność ciśnienia [mm Hg] $\bar{x} \pm SD$		Bizoprolol 5 mg (n = 19)	Peryndopryl 4 mg (n = 15)	Werapamil SR 120–240 mg (n = 21)	Nitrendypina 10 mg (n = 17)	Kandezartan 16 mg (n = 15)	Lozartan 50 mg (n = 13)	
SBP	dzień	Placebo	13,6 \pm 3,1	18,6 \pm 6,8	13,0 \pm 3,2	11,5 \pm 3,4	13,1 \pm 3,5	15,6 \pm 3,8
		Lek	12,4 \pm 3,4	17,7 \pm 5,2	12,5 \pm 4,3	12,3 \pm 3,8	11,7 \pm 3,9	15,2 \pm 3,1
	noc	Placebo	11,6 \pm 5,1	16,2 \pm 6,3	10,9 \pm 4,1	12,3 \pm 4,4	10,1 \pm 4,9	13,4 \pm 2,7
		Lek	11,2 \pm 4,7	14,4 \pm 6,7	10,3 \pm 4,0	9,5 \pm 3,8	10,7 \pm 8,1	11,6 \pm 5,0
	dość	Placebo	16,4 \pm 4,1	19,1 \pm 6,9	14,2 \pm 3,7	14,3 \pm 3,5	16,1 \pm 3,7	17,1 \pm 2,8
		Lek	13,8 \pm 3,2*	18,3 \pm 5,2	13,1 \pm 3,8	13,5 \pm 3,5	13,8 \pm 3,8*	15,9 \pm 3,2
Redukcja dobowej zmienności wobec placebo (%)			↓ 15,9*	↓ 4,2	↓ 7,7	↓ 5,6	↓ 14,3*	↓ 7,0
DBP	dzień	Placebo	9,7 \pm 3,1	11,3 \pm 3,5	9,0 \pm 1,6	7,8 \pm 2,3	8,3 \pm 2,3	11,3 \pm 2,9
		Lek	8,9 \pm 2,9	10,1 \pm 2,4	9,1 \pm 3,4	8,3 \pm 2,7	8,0 \pm 2,2	11,0 \pm 3,2
	noc	Placebo	8,6 \pm 2,4	11,2 \pm 5,0	8,5 \pm 2,7	9,1 \pm 2,8	7,9 \pm 4,9	10,1 \pm 2,6
		Lek	8,8 \pm 2,0	11,1 \pm 3,2	7,0 \pm 2,2	7,8 \pm 2,8	7,5 \pm 3,5	9,4 \pm 4,1
	dość	Placebo	11,9 \pm 3,2	11,7 \pm 3,7	9,8 \pm 2,1	9,8 \pm 2,9	10,8 \pm 2,2	12,2 \pm 2,5
		Lek	10,3 \pm 2,1*	11,0 \pm 2,2	9,5 \pm 2,9	9,5 \pm 2,9	9,5 \pm 1,6*	11,5 \pm 2,9
Redukcja dobowej zmienności (%) wobec placebo			↓ 13,4*	↓ 0,9	↓ 3,1	↓ 3,1	↓ 12,0*	↓ 5,7

W porównaniu z placebo: * p < 0,05

Tabela III Wskaźnik „gładkości” skorygowany wobec placebo (Slc) dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego po 6 lekach hipotensyjnych**Table III** The smoothness index corrected by placebo (Slc) for systolic and diastolic blood pressure after 6 hypertensive drugs

	Bizoprolol 5 mg (n = 19)	Peryndopryl 4 mg (n = 15)	Werapamil SR 120–240 mg (n = 21)	Nitrendypina 10 mg (n = 17)	Kandezartan 16 mg (n = 15)	Lozartan 50 mg (n = 13)
Wskaźnik Slc SBP	1,20	0,92	0,75	0,89	0,63	0,24
Wskaźnik Slc DBP	1,02	1,36	1,01	0,96	1,33	0,61

Omówienie

W wielu badaniach wykazano, że związane z nadciśnieniem tętniczym powikłania narządowe korelują bardziej ze średnim dobowym ciśnieniem, określanym za pomocą ABPM, niż z ciśnieniem oznaczanym w domu lub w klinice [16, 17, 21–23]. Udowodniły to między innymi wyniki badania SAMPLE, które wykazały, że regresja przerostu lewej komory serca w czasie 12 miesięcy była ściśle związana ze średnią redukcją ciśnienia tętniczego w ABPM [17, 19, 24].

Stwierdzono ponadto, że ustępowanie zmian narządowych wykazuje współzależność ze standardowym odchyleniem średniego dobowego ciśnienia, a wiadomo, że SD średniego ciśnienia tętniczego — 24 h jest miarą zmienności ciśnienia [14, 22]. Pod wpływem leków hipotensyjnych dochodzi do obniżenia średniego dobowego ciśnienia i można było spodziewać się, że zmniejsza się wówczas także odchylenie standardowe średniej. Powstaje jednak pytanie, czy redukcja SD jest proporcjonalna jedynie do redukcji ciśnienia, czy też zależy dodatkowo od rodzaju stosowanego leku hipotensyjnego. Innymi słowy, skoro zmienność ciśnienia ma znaczenie rokownicze, to o wartości leku hipotensyjnego może świadczyć nie tylko jego skuteczność w obniżaniu ciśnienia, lecz także niezależna od tego zdolność do zmniejszania labilności ciśnienia.

Wykryciu tego wpływu może służyć wskaźnik „gładkości”, który daje możliwość oceny zmienności ciśnienia, w związku z redukcją ciśnienia tętniczego. Zgodnie z równaniem $\Delta H/SD_{\Delta H}$: im większe godzinowe obniżenie ciśnienia (ΔH) oraz im mniejszy rozrzut godzinowych wartości ciśnienia w profilu dobowym, tym większy wskaźnik SI.

Jeśli redukcja zmienności ciśnienia zależałaby tylko od hipotensyjnego działania leku, wówczas wskaźnik SI byłby zbliżony po podaniu leków o podobnej skuteczności hipotensyjnej. Tak jednak nie jest.

Jak wykazano w badaniu własnym, każdy z parametrów (redukcja ciśnienia, wskaźnik *trough/peak* i wskaźnik SIc) dostarczył odmiennych wniosków. Wskaźniki *trough/peak* po 6 badanych lekach mieściły się w przedziale 50%–63,8%, potwierdzając, że leki te spełniają kryterium FDA, co kwalifikuje je do stosowania raz na dobę.

Redukcja średniego ciśnienia dobowego w ABPM była największa po peryndoprylu ($\Delta SBP = 22$, $\Delta DBP = 12$ mm Hg), po bizoprololu ($\Delta SBP = 12$, $\Delta DBP = 6$ mm Hg), następnie — po nitrendypinie, werapamilu, kandeartanie i lozartanie (tab. I).

Redukcję dobowej zmienności ciśnienia obserwowano jako stałą tendencję po wszystkich badanych lekach, jednak duże i znamienne statystycznie zmia-

ny wystąpiły tylko po bizoprololu i kandeartanie i dotyczyły zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego (tab. II).

Jeszcze inaczej wypadł wskaźnik „gładkości” skorygowany wobec placebo (SIc) po 6 badanych lekach. Dla ciśnienia skurczowego był największy po bizoprololu (1,20) i peryndoprylu (0,92), najmniejszy zaś po lozartanie (0,24). W przypadku ciśnienia rozkurczowego największy był po peryndoprylu (1,32) i kandeartanie (1,33), następnie po bizoprololu (1,02), werapamilu (1,01), nitrendypinie (0,96) i lozartanie (0,61).

Wyniki badań wskazują, że wskaźnik SIc dostarcza nieco innych wniosków niż określanie zmienności ciśnienia za pomocą odchylenia standardowego średniego dobowego ciśnienia tętniczego w ABPM. Według pierwszej metody (wskaźnik SIc) największą zdolnością redukcji zmienności ciśnienia odznaczył się bizoprolol i peryndopryl, według drugiej — bizoprolol i kandeartan. Jest to zrozumiałe, gdy weźmie się pod uwagę fakt, że wskaźnik SIc wykazuje redukcję zmienności w stosunku do redukcji ciśnienia, w przeciwieństwie do zmienności ocenianej tylko za pomocą SD średniego ciśnienia dobowego.

Omówienia wymagają ponadto dane dotyczące peryndoprylu. W przeprowadzonym badaniu peryndopryl znacznie obniżył średnie dobowe ciśnienie, zarówno skurczowe (o ok. 22 mm Hg), jak i rozkurczowe (o 12 mm Hg). Różnica wartości ciśnienia między początkowymi a ostatnimi godzinami doby była więc duża, a to podniosło wartość SD i zniwelowało korzystny wpływ leku zmniejszający zmienność ciśnienia, gdy była ona obliczana tylko za pomocą SD. Wskaźnik „gładkości” stanowi natomiast stosunek SD do redukcji ciśnienia i to tylko w danej godzinie badania. Dla peryndoprylu wskaźnik ten okazał się duży, w przypadku skurczowego (0,92), a zwłaszcza rozkurczowego ciśnienia tętniczego (1,36).

Istotne znaczenie będzie miało zbadanie wpływu wymienionych leków na zmienność ciśnienia podczas ich długotrwałego stosowania, jednak już po jednorazowym podaniu można na podstawie łącznej analizy ΔBP — 24 h, SD_{BP-24h} , wskaźnika *trough/peak* i SIc przyjąć, że trzema lekami, które znacząco ograniczają zmienność ciśnienia tętniczego są bizoprolol, peryndopryl i kandeartan.

Badania nad wskaźnikiem SI prowadziło kilku autorów [19, 20, 23–25]. Omboni i wsp. [24, 26] wykazali wysokie wartości wskaźnika SI po innych niż peryndopryl inhibitorach konwertazy angiotensyny, to jest po ramiprylu (SBP — 1,5; DBP — 0,9) i lizynoprylu (SBP — 1,6; DBP — 1,3), a także po łącznym zastosowaniu lizynoprylu z hydrochlorotiazylem (SBP — 1,6; DBP — 1,5) i ramiprylu z felodypiną (SBP — 1,3; DBP — 0,9). Bizoprolol był badany przez Maniona

i wsp. [25]. Autorzy ci zaobserwowali wysokie wartości wskaźnika SI (niekorygowanego wobec placebo) po bizoprololu (SBP — 1,56; DBP — 1,47) i mniejsze po lacydypinie (odpowiednio: 1,2 i 0,97).

Z porównania wyników badań własnych i innych autorów wynika, że bizoprolol oraz inhibitory konwertazy angiotensyny zmniejszają istotnie zmienność ciśnienia tętniczego. Podobną właściwością odznaczył się w badaniach własnych kandeartan, mimo że obniżenie ciśnienia było po nim jedynie miernie nasilone. Wymienione leki, wpływając na homogenność reakcji hipotensyjnej, mogą mieć lepszy wpływ na rokowanie w nadciśnieniu tętniczym niż inne leki obniżające ciśnienie.

Wnioski

1. Stopień labilności dobowego ciśnienia tętniczego, oceniany na podstawie wskaźnika „gładkości”, skorygowanego wobec placebo po 6 zbadanych lekach hipotensyjnych długodziałających, wahał się 0,24–9,36. Najmniejszą labilność ciśnienia zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego wykazano tą metodą po podaniu bizoprololu.

2. Na podstawie łącznej analizy stopnia obniżenia średniego dobowego ciśnienia tętniczego w ABPM i jego odchylenia standardowego oraz wskaźnika „gładkości” oceniono, że znacznego stopnia redukcję zmienności (labilności) rozkurczowego ciśnienia tętniczego powodują 3 spośród 6 zbadanych leków: bizoprolol, peryndopryl i kandeartan.

Streszczenie

Wstęp Celem pracy było wykazanie, czy leki hipotensyjne działające całodobowo zmniejszają labilność ciśnienia tętniczego, w porównaniu z placebo.

Materiał i metody Badaniem objęto 100 chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym łagodnym bądź umiarkowanym (wg klasyfikacji przyjętej w 2000 r. przez PTNT). Ambulatoryjne całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM) wykonano pierwszego dnia po podaniu placebo i w następnym dniu po jednorazowym zastosowaniu jednego z 6 leków hipotensyjnych długodziałających. Były to: bizoprolol — 5 mg (n = 19), peryndopryl — 4 mg (n = 15), werapamil SR — 120–240 mg (n = 21), nitrendypina — 10 mg (n = 17), kandeartan — 16 mg (n = 15) i lozartan — 50 mg (n = 13).

Na podstawie ABPM obliczono redukcję średniego dobowego ciśnienia tętniczego i redukcję jego zmien-

ności (SD), wskaźnik *trough/peak* i wskaźnik „gładkości” (SI). Wskaźnik „gładkości” wyznaczono według Paratiego i wsp., z uwzględnieniem placebo (SIc).

Wyniki Redukcja średniego ciśnienia dobowego była statystycznie istotna po 5 lekach (największa po peryndoprylu) oraz nieistotna po lozartanie. Wskaźnik *trough/peak* po wszystkich lekach wynosił $\geq 50\%$, po bizoprololu i peryndoprylu $> 60\%$. Zmienność ciśnienia, oceniana na podstawie standardowego odchylenia średniej, wykazywała po lekach kierunek spadkowy. Istotną redukcję zmienności zaobserwowano po bizoprololu i kandeartanie. Wskaźnik „gładkości” mieścił się w przedziale 0,24–1,36.

Wniosek Na podstawie łącznej analizy badanych parametrów ABPM oceniono, że znacznego stopnia redukcję zmienności, czyli labilności ciśnienia powodują 3 spośród 6 zbadanych leków, a mianowicie: bizoprolol, kandeartan i peryndopryl.

słowa kluczowe: zmienność ciśnienia tętniczego, wskaźnik „gładkości”, wskaźnik *trough/peak*
Nadciśnienie Tętnicze 2000, tom 4, nr 3, strony 181–186.

Piśmiennictwo

1. Sokolow M., Werdegar S., Kain H., Hinman A.: Relationship between level of pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation* 1966, 34, 279–298.
2. Proposed guidelines for the clinical evaluation of antihypertensive drug products (Draft), Rockville, MD: FDA Division of Cardio-Renal Drug Products, 1988, 4.
3. Elliott H.L.: Trough to peak ratio and twenty-four-hour blood pressure control. *J. Hypertens.* 1994, 12 (supl.), 29–33.
4. Elliott H.L., Meredith P.A.: Methodological considerations in calculation of the trough/peak ratio. *J. Hypertens.* 1994, 12 (supl.), 3–7.
5. Prattichizzo F.A., Galetta F., Simonetti I.: Problems in the evaluation of antihypertensive therapy using the trough/peak ratio. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1997, 11, 457–463.
6. Morgan T., Anderson A.: Clinical efficacy of perindopril in hypertension. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1992, 19 (supl.), 61–65.
7. Morgan T., Anderson A., Jones E.: The effect on 24-h blood pressure control of an angiotensin converting enzyme inhibitor (perindopril) administered in the morning or at night. *J. Hypertens.* 1997, 15 (2), 205–211.
8. Ptaszyński W.: Całodobowe działanie leków hipotensyjnych określone na podstawie różnych metod obliczania wskaźnika T/P oraz innych parametrów 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi (ABPM). Rozprawa doktorska WAM, Łódź 1999.
9. Zannad F.: Trandolapril how does it differ from other angiotensin converting enzyme inhibitors. *Drugs* 1993, 46 (supl. 2), 172.
10. Myers M.G.: Suggested guidelines for determining the trough to peak ratio of antihypertensive drugs. *Am. J. Hypertens.* 1996, 9, 76–90.
11. Floras J., Jones J., Hsasan M. i wsp.: Cuff and ambulatory blood pressure in a subjects with essential hypertension. *Lancet* 1981, ii, 107–109.

12. Devereux R., Pickering T., Harshfield G. i wsp.: Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation* 1983, 68, 470–476.
13. Perloff D., Sokolow M., Cowan R.: The prognostic value of ambulatory blood pressure. *JAMA* 1983, 249, 2792–2798.
14. Parati G., Pomidoeai G., Albini F. i wsp.: Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage in hypertension. *J. Hypertens.* 1987, 5, 93–98.
15. Pessina A., Palatini P., Sperti G. i wsp.: Evaluation of hypertension and related target organ damage by average day-time blood pressure. *Clin. Exp. Hypertens. (A)* 1985, 7, 267–271 (streszczenie).
16. Shimada K., Kario K.: Altered circadian rhythm of blood pressure and cerebrovascular damage. *Blood Pressure Monitoring* 1997, 2, 333–338.
17. Parati G., Ulian L., Santucci C. i wsp.: Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment. *J. Hypertens.* 1995, 13 (supl. 4), S27–S34.
18. Parati G., Rizzoni D., Omboni S. i wsp.: Smoothness index but not T/P ratio estimates balanced 24-hour blood pressure control and predicts regression of organ damage by antihypertensive treatment. *J. Hypertens.* 1997, 15 (supl. 4), S7–S8 (streszczenie).
19. Parati G., Omboni S., Rizzoni D. i wsp.: The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J. Hypertens.* 1998, 16, 1685.
20. Omboni S., Parati G., Mancia G.: The trough:peak ratio and the smoothness index in the evaluation of control of 24 h blood pressure by treatment in hypertension. *Blood Pressure Monitoring* 1998, 3, 201–204.
21. Mancia G., Zanchetti A., Agebiti-Rosei E. i wsp.: Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997, 95, 1464.
22. Frattola A., Parati G., Cuspidi C. i wsp.: Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J. Hypertens.* 1993, 11, 1133–1137.
23. Omboni S., Fogari R., Palatini P. i wsp.: On behalf of the Sample Study Group. Reproducibility and clinical value of the trough-to-peak ratio of the antihypertensive effect: evidence from the SAMPLE Study. *Hypertens.* 1998, 32, 52–58.
24. Omboni S., Vanasta A., Salvetti A. i wsp.: Antihypertensive efficacy of the combination of lisinopril + hydrochlorothiazide vs ramipril + felodipine by 24 hour ambulatory blood pressure monitoring. 17 th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension 7–11 June 1998 Amsterdam. The Netherlands.
25. Mallion J., Siche J., Baguet J. i wsp.: Various approaches to evaluating the kinetics and efficacy of three antihypertensive drugs in terms of variations in blood pressure and heart rate. *Blood Pressure Monitoring* 1998, 3, 189–194.
26. Omboni S.: The XVIth Congress of the International Hypertension Society. Amsterdam 1998.