

Katarzyna Kostka-Jeziorny<sup>1</sup>, Dawid Lipski<sup>1</sup>, Paweł Uruski<sup>1</sup>,  
Iwona Gorczyca-Michta<sup>2</sup>, Paweł Łopatka<sup>1</sup>, Beata Wożakowska-Kapłon<sup>2</sup>,  
Andrzej Tykarski<sup>1</sup>

PRACA ORYGINALNA

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu<sup>2</sup>I Kliniczny Oddział Kardiologii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii Wojewódzkiego Szpitala Zespólnego w Kielcach

# Ocena 24-godzinnego efektu hipotensyjnego ramiprilu (Polpril) w ABPM u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym łagodnym i umiarkowanym

## Evaluation of 24-hour antihypertensive effect of ramipril (Polpril) in patients with essential mild/moderate arterial hypertension

### Summary

**Background** Clinical studies have demonstrated a different effect on blood pressure of some angiotensin-converting enzyme inhibitors when administered in the morning versus the evening. ABPM can demonstrate the efficacy of antihypertensive medication over a 24-hour period. The ABPM can demonstrate a number of patterns of blood pressure behaviour that may be relevant to clinical management — dipping, non-dipping, morning surge and blood pressure variability. Blood pressure variability (BPV) has a strong prognostic correlation with cardiovascular events and the development of target organ damage. Morning surge is associated with hypertensive target organ damage and subsequent cardiovascular risk in hypertensive patients.

The aim of the study was evaluation of ramipril dosing once daily morning on 24-hour antihypertensive effect, changes in “morning surge”, blood pressure variability and night blood fall in patients with essential mild/moderate arterial hypertension.

**Material and methods** 75 patients with primary, mild-moderate arterial hypertension diagnosis based on tradi-

tional measurements were qualified for research. Antihypertensive therapy was based on ramipril (5 mg daily). After 4 weeks of antihypertensive therapy if SBP > 140 and/or DBP > 90 mm Hg, dose of ramipril was doubled. ABPM were performed baseline and after 3 months active treatment with ramipril.

**Results** We confirmed significant reduction of SBP and DBP in 24-h using ABPM device. We did not observe any negative influence of ramipril dosing once daily morning on analysed parameters (morning surge, night blood fall, variability of blood pressure).

**key words:** ramipril, diurnal pattern of blood pressure, morning surge, variability of blood pressure, ABPM

*Arterial Hypertension 2012, vol. 16, no 5, pages 288–295.*

Adres do korespondencji:

dr n. med. Katarzyna Kostka-Jeziorny  
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań  
e-mail: kostkajeziorny@gmail.com



Copyright © 2012 Via Medica, ISSN 1428–5851

### Wstęp

Według Wytycznych PTNT z 2011 roku podstawowym celem prowadzonej terapii pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinno być zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W szczególności leczenie nadciśnienia tętniczego powinno prowadzić do obniżenia BP do wartości prawidłowych, a jeśli to niemożliwe, do wartości najbardziej do nich zbliżonych. Jednocześnie globalna

strategia leczenia pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinna obejmować skorygowanie wszystkich pozostałych modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [1].

Na podstawie wyników badań ciśnienia tętniczego metodą ABPM wykazano, że dodatkowe ryzyko sercowo-naczyniowe u wielu pacjentów wiąże się nie tylko z samą nieprawidłową wartością ciśnienia, ale także z brakiem prawidłowego rytmu dobowego ciśnienia. Zarówno znaczenie zaburzeń rytmu dobowego ciśnienia tętniczego dla ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych nadciśnienia tętniczego, jak i cykliczność dobową ryzyka tych powikłań stanowią podstawę do stosowania zasad chronoterapii, czyli metod dostosowania stężenia i siły działania leku w czasie do okołodobowych rytmów biologicznych zjawisk, na które ten lek ma działać również w terapii hipotensyjnej.

W dobowym rytmie ciśnienia tętniczego podkreśla się znaczenie dwóch parametrów, które w przypadku nieprawidłowych wartości wiążą się z pogorszeniem rokowania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Zaburzenia dobowego profilu ciśnienia mogą polegać na niedostatecznym spadku ciśnienia w nocy ( $< 10\%$  — *non-dippers*) lub wręcz wyższych wartościach ciśnienia w dzień niż w nocy ( $< 0\%$  — *risers* lub *inverse dippers*), albo na zbyt dużym spadku ciśnienia w nocy ( $> 20\%$  — *extreme dippers*). Drugim istotnym parametrem dobowego profilu ciśnienia wydaje się nadmierny poranny wzrost ciśnienia określanej jako *morning surge* (MS).

Zgodnie z wytycznymi PTNT z 2011 roku jedną z zalecanych grup leków w terapii pierwszego rzutu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym są inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*). Korzyści stosowania jednego z leków tej grupy — ramiprilu — zostały wykazane w wielu dużych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych, m.in. HOPE, SECURE, AIREX, Micro-HOPE, REIN, a w ostatnich latach w badaniu *The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET). Spośród grupy ACE-I w przypadku ramiprilu istnieje najwięcej zarejestrowanych wskazań: nadciśnienie tętnicze, ostry zawał serca, niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca oraz jej prewencja.

W poprzedniej pracy dotyczącej tej samej grupy pacjentów autorzy stwierdzili, że efekt hipotensyjny ramiprilu utrzymuje się równomiernie przez całą dobę [2], mimo że farmakologiczny efektywny czas półtrwania ( $T_{1/2}$ ) dla ramiprilu wynosi 17 godzin, a wskaźnik T/P (*trough to peak*) 50–60%. W niniejszym badaniu oceniano skuteczność hipotensyjną jednego z preparatów ramiprilu (Polpril) za pomocą

24-godzinne go monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*). Celem pracy była ocena dobowego efektu hipotensyjnego ramiprilu (Polpril) oraz wpływu terapii na poszczególne parametry rytmu dobowego, a w szczególności na spadek nocny ciśnienia, zjawisko *morning surge* oraz zmienność ciśnienia za pomocą analizy 24-h ABPM.

## Materiał i metody

Do badania włączono 102 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym świeżo wykrytym lub nieleczonym przez co najmniej 3 miesiące, zrekrutowanych z Poradni Kliniki Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz Poradni Nadciśnienia Tętniczego Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii od lutego do lipca 2010 roku. Ocenę skuteczności hipotensyjnej ramiprilu (Polpril) na podstawie pomiarów gabinetowych oraz tolerancję leku w monoterapii opublikowano wcześniej [2]. Kryteria włączenia, wyłączenia z badania oraz schemat wizyt przedstawiono w cytowanej publikacji [2].

W niniejszej pracy autorzy poddali analizie wyniki ABPM 75 pacjentów (21 kobiet i 54 mężczyzn). Mniejsza liczba włączonych do badania pacjentów wynikała z zastrzonych kryteriów interpretacji wyników ABPM, polegających na przyjęciu do końcowej analizy tylko tych zapisów, w których ważnych pomiarów było powyżej 90%.

Charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabelach I i II.

Do badania używano aparatu 2430TM firmy A&D. Model tego aparat uzyskał rekomendacje ESH po spełnieniu kryteriów oceny według *Association for the Advancement of Medical Instrumentation* oraz *British Hypertension Society* (posiada

**Tabela I.** Charakterystyka badanej grupy

**Table I.** Baseline characteristics of the study group

Liczebność (K/M)	75 (21/54)
Wiek	43,7 ± 8,3
Wzrost [cm]	173,3 ± 8,7
Masa ciała [kg]	80,4 ± 15,4
Obwód talii [cm]	93,1 ± 11,1
Obwód bioder [cm]	95,2 ± 8,5
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,6 ± 3,5
WHR [cm/cm]	0,98 ± 0,09

walidację). Pomiar rozpoczynano pomiędzy godziną 8.00 a 10.00. Badania wykonywano tylko w dni robocze. Po założeniu aparatu ABPM chory opuszczał oddział Kliniki z zaleceniami powrotu do swojej normalnej aktywności życiowej i zawodowej. Zalecono, by pacjenci udawali się na spoczynek nocny w godzinach 22.00–23.00 i wstawali w godzinach 6.00–7.00. Uzyskane dane przetwarzano przy pomocy programu komputerowego dołączonego do aparatu. Jednak przy wczytywaniu wyników z holtera do komputera zapisywano pory czuwania i snu indywidualnie.

Częstotliwość pomiarów w przedziale dziennym ustawiona była co 15 minut, natomiast w przedziale nocnym co 30 minut. Poinformowano pacjentów, by podczas pomiaru prostowali ramię, na którym mierzone ciśnienie tętnicze.

Do oceny zjawiska *morning surge* przyjęto definicję Kario, która opisuje ten parametr jako różnicę między średnim ciśnieniem skurczowym w pierwszych 2 godzinach po przebudzeniu a średnim ciśnieniem skurczowym w tej godzinie snu, w której było ono najniższe.

Zmienność ciśnienia oceniano za pomocą odchylenia standardowego (SD).

Normalność rozkładu oceniano testem Shapiro-Wilka. Wartość *p* dla wyników, które charakteryzo-

wały się rozkładem nienormalnym, obliczano testem Wilcozona, a pozostałe parametry cechujące się rozkładem normalnym — testem *t*.

## Wyniki

### Ocena wpływu ramiprilu na średnie wartości SBP, DBP i HR w ciągu 24 godzin, w czasie aktywacji i snu w badaniu ABPM

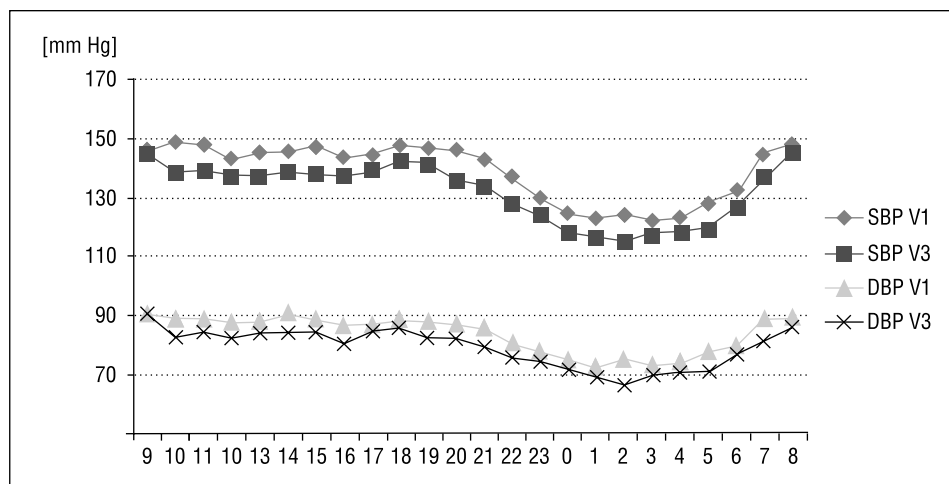
Wyjściowo średnie SBP 24 h wynosiło 141,68 mm Hg, a po 3 miesiącach terapii ramiprilem 134,20 mm Hg ( $p = 0,000002$ ), a DBP 24 h odpowiednio 85,06 *v.* 80,66 ( $p = 0,00011$ ). Średnia wartość SBPd wynosząca 145,73 mm Hg uległa redukcji do 137,88 mm Hg ( $p = 0,000002$ ), a DBPd odpowiednio wynosiło 87,74 mm Hg i 83,15 mm Hg ( $p = 0,00012$ ). Również znamienna redukcja ciśnienia wystąpiła w godzinach nocnych: SBPn wyjściowo wynosiło 124,82 mm Hg, a po 12 tygodniach 118,35 mm Hg ( $p = 0,0013$ ); nastąpiła też redukcja DBPn z 73,85 na 70,25 ( $p = 0,0015$ ). Średnie wartości tętna nie uległy istotnym zmianom.

Średnie godzinowe ciśnienia skurczowe i rozkurczowe podczas pierwszej i trzeciej wizyty przedstawiono na rycinie 1.

**Tabela II.** Średnie wartości parametrów laboratoryjnych przed i podczas terapii ramiprilem

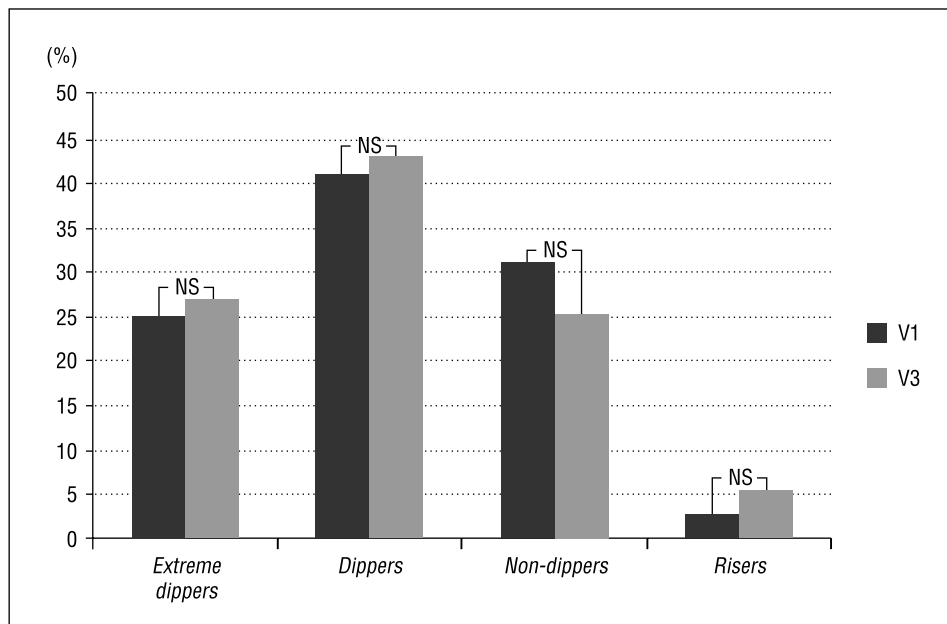
**Table II.** Mean values of laboratory investigations before and during ramipril treatment

Parametr	Wizyta 1	Wizyta 3	Wartość <i>p</i>
Na [mmol/l]	140,3 ± 3,1	139,7 ± 3,0	0,118
K [mmol/l]	4,6 ± 0,47	4,69 ± 0,38	0,39
Cholesterol [mmol/l]	5,41 ± 0,93	5,17 ± 0,77	0,049
Cholesterol HDL [mmol/l]	1,36 ± 0,29	1,38 ± 0,27	0,169
Cholesterol LDL [mmol/l]	3,13 ± 0,91	2,76 ± 0,75	0,019
TGL [mmol/l]	1,65 ± 0,62	1,60 ± 0,76	0,096
Kwas moczowy [mg/dl]	5,28 ± 1,17	5,27 ± 1,16	0,815
AST [j./l]	23,67 ± 6,03	24,79 ± 7,14	0,10
ALT [j./l]	27,07 ± 11,6	27,3 ± 14,5	0,68
Glukoza [mmol/l]	5,20 ± 0,5	5,24 ± 0,46	0,546
Mocznik [mmol/l]	4,58 ± 1,03	4,51 ± 1,01	0,37
Kreatynina [mmol/l]	92,1 ± 12,9	94,3 ± 12,5	0,262
CRP [mg/l]	2,98 ± 2,09	2,79 ± 2,16	0,154
WBC [10 <sup>9</sup> /l]	6,24 ± 1,16	6,28 ± 1,05	0,226
RBC [10 <sup>12</sup> /l]	4,89 ± 0,35	4,86 ± 0,37	0,27
HGB [mmol/l]	9,34 ± 0,96	9,35 ± 0,94	0,759
HCT [l/l]	0,43 ± 0,03	0,43 ± 0,04	0,953
PLT [10 <sup>9</sup> /l]	247,2 ± 51,3	256,5 ± 53,3	0,008



Rycina 1. Średnie godzinowe ciśnienia skurczowe i rozkurczowe podczas pierwszej i trzeciej wizyty

Figure 1. 24-hour blood pressure tracing on the first and third visit



Rycina 2. Zmiany typów profilu dobowego ciśnienia podczas terapii ramiprilem. NS, brak istotności

Figure 2. Changes in types of circadian blood pressure profile during ramipril therapy. NS, non-significant

### Ocena wpływu ramiprilu na nocny spadek ciśnienia

Średni spadek BP w nocy (NBF, *night blood fall*) wyjściowo wynosił 14,3% ( $\pm 8,2\%$ ) *v.* 14,1% ( $\pm 8,6\%$ ),  $p = 0,86$ . Odsetek pacjentów typu *extreme dippers* wynosił odpowiednio podczas wizyty V1 i V3: 25% ( $n = 19$ ) *v.* 27% ( $n = 20$ ). Odsetek pacjentów typu *dippers* — 41% ( $n = 31$ ) *v.* 43% ( $n = 32$ ), z kolei odsetek chorych typu *non-dippers* — 31% ( $n = 23$ ) *v.* 25% ( $n = 19$ ). Wyjściowa grupa pacjentów typu *risers* wynosiła 2,6% ( $n = 2$ ) *v.* 5,3% ( $n = 4$ ) (ryc. 2).

### Ocena wpływu ramiprilu na poranne wartości ciśnienia oraz na występowanie zjawiska *morning surge*

Średni poranny wzrost ciśnienia podczas pierwszej wizyty wynosił 23,53 ( $\pm 15,37$ ), a podczas wizyty trzeciej 23,86 ( $\pm 18,23$ ) ( $p = 0,73$ ) (ryc. 3).

Tak oceniany wzrost SBP o 50–55 mm Hg, uważa się za nadmierny poranny wzrost ciśnienia. W analizowanej grupie chorych podczas wizyty pierwszej jedną osobę cechowało zjawisko MS, w podczas wizyty końcowej — 4 osoby.

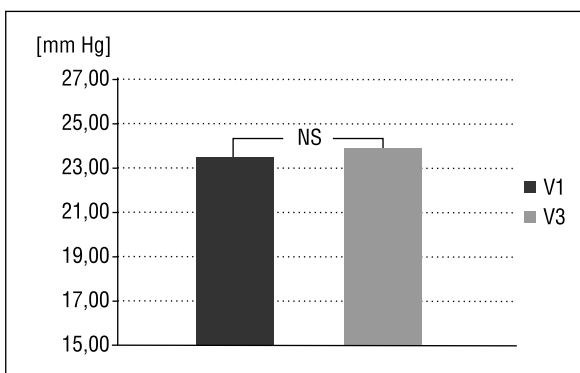
### Ocena wpływu ramiprilu na zmienność ciśnienia

Pacjenci charakteryzowali się dużą zmiennością ciśnienia skurczowego w ciągu całej doby. Wyjściowo SD dla SBP 24 h wyniosło 21,77 *v.* 22,58 ( $p = 0,225$ ). Zmienność dla SBPd wyjściowo wynosiła 20,69 *v.* 21,93 ( $p = 0,097$ ), a w nocy 14,14 *v.* 13,45 ( $p = 0,41$ ) (ryc. 4). Zmienność SBPd z SD > 15 mm Hg wyjściowo występowała u 69 pacjentów *v.* 62, a dla SBPn z SD > 15 mm Hg odpowiednio 24 chorych *v.* 20.

### Dyskusja

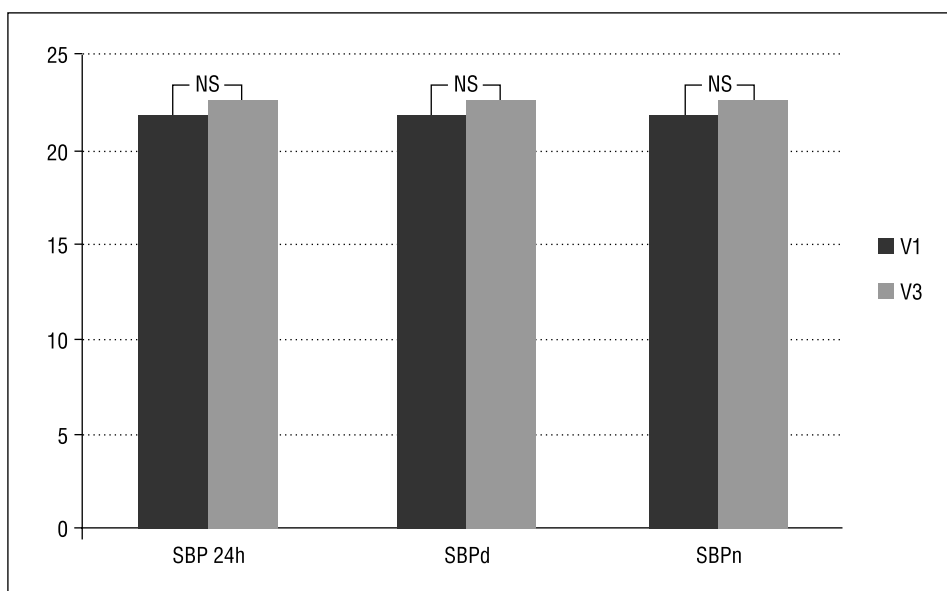
Jednym z warunków optymalnej redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z nad-

ciśnieniem tętniczym jest całodobowa kontrola ciśnienia tętniczego wraz z utrzymaniem lub przywróceniem fizjologicznego dobowego profilu ciśnienia z jego spadkiem w godzinach nocnych oraz zapobieganiem epizodom nagłego wzrostu ciśnienia w godzinach rannych. Pozwala to jednocześnie zmniejszyć zmienność dobową ciśnienia. Tym właśnie celom służy chronoterapia nadciśnienia tętniczego, czyli metoda dostosowania czasu działania i pory podania leków hipotensyjnych odpowiednio do stwierdzanych nieprawidłowości w dobowym rytmie ciśnienia tętniczego. Istotna redukcja BP porównywalna w porze dziennej i nocnej za pomocą ABPM wskazuje, że Polpril jest lekiem długodziałającym, zapewniającym 24-godzinna kontrolę ciśnienia, mimo że według danych farmakologicznych efektywny czas półtrwania ( $T_{1/2}$ ) dla ramiprilu wynosi 17 godzin, a wskaźnik T/P (*trough to peak*) 50–60%. Wskaźnik T/P to parametr, który pozwala prognozować czas działania leków hipotensyjnych. Wartość *peak* jest maksymalną wartością redukcji BP, a *trough* jest miarą redukcji BP pod koniec odstępu między dawkami. Współczynnik tych dwóch wartości pokazuje rzeczywisty czas działania leku. Idealny lek hipotensyjny zapewnia równomierną redukcję BP w całym okresie między kolejnymi dawkami, wtedy wskaźnik T/P jest równy jedności (100%). *Food and Drug Administration* (FDA) w Stanach Zjednoczonych określiła minimalną wartość dopuszczalną współczynnika T/P jako 50% dla leków podawanych w jednej dawce dobowej, a dla leków podawanych w małej dawce T/P powinien wynosić po-



Rycina 3. Wartość porannego wzrostu ciśnienia podczas pierwszej i trzeciej wizyty

Figure 3. Value of morning surge on the first and third visit



Rycina 4. Zmiany zmienności dobowej ciśnienia podczas terapii ramiprilem

Figure 4. Blood pressure variability during ramipril treatment

wyżej 66% [3, 4]. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2011 zalecają stosowanie leków o całodobowym działaniu hipotensyjnym przy podawaniu raz na dobę, które przyczyniają się do lepszej kontroli BP oraz poprawiają współpracę z chorym [5]. Wyniki badań ABPM autorów niniejszej pracy wykazały skuteczność hipotensyjną ramiprilu dawkowanego w porze porannej raz dziennie w ciągu całej doby.

Osoby, które wykazują prawidłowy spadek ciśnienia w nocy (o 10–20%), określa się angielskim mianem *dippers*. Zaburzenia dobowego profilu ciśnienia mogą polegać na niedostatecznym spadku ciśnienia w nocy (< 10% — *non-dippers*) lub wręcz wyższych wartościach ciśnienia w dzień niż w nocy (< 0% — *risers* lub *reverse/inverse dippers*), lub na zbyt dużym spadku ciśnienia w nocy (> 20% — *extreme dippers*). Mechanizmy zaburzeń profilu dobowego BP nie są dokładnie znane. Fizjologiczna różnica dziennie nocna ciśnienia wynika z różnej aktywności układu autonomicznego, szczególnie równowagi współczulno-przywspółczulnej w okresie czuwania i snu [6]. W japońskich badaniach Kario i wsp. [7] wykazali zależność między nocnym profilem BP a częstością udarów w populacji starszych pacjentów z nadciśnieniem. Chorych podzielono na cztery grupy: *extreme dippers*, *dippers*, *non-dippers* oraz *reverse dippers*. Następnie oceniano zmiany mózgowo w rezonansie magnetycznym. Okazało się, że wieloogniskowe nieme udary najczęściej wykrywano w grupie *extreme dippers* (53%), potem w grupie *reverse dippers* (49%), *non-dippers* (41%), a najrzadziej w grupie *dippers* (29%). Większa częstość udarów niedokrwiennych w grupie *extreme dippers* była istotna statystycznie po standaryzacji w stosunku do płci, wieku, wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), ABPM i leczenia hipotensyjnego. Tłumaczy się to zbyt niskim BP, a w konsekwencji niedotlenieniem tkanki mózgowej.

W innym badaniu w grupie *extreme dippers* z częstszym występowaniem niemych udarów niedokrwiennych korelowało pogorszenie ostrości wzroku oraz zaburzenia widzenia. Natomiast u pacjentów typu *reverse dippers* wykazano zwiększone ryzyko udarów krwotocznych [8]. W *Progetto Iperensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale* (PIUMA) Verdecchia i wsp. [9] wykazali, że ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u kobiet z nadciśnieniem tętniczym i profilem *non-dipper* jest istotnie zwiększone. Podobną tendencję zaobserwowano u mężczyzn. Niekorzystny wpływ zmniejszonego spadku BP w nocy na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych został potwierdzony w kolejnych badaniach [10–12].

Zwiększone ryzyko powikłań nadciśnienia tętniczego u pacjentów *non-dippers* znajduje różne wytłumaczenia. Przerost mięśnia sercowego jest związany z nadmiernym obciążeniem następczym serca w godzinach nocnych i prowadzi do dalszych znanych konsekwencji sercowo-naczyniowych. Podwyższone ciśnienie systemowe w godzinach nocnych może łatwiej przenosić się do naczyń narządów (remodeling tętniczek oporowych, uszkodzenie kłębuszków nerkowych). Wykazano, że u pacjentów *non-dippers* zmienność BP jest podwyższona, zarówno w godzinach nocnych, jak i dziennych i łączy się z zaawansowaniem zmian narządowych [13].

Większość osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia (ok. 90%) i większość pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym zachowuje rytm dobowy BP z niższymi wartościami nocnymi. Osoby typu *non-dippers* stanowią 20–40% pacjentów z nadciśnieniem [14, 15]. Powyższe dane z literatury są zgodne z wynikami autorów niniejszej pracy. Ponad 40% analizowanych pacjentów z nadciśnieniem zachowało prawidłowy nocny spadek BP, a odsetek pacjentów *non-dippers* wynosił 31%. Co ważniejsze, terapia hipotensyjna ramipilem w dawce porannej nie zmieniła istotnie poszczególnych podgrup pacjentów z różnymi wartościami spadku BP. Ten fakt jest godny podkreślenia, ponieważ hiszpańskie badanie wykazało, że większy odsetek pacjentów *non-dippers* wystąpił w grupie pacjentów leczonych, a nie nieleczonych. Celem badania de la Sierra było określenie częstości występowania poszczególnych wzorców rytmów BP w grupach leczonych i nieleczonych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [16]. Dane kliniczne i dane z 24-godzinnego pomiaru ABPM uzyskano od 42 947 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (*Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry*). Rejestr obejmował 8384 osoby nieleczone i 34 563 osoby leczone. Odsetek *non-dippers* wyniósł 41% w grupie nieleczonej i 53% u leczonych pacjentów.

Kolejnym analizowanym parametrem w niniejszej pracy był poranny wzrost ciśnienia. Obecnie brakuje jednoznacznego kryterium oceny *morning surge*, aczkolwiek często w badaniach klinicznych przyjmuje się definicję Kario. Kario i Shimada [17] definiują ten parametr jako różnicę między średnim ciśnieniem skurczowym w pierwszych dwóch godzinach po przebudzeniu a średnim ciśnieniem skurczowym w tej godzinie snu, gdy było ono najniższe. Tak oceniany wzrost ciśnienia skurczowego o 50–55 mm Hg, a rozkurczowego o 20–25 mm Hg przyjmuje się jako nadmierny poranny wzrost ciśnienia, ponieważ wiąże się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. W wielu pracach opisano do-

datnią korelację między wielkością porannego skoku BP a obecnością powikłań narządowych i niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zaobserwowano dobowy rytm występowania incydentów sercowo-naczyniowych, w którym niekorzystne zdarzenie jest najbardziej prawdopodobne w godzinach porannych, między 6.00 a 10.00. Występowanie porannego i nagłego skoku BP stanowi również przedmiot dyskusji dotyczącej optymalizacji terapii nadciśnienia oraz zapewnienia efektu hipotensyjnego przez ponad 24 godziny w celu uniknięcia porannej wyżki BP. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, u których stwierdza się nadmierny poranny skok ciśnienia, wykazują większe zaawansowanie zmian narządowych. Wykazano u nich większą masę [18] i upośledzoną podatność rozkurczową lewej komory serca [19], wydłużony odstęp QT [20] oraz większą grubość kompleksu *intima-media* tętnicy szyjnej [21, 22]. Związek pomiędzy *morning surge* a zaawansowaniem zmian narządowych był niezależny od średniego ciśnienia w ciągu doby. W niniejszym badaniu monoterapia ramiprilem dawkowanym raz dobowo nie zmieniła istotnie średnich wartości porannego wzrostu ciśnienia. Wyjściowo poranny wzrost ciśnienia podczas pierwszej wizyty wynosił 23,53 ( $\pm$  15,37), a podczas wizyty trzeciej 23,86 ( $\pm$  18,23).

Ostatnim analizowanym parametrem była ocena monoterapii ramiprilem na zmienność dobową ciśnienia (BPV, *blood pressure variability*). Ciśnienie tętnicze jest parametrem bardzo dynamicznym, który podlega ciągłym wahaniom zarówno u osób z nadciśnieniem tętniczym, jak i tych z prawidłowym ciśnieniem. Wyniki badań eksperymentalnych i klinicznych dotyczących ilościowej oceny zmienności ciśnienia wskazują na dużą rolę BPV jako istotnego czynnika patofizjologicznego i prognostycznego u chorych na nadciśnienie. Zmienność ciśnienia odzwierciedla indywidualny charakter autonomicznej regulacji czynności układu krążenia i koreluje z obecnością i ciężkością uszkodzeń narządowych oraz częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych niezależnie od średniej wartości ciśnienia [23]. Dlatego wprowadzając terapię hipotensyjną, należy redukować nie tylko średnie wartości ciśnienia, ale również BPV. Chociaż istnieje kilka metod oceny zmienności ciśnienia, w niniejszym badaniu autorzy oceniali ten parametr za pomocą odchylenia standardowego (SD). W badaniu tym pacjenci charakteryzowali się dużą zmiennością ciśnienia skurczowego w ciągu całej doby. Wyjściowo SD dla SBP 24 h wyniosło 21,77 *v.* 22,58 ( $p = 0,225$ ). Aktualne wytyczne towarzystw nadciśnieniowych nie określają normy dla BPV. W jednym z badań Sander i wsp. za podwyższone BPV przyjęli odchylenie standardowe SBP

z okresu dnia powyżej 15 mm Hg, które wiązało się z istotnie większym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych w trzyletniej obserwacji [24]. W grupie chorych badanych przez autorów niniejszej pracy zmienność SBPd z SD > 15 mm Hg wyjściowo występowała u 69 pacjentów *v.* 62, a dla SBPn z SD > 15 mm Hg odpowiednio 24 chorych *v.* 20.

## Wnioski

1. Ramipril (Polpril) w dawce 5–10 mg stosowany rano u pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym I i II stopnia jako lek pierwszego rzutu w monoterapii wykazuje równomierny efekt hipotensyjny utrzymujący się przez całą dobę.

2. Ramipril (Polpril) podawany rano nie powodował pogorszenia istotnych rokowniczo parametrów 24-godzinnego monitorowania ciśnienia — nocnego spadku ciśnienia i porannego wzrostu ciśnienia.

3. Podczas terapii ramiprilem (Polpril) nie obserwowano istotnych zmian dobowej zmienności ciśnienia skurczowego, choć liczba pacjentów z wysoką zmiennością ciśnienia skurczowego, dzienną i nocną, uległa zmniejszeniu.

## Streszczenie

**Wstęp** Badania kliniczne wykazały różny efekt hipotensyjny niektórych inhibitorów konwertazy angiotensyny w zależności od pory dawkowania (rano *v.* wieczorem). Badanie ABPM może wykazać skuteczność leczenia hipotensyjnego w okresie 24-godzinnym. Z wyniku ABPM nie tylko analizuje się same wartości ciśnienia, ale także inne parametry istotne klinicznie: nocny spadek ciśnienia, zjawisko *morning surge* czy zmienność ciśnienia. Duża zmienność ciśnienia tętniczego, obecność zjawiska *morning surge* korelują z większym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych i rozwoju uszkodzeń narządowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Celem pracy była ocena dobowego efektu hipotensyjnego ramiprilu (Polpril) oraz wpływu terapii na poszczególne parametry rytmu dobowego, a w szczególności na spadek nocny ciśnienia, zjawisko *morning surge* oraz zmienność ciśnienia za pomocą analizy 24-h ABPM.

**Materiał i metody** Do badania zakwalifikowano 75 pacjentów z pierwotnym, łagodnym/umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Leczenie hipotensyjne było oparte na 5 mg ramiprilu. Po 4 tygodniach leczenia jeśli SBP > 140 i/lub DBP > 90 mm Hg,

podwajano dawkę ramiprilu. Badania ABPM były wykonywane przed i po 3 miesiącach aktywnego leczenia hipotensyjnego.

**Wyniki** Ramipril stosowany rano u pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym I i II stopnia jako lek pierwszego rzutu w monoterapii wykazał równomierny efekt hipotensyjny utrzymujący się przez całą dobę. Ramipril podawany rano nie powodował pogorszenia istotnych rokowniczo parametrów 24-h monitorowania ciśnienia — nocnego spadku ciśnienia i porannego wzrostu ciśnienia.

**słowa kluczowe:** ramipril, dobowy rytm ciśnienia, zjawisko morning surge, zmienność ciśnienia tętniczego, ABPM

*Nadciśnienie Tętnicze 2012, tom 16, nr 5, strony 288–295.*

## Piśmiennictwo

- Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytoczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15 (2): 55–82.
- Uruski P., Gorczyca-Michta I., Kostka-Jeziorny K. i wsp. Ocena skuteczności i tolerancji ramiprilu (Polpril) stosowanego w monoterapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym łagodnym i umiarkowanym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2010; 14 (6): 434–442.
- Pyza E., Nowak J.Z. Molekularne mechanizmy zegara biologicznego. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 1999; 53: 423–444.
- Ripperger J.A., Schibler U. Circadian regulation of gene expression in animals. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2001; 13: 357–362.
- Zawilska J.B., Nowak J.Z. Rytmika okołodobowa i zegar biologiczny. *Sen* 2002; 2 (4): 127–136
- Kohara K., Nishida W., Maguchi M. i wsp. Autonomic nervous function in nondipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension* 1995; 26: 808–814.
- Kario K., Matsuo T., Kobayashi H. i wsp. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extremedippers. *Hypertension* 1996; 27: 130–135.
- Kario K., Pickering T.G., Matsuo T. i wsp. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001; 38: 852–857.
- Verdecchia P., Schillaci G., Gatteschi C. i wsp. Blunted nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. *Circulation* 1993; 88: 986–992.
- Zweiker R., Eber B., Schumacher M. i wsp. “Non-dipping” related to cardiovascular events in essential hypertensive patients. *Acta Med. Austriaca* 1994; 21: 86–89.
- Yamamoto Y., Akiguchi I., Oiwa K. i wsp. Adverse effect of nighttime blood pressure on the outcome of lacunar infarct patients. *Stroke* 1998; 29: 570–576.
- Verdecchia P., Borgioni C., Ciuchci A. i wsp. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Pressure Monit.* 1996; 1: 3–11.
- Kaplan N.M. Morning surge in blood pressure. *Circulation* 2003; 107: 1347.
- White W.B. Circadian variation of blood pressure. *Blood Press. Monit.* 1997; 2: 46–51.
- Pickering T.G. The clinical significance of diurnal blood pressure. Variations: Dippers and nondippers. *Circulation* 1990; 81: 700–702.
- de la Sierra A., Redon J., Banegas J.R. i wsp. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension* 2009; 53: 466–472.
- Kario K., Shimada K. Risers and extreme-dippers of nocturnal blood pressure in hypertension: antihypertensive strategy for nocturnal blood pressure. *Clin. Exp. Hypertens.* 2004; 26: 177–189.
- Gordon R.D., Wolfe L.K., Island D.P. i wsp. A diurnal rhythm in plasma renin activity in man. *J. Clin. Invest.* 1966; 45: 1587–1592.
- Khoury A.F., Sunderajan P., Kaplan N.M. The early morning rise in blood pressure is related mainly to ambulation. *Am. J. Hypertens.* 1992; 5: 339–344.
- Marfella R., Gualdiero P., Siniscalchi M. i wsp. Morning blood pressure peak, QT intervals, and sympathetic activity in hypertensive patients. *Hypertension* 2003; 41: 237–243.
- Marfella R., Siniscalchi M., Nappo F. i wsp. Regression of carotid atherosclerosis by control of morning blood pressure peak in newly diagnosed hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 308–318.
- Zakopoulos N.A., Tsiygoulis G., Barlas G. i wsp. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension* 2005; 45: 505–512.
- Parati G., Bilo G., Valentini M. Zmienność ciśnienia tętniczego: aspekty metodologiczne, patofizjologiczne oraz implikacje kliniczne. W: Mancia G., Grassi G., Kjeldsen S.E. (red.). *Nadciśnienie tętnicze. Podręcznik European Society of Hypertension. Via Medica, Gdańsk* 2009; 75–86.
- Sander D., Kukla C., Klingelhofer J. i wsp. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: a 3-year follow-up study. *Circulation* 2000; 102:1536–1541.