

Marcin Wirtwein

**Związek 24 - godzinnego profilu ciśnienia tętniczego krwi z rozległością
miażdżycy tętnic wieńcowych ocenianą w badaniu koronarograficznym
u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową**

I Katedra i Klinika Kardiologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. med. Andrzej Rynkiewicz

Gdańsk 2012

Składam serdeczne podziękowania promotorowi - Panu Profesorowi Andrzejowi Rynkiewiczowi za cierpliwość i pomoc okazaną przy tworzeniu tej pracy.

Za przychylność i pomoc dziękuję także:

Pani dr n. med. Krystynie Żelechowskiej, Panu Profesorowi Marcinowi Gruchale oraz Koleżankom i Kolegom z Klinicznego Centrum Kardiologii GUMed.

Szczególne wyrazy wdzięczności kieruję do moich rodziców oraz brata, którzy zawsze byli dla mnie oparciem. Za wsparcie i życzliwość dziękuję także moim przyjaciołom Katarzynie Skierskiej-Gajdus i Łukaszowi Gajdus.

*Pracę dedykuję mojemu Mistrzowi - Panu dr. n. med. Wojciechowi Sobiczewskiemu,
dzięki któremu stawiałem pierwsze kroki w świecie nauki, który zawsze służył mi dobrą radą i
który jest dla mnie niedoścignionym wzorem*

SPIS TREŚCI

I. WYKAZ NAJCZĘŚCIEJ UŻYWANYCH SKRÓTÓW	7
II. WSTĘP	9
2.1 Stabilna choroba wieńcowa	9
2.2 Metody oceny zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych na podstawie koronarografii	13
2.3 Nadciśnienie tętnicze	15
2.3.1 Metody nieinwazyjnego pomiaru ciśnienia tętniczego krwi	17
2.3.2 24-godzinny automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego krwi	19
2.3.2.1 Wartości referencyjne ciśnienia tętniczego krwi w ABPM	20
2.3.2.2 Dobowa zmienność ciśnienia tętniczego krwi	21
2.3.2.2.1 Ocena porannego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi	24
2.3.2.2.2 Ocena nocnego spadku ciśnienia tętniczego krwi	24
2.3.2.2.3 Analiza odchyłeń standardowych wartości ciśnienia tętniczego krwi	28
III. CEL PRACY I GŁÓWNE HIPOTEZY BADAWCZE	30
3.1 Cele badania	31
3.2 Hipoteza badawcza	31
IV. MATERIAŁ I METODY	32
4.1 Badana grupa	32
4.2 Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	32
4.3 Dane kliniczne	33
4.4 Ocena angiograficzna tętnic wieńcowych	38
4.5 Pomiary ciśnienia tętniczego krwi	41
4.6 Metody analizy statystycznej	44

V. WYNIKI	45
5.1 Profil ciśnienia tętniczego krwi a istotna miażdżyca tętnic wieńcowych	45
5.1.1 Wartości ciśnienia tętniczego krwi w badanych podgrupach chorych	45
5.1.2 Profil dobowych średnich jednogodzinowych wartości ciśnienia tętniczego krwi	48
5.1.2.1 Nocny spadek skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi oraz akcji serca	51
5.1.2.2 Częstość występowania wybranych profili skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi	55
5.2 Profil ciśnienia tętniczego krwi a zaawansowanie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych	60
5.2.1 Wartości ciśnienia tętniczego krwi w podgrupach różnego zaawansowania zmian w tętnicach wieńcowych	60
5.2.2 Zmienność dziennie-nocna ciśnienia tętniczego krwi w podgrupach różnego zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych	63
5.2.2.1 Nocny spadek skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w podgrupach różnego zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych	68
5.2.2.2 Częstość występowania różnych typów profili skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w podgrupach różnego zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych	71
5.2.3 Wartości ciśnienia tętniczego krwi a zaawansowanie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych oceniane w skali punktowej Gensiniego	78
5.2.4 Dobowy profil ciśnienia tętniczego krwi a zaawansowanie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych oceniane w skali punktowej Gensiniego	82
5.3 Zmienność dobowa ciśnienia tętniczego krwi a zaawansowanie miażdżycy tętnic wieńcowych	89

5.3.1 Analiza odchyleń standardowych wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz akcji serca zarejestrowanych w ciągu 24 godzin a zaawansowanie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych	90
5.4 Wpływ niektórych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego na wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz zaawansowanie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych	95
VI. DYSKUSJA	100
6.1 Wprowadzenie	100
6.2 Związek między wartościami ciśnienia tętniczego krwi a miażdżycą tętnic wieńcowych	101
6.3 Profil dobowy średnich godzinowych wartości ciśnienia tętniczego krwi	106
6.4 Różnica dziennie-nocna ciśnienia tętniczego krwi a miażdżycą tętnic wieńcowych (dipping effect)	108
6.5 Dobowa zmienność ciśnienia tętniczego krwi a miażdżycą tętnic wieńcowych	114
6.6 Wpływ niektórych klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego na wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz zaawansowanie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych	116
VII. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	118
VIII. STRESZCZENIE	119
IX. PIŚMIENNICTWO	125

I. WYKAZ NAJCZĘŚCIEJ UŻYWANYCH SKRÓTÓW

ABPM – ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego krwi (ang. ambulatory blood pressure monitoring);

ACE-I – inhibitor konwertazy angiotensyny II;

ANOVA – analiza wariancji (ang. analysis of variance);

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index);

CABG – operacja przeszłowania aortalno-wieńcowego (ang. coronary artery bypass grafting);

CAD – choroba niedokrwienna serca (ang. coronary artery disease);

cAMP – cykliczny adenozynomonofosforan;

ChNS – choroba niedokrwienna serca;

Cx – gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej (ang. ramus circumflex);

DALY – lata życia skorygowane niesprawnością (ang. disability-adjusted life years);

DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (ang. diastolic blood pressure);

FFR – czynnościowa rezerwa wieńcowa (ang. fractional flow reserve);

HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości (ang. high density lipoproteins);

HR – akcja serca (ang. heart rate);

IHD – choroba niedokrwienna serca (ang. ischemic heart disease);

IVUS – ultrasonografia wewnątrznaczyniowa (ang. intravascular ultrasound);

LAD – gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej (ang. left anterior descending);

LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. low density lipoproteins);

LM – pień lewej tętnicy wieńcowej (ang. left main);

MAP – średnie ciśnienie tętnicze krwi (ang. mean arterial pressure);

n – bezwzględna liczba obserwacji;

NYHA – klasyfikacja kliniczna ciężkości niewydolności krążenia wg. Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. New York Heart Association);

PCI – przezskórne interwencje wieńcowe (ang. percutaneous coronary interventions);

QCA – komputerowa angiografia ilościowa (ang. quantitative coronary angiography);

R² – współczynnik determinacji;

RCA – prawa tętnica wieńcowa (ang. right coronary artery);

SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (ang. systolic blood pressure);

SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation);

WHR – wskaźnik pas-biodra (ang. waist-to-hip ratio);

Wielkości fizyczne:

bpm – liczba uderzeń w ciągu jednej minuty (ang. beats per minute),

cm – centymetr,

dL – decylitr,

godz. – godzina,

h – godzina (ang. hour),

kg – kilogram,

mg – miligram,

mmHg – milimetr słupa rtęci,

tys. – tysiąc,

μm – mikrometr,

II. WSTĘP

2.1 Stabilna choroba wieńcowa

Choroba niedokrwienna serca (pol. ChNS, ang. Ischaemic Heart Disease / Coronary Artery Disease – IHD/CAD) to zespół objawów o różnej patogenezie, który jest spowodowany dysproporcją między podażą a aktualnym zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen oraz związki energetyczne [1]. Najczęstszą przyczyną choroby niedokrwiennej serca jest miażdżycyca, charakteryzująca się złożonymi zmianami w błonie wewnętrznej tętnic wieńcowych, które w konsekwencji prowadzą do zwężenia lub zamknięcia ich światła [2].

Układ krążenia wieńcowego składa się z trzech przedziałów: dużych tętnic nasierdziowych (część proksymalna) pełniących głównie funkcję pojemnościową, prearterioli (część pośrednia), w których występują zarówno zmiany przepływu, jak i ciśnienia krwi oraz arterioli (część dystalna), w obrębie których dochodzi do istotnego spadku ciśnienia krwi. Prearteriole oraz arteriole pełnią funkcję naczyń oporowych w krążeniu wieńcowym. Funkcją tętniczek (arterioli) jest zapewnienie równowagi pomiędzy ilością dostarczanej krwi a zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen [3]. Procesy miażdżycowe dotyczące głównie tętnic nasierdziowych, prowadzą do zmniejszenia rezerwy wieńcowej (ilorazu przepływu w naczyniach wieńcowych po maksymalnej wazodylatacji i przepływu w warunkach podstawowych), czego efektem jest niedokrwienie mięśnia sercowego indukowane wysiłkiem oraz występowanie dolegliwości dławicowych. Uszkodzenie śródbłonna tętnic stanowi mechanizm inicjujący procesy miażdżycowe, a nadciśnienie tętnicze jest jednym z czynników uszkadzających śródbłonek [4].

Chorobę niedokrwienną serca wywołaną miażdżycą tętnic wieńcowych definiuje się jako chorobę wieńcową. Jako stabilną chorobę wieńcową określa się jej postać kliniczną wywołaną trwałym zwężeniem naczynia lub naczyń wieńcowych związaną z występowaniem

dyskomfortu (dławicy) w obrębie klatki piersiowej, zuchwy, barku, pleców lub kończyn górnych, który jest spowodowany wysiłkiem fizycznym lub stresem emocjonalnym i ustępuje po odpoczynku lub zażyciu nitrogliceryny [1]. Miażdżyca tętnic wieńcowych jest najczęstszą przyczyną niedokrwienia mięśnia sercowego.

Do innych znacznie rzadszych przyczyn niedokrwienia mięśnia sercowego można zaliczyć: wady zastawki aortalnej, kurcz zwężający lub zamykający światło tętnicy wieńcowej, dysfunkcję mikrokrążenia wieńcowego, kardiomiopatię przerostową, wady wrodzone tętnic wieńcowych, stan zapalny tętnic wieńcowych, rozwarstwienie aorty wstępującej obejmujące ujścia tętnic wieńcowych, zator tętnic wieńcowych. Istnieją także pozasercowe przyczyny niedokrwienia mięśnia sercowego, które związane są ze zmniejszoną zawartością tlenu w krwi tętniczej (np. niedokrwistości) lub zwiększonym zapotrzebowaniem metabolicznym (np. nadczynność tarczycy) [1].

Jak wykazały badania populacyjne występowanie dławicy piersiowej, wzrasta z wiekiem. Jest na nią narażona 2-krotnie większa liczba mężczyzn niż kobiet. Występowanie dławicy u mężczyzn wynosi 2-5% w grupie wiekowej 45-54 lata oraz 11-20% pomiędzy 65 a 74 rokiem życia. U kobiet w tych samych grupach wiekowych, dławica występuje odpowiednio: z częstością 0.5-1% oraz 10-14%. Po 75 roku życia częstość jest podobna u obu płci [1].

W Europie choroba niedokrwienna serca pozostaje nadal jedną z głównych przyczyn zgonów. W 2007 roku standaryzowany współczynnik umieralności z powodu choroby niedokrwiennej serca w Europie wynosił 87.4/100 tys. mieszkańców i był prawie dwa razy wyższy w przypadku mężczyzn (120/100 tys. mężczyzn) niż kobiet (61/100 tys. kobiet). Pomimo obserwowanego w latach 2000-2007 stopniowego spadku umieralności, choroba wieńcowa nadal pozostaje dużym problemem społecznym i ekonomicznym [5].

W Polsce standaryzowany współczynnik umieralności z powodu choroby niedokrwiennej serca w 2009 r. wynosił 96.7/100 tys. mieszkańców. Jednak współczynnik ten był ponad dwukrotnie wyższy wśród mężczyzn (139.3/100 tys. mężczyzn) niż kobiet (65.9/100 tys. kobiet) [5]. Pomimo obserwowanego stopniowego spadku śmiertelności, choroba niedokrwiennej serca znajduje się w Polsce na pierwszym miejscu wśród przyczyn zgonów. W roku 2008 standaryzowany współczynnik umieralności z powodu choroby niedokrwiennej serca w miastach był nieco wyższy (129/100 tys. mieszkańców miast) niż na obszarach wiejskich (128/100 tys. mieszkańców wsi). W roku 2007 w województwie pomorskim standaryzowany współczynnik umieralności z powodu choroby niedokrwiennej serca wynosił 85.2/100 tys. mieszkańców i był ponad dwukrotnie wyższy wśród mężczyzn (125/100 tys. mieszkańców) niż wśród kobiet (55.6/100 tys. kobiet) [6]. W związku z tym w Polsce, podobnie jak w pozostałych krajach europejskich, choroba wieńcowa pozostaje nadal istotnym problemem społeczno-ekonomicznym.

W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej w 2007 r. co szósty zgon spowodowany był chorobą niedokrwiennej serca, a standaryzowany według wieku współczynnik umieralności wynosił 135.1/100 tys. mieszkańców. Według tych samych danych, w grupie wiekowej 35-74 lat, standaryzowany współczynnik umieralności z powodu choroby niedokrwiennej serca był ponad dwukrotnie wyższy wśród mężczyzn (153.1/100 tys. mężczyzn) niż wśród kobiet (60.4/100 tys. kobiet). Dane ze Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej są podobne do statystyk europejskich, gdzie obserwuje się stopniowy spadek umieralności z powodu choroby niedokrwiennej serca [7].

Dzięki poznaniu wieloczynnikowej natury choroby wieńcowej oraz wyodrębnieniu czynników ryzyka, udało się najpierw powstrzymać wzrost umieralności, a następnie stopniowo go zmniejszyć. Do najważniejszych czynników ryzyka choroby wieńcowej możemy

zaliczyć: czynniki związane ze stylem życia (dieta obfitująca w tłuszcze nasycone oraz cholesterol, palenie tytoniu, nadmierne spożycie alkoholu, mała aktywność fizyczna), czynniki biochemiczne i fizjologiczne poddające się modyfikacji (podwyższone stężenie we krwi frakcji LDL cholesterolu, podwyższone stężenie trójglicerydów, obniżone stężenie frakcji HDL cholesterolu, podwyższone ciśnienie tętnicze, otyłość, hiperglikemia/cukrzyca, zwiększone stężenie czynników trombogennych we krwi tj. fibrynogen, homocysteina) oraz czynniki niepoddające się modyfikacji (wiek, przedwczesna menopauza u kobiet, przedwczesne występowanie choroby niedokrwiennej serca w rodzinie) [8, 9]. Identyfikacja oraz modyfikacja niektórych czynników ryzyka umożliwia zapobieganie skutkom choroby niedokrwiennej serca. Rozpoznanie oraz kontrola modyfikowalnych czynników ryzyka umożliwia zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych tj. zawał serca, udar mózgu, niewydolność serca [10-12]. Prowadzą one do inwalidztwa, co w dużej mierze jest związane ze wzrostem kosztów opieki zdrowotnej. W 2004 r. w Europie wskaźnik DALY (ang. disability-adjusted life years, pol. lata życia skorygowane niesprawnością) - wyrażający lata życia utracone wskutek przedwczesnej śmierci bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku choroby lub urazu - dla chorób układu sercowo-naczyniowego wynosił 34 760 tys., co stanowi 22.9% całkowitego DALY i stawia je na pierwszym miejscu w Europie [13]. Dlatego zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego, także poprzez modyfikację czynników ryzyka, może zmniejszyć nakłady na opiekę zdrowotną.

Obecnie, oprócz badania podmiotowego i przedmiotowego w diagnostyce stabilnej choroby wieńcowej, dużą rolę odgrywają spoczynkowe oraz wysiłkowe badania elektrokardiograficzne oraz echokardiograficzne, badania izotopowe, tomografia

komputerowa, rezonans magnetyczny. Największą wartość kliniczną przedstawia, wprowadzona w 1958 roku przez Sonesa, selektywna angiografia naczyń wieńcowych.

2.2 Metody oceny zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych na podstawie koronarografii

Zgodnie z definicją rozpoznanie choroby wieńcowej (choroby niedokrwiennej serca o podłożu zmian miażdżycowych) jest ostatecznie potwierdzone po udokumentowaniu trwałego, ograniczającego przepływ zwężenia tętnicy wieńcowej. W chwili obecnej angiografia tętnic wieńcowych (koronarografia) jest podstawowym badaniem diagnostycznym u pacjentów z chorobą wieńcową lub jej podejrzeniem wysuniętym na podstawie badań nieinwazyjnych. Koronarografia stała się metodą referencyjną, która pozwala na oszacowanie zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych, a na jej podstawie określa się ryzyko sercowo-naczyniowe oraz umożliwia podjęcie optymalnej decyzji terapeutycznej (leczenie zachowawcze lub rewaskularyzacja tętnic wieńcowych).

Koronarografia umożliwia obrazowanie dużych tętnic nasierdziowych (wymiar $> 500 \mu\text{m}$). Z kolei prearteriole oraz tętniczki wieńcowe nie uwidaczniają się podczas angiografii ze względu na zbyt małą rozdzielczość stosowanych aparatów. Uren i wsp. w badaniu z wykorzystaniem pozytronowej tomografii emisyjnej oraz angiografii tętnic wieńcowych i przeprowadzonym w grupie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową wykazali, że zmniejszenie wartości rezerwy przepływu wieńcowego występuje przy zwężeniu światła nasierdziowej tętnicy wieńcowej $\geq 50\%$, a przepływ maksymalny po podaniu adenozyyny nie różni się od przepływu podstawowego (rezerwa wieńcowa równa jedności) przy zwężeniu $\geq 80\%$ [14]. Współcześnie do oceny granicznych zwężeń tętnic wieńcowych stosuje się metodę pomiaru czynnościowej rezerwy wieńcowej (FFR, ang. fractional flow

reserve), która wykorzystuje wartości ciśnienia tętniczego krwi mierzone metodą krwawą w tętnicach wieńcowych [15].

Najczęściej stosowaną formą określenia zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych jest subiektywna ocena wizualna dokonana przez doświadczonego kardiologa interwencyjnego, która może być zobiektywizowana przez użycie nowoczesnych cyfrowych technik obliczeniowych tj. QCA (ang. quantitative coronary angiography). Za istotne hemodynamicznie zwężenia w tętnicach wieńcowych przyjmuje się najczęściej zmiany zmniejszające średnicę naczynia o co najmniej 70% [16].

Koronarografia umożliwia ocenę anatomiczną tętnic wieńcowych. Do anatomicznego opisu tętnic wieńcowych najczęściej stosuje się nomenklaturę zaproponowaną w badaniu CASS (ang. Coronary Artery Surgery Study) i następnie zmodyfikowaną w badaniu BARI (ang. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation). Klasyfikacja ta dzieli nasierdziowe tętnice wieńcowe na 29 segmentów, uwzględniając trzy główne naczynia: gałąź przednią zstępującą (ang. left anterior descending – LAD), okalającą (ang. circumflex - Cx) oraz prawą tętnicę wieńcową (ang. right coronary artery – RCA). Zaawansowanie zmian w tętnicach wieńcowych na podstawie tej klasyfikacji definiuje się jako chorobę jednonaczyniową (gdy zwężenie dotyczy 1 głównej tętnicy wieńcowej), dwunaczyniową (zwężenie 2 głównych tętnic) lub trójnaczyniową (zwężenie 3 głównych tętnic). Klasyfikacja ta wyodrębnia grupę pacjentów ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej (ang. left main-LM) [16, 17].

Do oceny zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych służą także angiograficzne skale punktowe, z których jedną z najszerzej stosowanych jest wprowadzona do praktyki klinicznej w 1983 roku skala Gensiniego. Wskaźnik ten charakteryzuje stopień zwężenia poszczególnych segmentów tętnic wieńcowych oraz ich znaczenie dla funkcjonowania mięśnia sercowego. Przyjmuje on wartości od 0 do 656 (przy całkowitej

okluzji wszystkich segmentów tętnic wieńcowych) [18]. Inne rzadziej stosowane skale punktowe to zmodyfikowany wskaźnik rozległości miażdżycy zaproponowany przez Jenkinsa i wsp. oraz Jeopardy Score [19, 20]. Jedną z naj młodszych angiograficznych skal jest współczynnik SYNTAX, który został stworzony do oceny zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych i wykorzystywany był w badaniu klinicznym o tym samym akronimie [21]. Obecnie w badaniach czynnościowych tętnic wieńcowych coraz częściej wykorzystuje się metodę ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS, ang. intravascular ultrasound) oraz inne metody oparte na rezonansie magnetycznym i tomografii komputerowej.

2.3 Nadciśnienie tętnicze

Do najważniejszych, poddających się modyfikacji czynników ryzyka choroby wieńcowej należy nadciśnienie tętnicze. Dane z przeprowadzonych dotychczas badań wskazują, że odpowiada ono za 2-krotny wzrost ryzyka choroby niedokrwiennej serca u mężczyzn oraz 2.2-krotny wzrost u kobiet [22, 23]. Co więcej, istnieje ciągły i niezależny liniowy związek pomiędzy wysokością ciśnienia skurczowego i rozkurczowego a ryzykiem udaru mózgu i zdarzeń wieńcowych [24]. Z patofizjologicznego punktu widzenia podwyższone wartości ciśnienia tętniczego prowadzą do zmian strukturalnych w obrębie naczyń tętniczych tj. uszkodzenia śródbłonna, pogrubienia błony wewnętrznej, przerostu mięśniówki lub włóknienia ścian, co skutkuje wzrostem sztywności tętnic, wzrostem oporu obwodowego, zwiększeniem obciążenia następczego, a w konsekwencji również wzrostem skurczowego ciśnienia tętniczego krwi. Wzrost sztywności tętnic powoduje przesunięcie miejsca odbicia fali tętna w kierunku proksymalnego odcinka układu tętniczego, czego konsekwencją staje się brak fizjologicznego powrotu fali tętna w fazie rozkurczu serca,

obniżenie ciśnienia rozkurczowego krwi oraz spadek perfuzji wieńcowej. Przerost mięśnia sercowego będący wynikiem wzrostu oporu obwodowego oraz zmniejszona perfuzja wieńcowa są jednym z powodów niewydolności wieńcowej oraz progresji choroby niedokrwiennej serca [25, 26]. Przeprowadzone dotychczas badania potwierdziły zależność między ciśnieniem tętniczym krwi a wiekiem. U osób dorosłych ciśnienie skurczowe zwiększa się stopniowo przez cały okres życia. Natomiast ciśnienie rozkurczowe zwiększa się stopniowo, osiągając maksymalne wartości w wieku ok. 60 lat u mężczyzn oraz ok. 70 lat u kobiet, po czym ulega systematycznemu obniżeniu [27]. Co więcej wartość ciśnienia tętna, (ang. Pulse Pressure) szacowana jako różnica między wartością ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi, jest związana z ryzykiem wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u starszych pacjentów [28]. Jankowski i wsp. wykazali, że tzw. pulsacyjna komponenta ciśnienia tętniczego krwi jeszcze ściślej koreluje z ryzykiem sercowo-naczyniowym u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową [29]. Ci sami autorzy potwierdzili związek niektórych parametrów ciśnienia tętniczego krwi tj. ciśnienia tętna oraz wskaźnika pulsacyjności (ang. Pulsatility Index) z zaawansowaniem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych [30]. U podłoża wielu z tych zależności leżą m.in. omówione wyżej procesy prowadzące do wzrostu sztywności naczyń tętniczych [31]. Zgodnie z obowiązującymi standardami rozpoznanie oraz podjęcie decyzji o leczeniu farmakologicznym nadciśnienia tętniczego powinno opierać się nie tylko na zarejestrowanych wartościach ciśnienia tętniczego krwi, ale także na ocenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego u każdego chorego, a stawiane cele terapeutyczne mają za zadanie przede wszystkim zmniejszyć ryzyko powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego [32]. Wyniki przeprowadzonych w ostatnich latach dużych badań klinicznych wskazują, że nie tylko podwyższone wartości ciśnienia

tętniczego krwi, ale także jego zmienność ma związek z występowaniem powikłań narządowych [33-37].

Najbardziej powszechną metodą pomiaru ciśnienia tętniczego, która stanowi podstawę decyzji terapeutycznych, są pomiary wykonywane w gabinecie lekarskim. Nie odzwierciedlają one jednak wartości ciśnienia tętniczego w ciągu całego okresu czuwania oraz snu. Uznaną metodą służącą do rejestracji całodobowych wartości ciśnienia tętniczego krwi jest 24 godzinny ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego krwi (ang. Ambulatory Blood Pressure Monitoring - ABPM).

2.3.1 Metody nieinwazyjnego pomiaru ciśnienia tętniczego krwi

Pierwszy opisany pomiar ciśnienia tętniczego przeprowadzony został w 1773 roku przez Stephena Halesa, który wprowadził miedzianą rurkę do tętnicy piszczelowej konia i stwierdził, że krew wypełnia ją do wysokości około 8 stóp, co odpowiada ciśnieniu 185 mmHg. Podczas pomiaru rurka wypełniała się do różnej wysokości w zależności od ruchów, czynności oddechowej czy kondycji psychicznej zwierzęcia. W ten sposób Hales odnotował również zjawisko zmienności ciśnienia tętniczego [38]. W wieku XIX stworzono wiele aparatów do pomiaru ciśnienia tętniczego metodą pośrednią. Jednak przełomem stało się wynalezienie przez turyńskiego lekarza pediatrę Scipiona Riva-Rocciego mankietu połączonego ze sfingomamometrem rtęciowym [39]. Pełne wykorzystanie aparatu możliwe było dopiero po odkryciu przez rosyjskiego lekarza Korotkowa tonów powstających przy osłuchiwaniu tętnicy promieniowej w czasie zwalniania ucisku. Wyróżnia się 5 tonów Korotkowa, z których pojawienie się pierwszego tonu odpowiada ciśnieniu skurczowemu, natomiast całkowite zniknięcie tonów (faza V) ciśnieniu rozkurczowemu [40]. Tradycyjna metoda osłuchowa stanowi nadal standard pomiaru ciśnienia tętniczego w praktyce

lekarskiej. W II połowie XX wieku do praktyki klinicznej wprowadzono aparaty do automatycznego pomiaru ciśnienia tętniczego. Wykorzystują one dwie metody rejestracji: metodę osłuchową oraz oscylometryczną. W metodzie osłuchowej mikrofon zespolony z mankietem dokonuje detekcji tonów Korotkowa, a sygnał z mikrofonu przetwarzany jest przez mikroprocesor. Metoda oscylometryczna opiera się na założeniu istnienia zjawiska fali tętna – mechanicznego odkształcenia ściany tętnicy powstającego w czasie wyrzutu krwi z serca. Podobnie jak w metodzie osłuchowej, pomiar ciśnienia tętniczego rozpoczyna się od wypełnienia mankieta (inflacji) prowadzącego do zamknięcia tętnicy, na której jest wykonywany. Ponieważ fala tętna jest falą mechaniczną, pomimo braku szmerów związanych z przepływem krwi, nadal obecne są niewielkie drgania ściany tętnicy (oscylacje), które przenoszone są na wypełniony powietrzem mankiet, a następnie przetwarzane przez mikroprocesor. Podczas zwalniania ucisku (deflacji) dochodzi do powstawania drgań o zmiennej amplitudzie. Największa amplituda oscylacji odpowiada tzw. średniemu ciśnieniu tętniczemu (ang. mean arterial pressure - MAP). Na podstawie tego parametru szacowane są wartości skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Istnieją różne algorytmy wyznaczania SBP i DBP. Na przykład aparaty SpaceLabs wyznaczają wartość skurczową jako ciśnienie w mankiecie w czasie deflacji przed wystąpieniem maksymalnych oscylacji, kiedy amplituda oscylacji równa jest 50% amplitudy maksymalnej. Wartość rozkurczowa wyznaczana jest dla amplitudy oscylacji wynoszącej 75% amplitudy maksymalnej po wystąpieniu maksymalnych oscylacji [41]. Ze względu na dużą podatność metody osłuchowej na zakłócenia zewnętrzne metoda oscylometryczna stała się obecnie najbardziej powszechną metodą automatycznego pomiaru ciśnienia tętniczego krwi. Ostatnio podkreśla się dużą wartość oceny centralnego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w aorcie w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Jankowski i wsp. wykazali, że pomiary centralnego ciśnienia

tętniczego krwi są bardziej skorelowane z rozległością miażdżycy tętnic wieńcowych w porównaniu z wartościami ciśnienia tętniczego krwi zarejestrowanymi na tętnicy ramiennej [30].

2.3.2 24-godzinny automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego krwi

Ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego krwi prowadzony przez 24 godziny stał się użytecznym narzędziem w diagnostyce oraz leczeniu nadciśnienia tętniczego. Próby skonstruowania urządzenia do pomiaru ciśnienia tętniczego w warunkach codziennej aktywności pacjenta zostały podjęte przez Hinmana i wsp., którzy w 1962 roku zaprezentowali pierwsze urządzenie do ambulatoryjnego monitoringu ciśnienia tętniczego krwi. Był to aparat półautomatyczny, którego mankiety wypełniany były przez pacjenta, a tony Korotkowa rejestrowane były na taśmie magnetycznej [42]. Obecnie stosowane urządzenia są w pełni automatyczne, dzięki czemu możliwe jest rejestrowanie ciśnienia tętniczego krwi nie tylko w czasie czuwania, ale także w czasie snu. Dostępne aparaty wykorzystują dwie metody rejestracji ciśnienia tętniczego krwi. Pierwsza z nich – metoda osłuchowa polegająca na detekcji tonów Korotkowa za pomocą zespolonego z mankietem mikrofonu. Druga – metoda oscylometryczna wykorzystuje oscylacje powstające w czasie zmniejszania ciśnienia w mankiecie, na podstawie których wyznaczane jest średnie ciśnienie tętnicze. Odpowiednie algorytmy służą do oszacowania ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego krwi. Istnieją również urządzenia, w których zostały zastosowane obie metody jednocześnie. Ze względu na różnorodność rozwiązań technicznych oraz sposobów oceny wartości ciśnienia tętniczego, istotne jest używanie aparatów posiadających walidację. Zestawienia takich urządzeń opublikowane zostały przez European Hypertension Society oraz British Hypertension Society [43, 44].

Podstawową zaletą ABPM jest możliwość rejestracji ciśnienia tętniczego zarówno w czasie czuwania (aktywności pacjenta), jak i snu. Dotychczas przeprowadzone badania wykazały, że ciśnienie tętnicze rejestrowane w ABPM ściślej koreluje z powikłaniami narządowymi nadciśnienia tętniczego niż ciśnienie mierzone w warunkach gabinetu lekarskiego [45-48]. Japońskie badanie o akronimie Ohasama przeprowadzone w latach 90 XX wieku potwierdziło, że ABPM ma większą wartość prognostyczną zdarzeń sercowo-naczyniowych niż pomiary w gabinecie lekarskim [49, 50]. Także europejskie wieloośrodkowe badanie OVA (ang. The Office versus Ambulatory Blood Pressure study) przeprowadzone w grupie 1963 pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego, potwierdziło że 24-godzinny ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego krwi ma większą wartość prognostyczną zdarzeń sercowo-naczyniowych niż pomiary wykonane metodą tradycyjną [51]. Z kolei, ambulatoryjny 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego krwi metodą krwawą wykorzystuje się do badań eksperymentalnych i nie ma on większego znaczenia w praktyce klinicznej.

2.3.2.1 Wartości referencyjne ciśnienia tętniczego krwi w ABPM

Dobowa zmienność ciśnienia tętniczego krwi i niewystępowanie w rejestracji całodobowej zjawiska „białego fartucha” powodują, że średnie wartości ciśnienia tętniczego krwi w ABPM u większości pacjentów są znacząco niższe niż w pomiarach tradycyjnych. Autorzy niektórych z dotychczas przeprowadzonych badań z użyciem ABPM podjęli próbę oszacowania prawidłowych średnich wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach 24-godzinnych. Jednym z celów badania PAMELA (wł. Studio delle Pressioni Ambulatoriali e delle Loro Associazioni) było wyznaczenie prawidłowych dobowych wartości ciśnienia tętniczego. Do badania zrandomizowano 2400 osób w wieku 25-64 lat z ponad 60 000 mieszkańców miasta Monza we Włoszech [52]. Analiza przeprowadzona w podgrupie 1438

osób nieprzyjmujących leków hipotensyjnych potwierdziła, że wartości ciśnienia mierzonego metodą ABPM są znacząco niższe od uzyskanych metodą tradycyjną. Średnie wartości 24-godzinne skurczowego ciśnienia tętniczego 120-130 mmHg oraz rozkurczowego 75-81 mmHg korespondowały z wartościami 140 mmHg /90 mmHg (odpowiednio skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego) zarejestrowanymi w pomiarach tradycyjnych [53]. W badaniu przeprowadzonym przez Staessen'a i wsp., w grupie pacjentów nieleczonych hipotensyjnie, wartości ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego odpowiadające 95 percentylowi rozkładu wartości w ABPM wynosiły odpowiednio: w przypadku średniej 24-godzinnej - 133 mmHg i 82 mmHg, dziennej - 140 mmHg i 88 mmHg oraz nocnej - 125 mmHg i 76 mmHg [54]. We wspomnianym już badaniu o akronimie Ohasama, do którego włączono 1542 mieszkańców miasta o tej samej nazwie, w obserwacji trwającej średnio 6.2 lat, najniższe ryzyko sercowo-naczyniowe korespondowało ze średnimi wartościami 24-godzinnego ciśnienia tętniczego krwi skurczowego 120-133 mmHg oraz rozkurczowego 65-78 mmHg [55]. Brak precyzyjnie ustalonych norm wartości ciśnienia mierzonych w ABPM odzwierciedlają również wytyczne Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, które jako wartości progowe dla rozpoznania nadciśnienia tętniczego w ABPM, podają zakresy norm dla średniego 24 godzinnego ciśnienia tętniczego 125-130/80 mmHg, oraz dziennego 130-135/85 mmHg. Prawidłowa średnia wartość ciśnienia nocnego została określona bardziej precyzyjnie i wynosi poniżej 120/70 mmHg [56].

2.3.2.2 Dobowa zmienność ciśnienia tętniczego krwi

Ciśnienie tętnicze krwi wykazuje 24-godzinną zmienność (tzw. rytm dobowy), osiągając najniższe wartości około godziny trzeciej w nocy oraz najwyższe około dziewiątej oraz piętnastej. Taki rytm obserwowany jest u osób z prawidłowymi wartościami

ciśnienia tętniczego oraz u większości pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym [57]. Na wartości ciśnienia tętniczego krwi w ciągu doby ma wpływ wiele czynników endo- i egzogennych. Czynniki endogenne obejmują mechanizmy hormonalne oraz neuroendokrynne. Najważniejszym z tych mechanizmów jest aktywność układu adrenergicznego. Przeprowadzone badania potwierdziły związek skoków ciśnienia tętniczego krwi z nagłą, zwiększoną aktywnością układu współczulnego. W czasie skoku ciśnienia dochodzi do uwalniania katecholamin, wzrostu aktywności receptorów adrenergicznych oraz zwiększonego poziomu cAMP [58, 59]. Co więcej dobowy przebieg krzywych stężenia katecholamin w surowicy krwi (wyższe stężenia w godzinach porannych i popołudniowych oraz spadek w godzinach wieczornych i nocnych) jest podobny do przebiegu krzywej dobowych wartości ciśnienia tętniczego [60]. Kaplan i wsp. sugerują, że napięcie współczulne w pierwszych godzinach po przebudzeniu jest czynnikiem odpowiedzialnym za poranny wzrost ciśnienia tętniczego [61]. Inne badania wykazały, że większy wpływ ma na nie moment powstania z łóżka po okresie snu niż samo przebudzenie. Dodt i wsp. udowodnili, że moment pionizacji jest związany z dużym wyrzutem adrenaliny oraz noradrenaliny podczas, gdy przebudzenie wiąże się jedynie z niewielkim wzrostem stężenia adrenaliny w surowicy krwi [62]. Zatem układ sympatyczny, aktywność fizyczna oraz wartości ciśnienia tętniczego są ze sobą ściśle powiązane. Do innych czynników endokrynnych wpływających na zmiany ciśnienia tętniczego w ciągu doby zalicza się: zmiany stężenia kortyzolu, reniny i aldosteronu [63, 64]. Na dobową zmienność ciśnienia tętniczego mają wpływ również czynniki egzogenne tj. praca, stresory psychospołeczne, palenie tytoniu, wizyta w gabinecie lekarskim, jazda samochodem, sen, odpoczynek czy siesta [64]. Zatem wartości ciśnienia tętniczego rejestrowane w ciągu doby są efektem wpływu wielu czynników zarówno hormonalnych, jak i zewnętrznych.

Do pełnej oceny 24-godzinnej zmienności ciśnienia tętniczego O'Brien zaproponował podział dobowego profilu na poszczególne fragmenty, które określił mianem okien (ang. windows). W ciągu 24-godzinnego okresu pomiaru wyszczególnił: okno białego fartucha (ang. white-coat window), okno pomiarów dziennych (ang. daytime window), okno pomiarów wieczornych (ang. vesperal window), okno pomiarów nocnych (ang. nighttime window) oraz okno pomiarów porannych (ang. matinal window). Okno białego fartucha obejmuje pierwszą godzinę pomiaru od założenia aparatu. W ciągu tego okresu obserwuje się zmiany wartości ciśnienia tętniczego związane z warunkami, w których jest zakładane urządzenie (gabinet lekarski). Okno pomiarów dziennych obejmuje okres, kiedy pacjent jest poza gabinetem lekarskim i wykonuje codzienne czynności. Okno pomiarów wieczornych obejmuje okres między 21:01 a 0:59, kiedy sen nie jest jeszcze ustabilizowany. Okno pomiarów nocnych obejmuje okres między 1:00 a 6:00, kiedy sen jest niezakłócony wpływem czynników zewnętrznych. Okno pomiarów porannych obejmuje okres między 6:01 a 8:59, kiedy następuje moment wybudzenia ze snu oraz wzrost aktywności. Według O'Brien'a okresy przejściowe (pomiarów wieczornych i porannych) nie powinny być wykorzystywane do szacowania średnich wartości dziennych i nocnych ciśnienia tętniczego krwi [65]. Oczywiście podział na powyższe okresy może być nieużyteczny u osób pracujących w nocy. Odwrócenie dobowego profilu ciśnienia tętniczego u pracowników zmianowych obserwowano już w pierwszej dobie od rozpoczęcia zmiany [66, 67].

Mimo coraz obszerniejszej wiedzy na temat zmienności ciśnienia tętniczego, brakuje danych dotyczących jej związku z zaawansowaniem miażdżycy, zwłaszcza tętnic wieńcowych u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca.

2.3.2.2.1 Ocena porannego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi

Wielu badaczy podkreśla związek większej częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w pierwszych godzinach po przebudzeniu niż w pozostałej części doby, co może być związane z nieprawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego rejestrowanymi w okresie tuż po przebudzeniu [68-71]. W związku z tym coraz większą uwagę przywiązuje się do nadmiernego porannego wzrostu ciśnienia tętniczego (ang. morning surge). Istnieje kilka definicji morning surge. Suzuki i wsp. proponują kryterium oparte na porównaniu średnich wartości ciśnienia w godzinach 4:00 - 9:00 z najniższą wartością ciśnienia w godzinach nocnych [72]. Kario i wsp. oznaczyli poranny wzrost ciśnienia tętniczego jako różnicę między średnią SBP z dwóch godzin po przebudzeniu oraz średnią SBP z trzech kolejnych godzin nocnych (wartość minimalna $\pm$ jeden pomiar sąsiadujący) [73]. Doniesienia z badań klinicznych wskazują, że nagły wzrost ciśnienia tętniczego w godzinach porannych koreluje ze stopniem powikłań narządowych tj. przerost mięśnia sercowego oraz grubość kompleksu intima-media u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [74-78]. Według Bilo i wsp. nie tylko określenie morning surge, ale także oszacowanie stopnia narastania wartości ciśnienia tętniczego w przedziale czasowym między godziną poprzedzającą przebudzenie a godziną po przebudzeniu (ang. morning surge slope) może mieć związek z ryzykiem rozwoju zmian narządowych [79]. Brak jednoznacznego kryterium oceny porannego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi nadal pozostaje nierozwiązanym problemem.

2.3.2.2.2 Ocena nocnego spadku ciśnienia tętniczego krwi

Ocena nocnego spadku ciśnienia tętniczego podjęta była już w 1922 roku przez Katscha i Pansdorfa, którzy jako pierwsi opisali nieprawidłowy profil dobowy, z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego w czasie snu w porównaniu z okresem czuwania, u dwóch

pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Do pomiaru ciśnienia w nocy służył przedłużony przewód stetoskopu. Aby nie zakłócać snu pacjenta, pomiary wykonywano przez ścianę oddzielającą go od lekarza [80]. Jako pierwsi oceny rytmu dobowego ciśnienia tętniczego w pomiarach metodą inwazyjną dokonali Bock i Kreuzenbeck w 1966 roku [81]. Wprowadzenie do praktyki klinicznej ABPM umożliwiło nieinwazyjną ocenę rytmu dobowego ciśnienia tętniczego krwi. Przeprowadzone dotychczas badania z użyciem tych aparatów udowodniły, że zarówno zbyt wysokie, jak i zbyt niskie wartości ciśnienia tętniczego krwi mają niekorzystny wpływ na funkcjonowanie mięśnia sercowego. Utrzymujące się podwyższone ciśnienie tętnicze wiąże się ze zwiększonym popytem mięśnia sercowego na tlen i związki energetyczne, natomiast zbyt niskie jego wartości związane są ze zmniejszoną perfuzją wieńcową oraz zaburzoną autoregulacją przepływu krwi w warstwie podwierzdziowej (konceptcja krzywej J) [82-84]. Dzięki wprowadzeniu do praktyki klinicznej aparatów do całodobowej automatycznej rejestracji wartości ciśnienia tętniczego, udało się także dokonać dokładniejszej oceny ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Metoda ta umożliwiła nieinwazyjną rejestrację wartości ciśnienia tętniczego nie tylko w czasie aktywności dziennej, ale także w czasie snu. Dzięki temu stała się również możliwa ocena nocnego spadku ciśnienia tętniczego. O'Brien i wsp. w 1988 roku użyli terminu non-dippers, określając w ten sposób pacjentów, u których nie występował nocny spadek wartości ciśnienia tętniczego. Wykazali, że profil ten wiązał się z wyższym ryzykiem występowania udarów mózgu niż profil dipper (z nocnym spadkiem wartości ciśnienia tętniczego) [85]. Inne badania potwierdziły związek braku nocnego spadku ciśnienia tętniczego z przerostem mięśnia sercowego [86]. W opublikowanym w 1998 roku badaniu Pierdomenico i wsp. udowodnili związek braku nocnego spadku ciśnienia tętniczego z występowaniem epizodów niedokrwienia mięśnia sercowego w nocy u pacjentów

z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym [87]. W Ohasama Study, profil non-dipper był niezależnym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, a redukcja nocnego spadku zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 5% wiązała się ze wzrostem ryzyka zgonu o około 20% [88, 89]. W badaniu Dublin Outcome Study wzrost średniego nocnego skurczowego ciśnienia tętniczego krwi o 10 mmHg wiązał się z 21% wzrostem ryzyka zgonu [90]. Opublikowane w 2009 roku wyniki ramienia obejmującego ambulatoryjny monitoring ciśnienia tętniczego badania ASCOT (ang. Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial) potwierdziły wartość ABPM, a zwłaszcza pomiarów wykonywanych w godzinach nocnych, w predykcji zdarzeń sercowo-naczyniowych. W grupie 1905 pacjentów uczestniczących w tym badaniu, w średnim 5.5 letnim okresie obserwacji, odnotowano 239 zdarzeń sercowo-naczyniowych i 34 zgony. Jak zauważyli autorzy badania, wzrost średniej wartości 24-godzinnej oraz nocnego skurczowego ciśnienia tętniczego krwi o 1 odchylenie standardowe, wiązał się ze wzrostem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych odpowiednio o 29% i 26% [91].

Ostatnio przeprowadzona analiza międzynarodowej bazy IDACO, obejmującej dane 8711 pacjentów z 10 populacji w Europie, Azji i Ameryce Południowej, także potwierdziła związek średnich wartości nocnego ciśnienia tętniczego krwi z ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wzrost zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego o 1 odchylenie standardowe wiązał się z około 20% wzrostem ryzyka niezakończonych i zakończonych zgonem zdarzeń takich jak: udaru mózgu, zawału serca, niewydolności serca i rewaskularyzacji tętnic wieńcowych [92].

Dotychczas przeprowadzone badania w grupie starszych pacjentów z miażdżycą tętnic wieńcowych lub mózgowych, sugerują że nie tylko brak, ale także nadmierny spadek ciśnienia tętniczego w czasie snu może być związany z epizodami niedokrwienia mięśnia

sercowego oraz ośrodkowego układu nerwowego [93]. Hoshida i wsp. udowodnili natomiast, że równie niekorzystne jest występowanie wyższych wartości ciśnienia tętniczego krwi w nocy niż w dzień [94]. W związku z tym, coraz częściej określając dobowy profil ciśnienia tętniczego, wyodrębnia się jeszcze dwie grupy pacjentów: z nadmiernym nocnym spadkiem (ang. extreme dipper) oraz z odwróconym profilem ciśnienia tętniczego krwi (ang. reverse dipper). W cytowanym już przeprowadzonym przez Pierdomenico i wsp. badaniu, do którego włączono 610 nieleczonych hipotensyjnie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, obserwowano częściej epizody niedokrwienia mięśnia sercowego u osób charakteryzujących się profilem non-dipper niż w grupie z prawidłowym nocnym spadkiem ciśnienia tętniczego krwi. Leczenie farmakologiczne wyraźnie zmniejszało częstość epizodów niedokrwiennych w grupie non-dippers, było nieistotne w grupie dippers, natomiast zwiększało niedokrwienie w grupie extreme dippers [41]. Jednym z niewielu dotychczas przeprowadzonych badań dotyczących zależności między dobową zmiennością ciśnienia tętniczego krwi a potwierdzoną koronarograficznie chorobą wieńcową, było badanie przeprowadzone przez Mousa i wsp. w grupie 68 mężczyzn z potwierdzoną koronarograficznie miażdżycą tętnic wieńcowych (przynajmniej 1 zwężenie obejmujące $\geq 70\%$ światła naczynia). Jak wykazali autorzy badania, w porównaniu z grupą kontrolną dopasowaną co do wieku oraz innych czynników ryzyka (68 mężczyzn bez koronarograficznie potwierdzonej choroby wieńcowej), w grupie pacjentów z chorobą wieńcową znacznie częściej występował profil non-dipper (72% vs. 46%, $p < 0.05$). Z kolei, brak nocnego spadku ciśnienia tętniczego był niezależnym czynnikiem występowania miażdżycy tętnic wieńcowych [95]. Badacze nie oceniali jednak związku między zaawansowaniem miażdżycy tętnic wieńcowych a profilem ciśnienia tętniczego krwi. Co więcej, pytanie o zależność między miażdżycą tętnic wieńcowych a zmiennością dobową

ciśnienia tętniczego w grupie kobiet pozostaje otwarte. Zatem dotychczas przeprowadzone badania nie przyniosły dostatecznej wiedzy na temat związku dobowego profilu ciśnienia tętniczego krwi z rozległością miażdżycy tętnic wieńcowych.

2.3.2.2.3 Analiza odchyłeń standardowych wartości ciśnienia tętniczego krwi

Do oceny zmienności ciśnienia tętniczego służą także statystyczne miary zmienności, z których najpowszechniej stosowanym jest odchylenie standardowe (SD, ang. Standard Deviation). Zostało ono wprowadzone jako pojęcie statystyczne w 1894 roku przez Karla Pearsona, a określa stopień rozrzutu obserwacji wokół średniej arytmetycznej. Zatem, im większa wartość odchylenia standardowego, tym większa zmienność obserwacji. Najczęściej analizę odchyłeń standardowych przeprowadza się dla wartości dziennych, nocnych oraz dobowych ciśnienia tętniczego krwi. W badaniu ELSA (ang. European Lacidipine Study of Atherosclerosis), w grupie 1663 pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym, zmienność dobową ciśnienia szacowana jako SD dodatnio korelowała z grubością kompleksu intima-media [48]. Badania przeprowadzone przez Palatiniego i wsp. potwierdziły, że chorzy z większą dobową i dzienną zmiennością ciśnienia tętniczego ocenianą jako SD, mieli większy stopień nasilenia zmian narządowych (m.in. w siatkówce oka) [34]. W ponad 3-letnim okresie obserwacji Sander i wsp. stwierdzili związek pomiędzy kompleksem intima-media a zmiennością ciśnienia tętniczego krwi [96]. Przeprowadzone dotychczas badania, mimo potwierdzenia zależności między miażdżycą a zmiennością ciśnienia tętniczego zarówno w dzień, w nocy jak i w ciągu całej doby, nie

przyniosły odpowiedzi na pytanie dotyczące związku zmienności ciśnienia tętniczego krwi z rozległością zmian miażdżycowych u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.

III. CEL BADAŃ I GŁÓWNE HIPOTEZY BADAWCZE

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z głównych czynników ryzyka choroby wieńcowej. Dzięki możliwości modyfikacji wartości ciśnienia tętniczego, ryzyko to udaje się znacząco zmniejszyć. Jednak pomimo skutecznego leczenia, nadal istnieje grupa pacjentów z nieprawidłowym rytmem dobowym ciśnienia tętniczego krwi, który jak wykazały dotychczasowe badania kliniczne, jest związany z podwyższonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jak dotychczas nie posiadamy zbyt wiele danych dotyczących związku nieprawidłowego dobowego profilu ciśnienia tętniczego z rozległością zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Nadal nierozstrzygniętą kwestią pozostaje także zależność między stopniem zaawansowania choroby wieńcowej a nocną regulacją ciśnienia tętniczego krwi. Uzasadnionym wydaje się przekonanie, że normalizacja dobowego profilu ciśnienia tętniczego krwi może mieć znaczenie w profilaktyce wtórnej oraz trzeciorzędowej stabilnej choroby wieńcowej. Być może badanie przeprowadzone w grupie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową w przyszłości przyczyni się do jeszcze lepszej identyfikacji chorych z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych.

Biorąc pod uwagę wskazane przesłanki, jako cel przeprowadzonych badań postawiono próbę oceny związku między dobowym profilem ciśnienia tętniczego krwi mierzonego metodą ABPM a rozległością miażdżycy tętnic wieńcowych potwierdzoną w angiografii tętnic wieńcowych u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.

3.1 Cele badania

Celem przeprowadzonego badania były:

1. Analiza parametrów profilu dobowego ciśnienia tętniczego krwi w grupie pacjentów poddanych elektywnej angiografii tętnic wieńcowych.
2. Analiza rozległości zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u pacjentów poddanych elektywnej angiografii tętnic wieńcowych, u których wykonano automatyczny ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego krwi.
3. Próba określenia korelacji między parametrami profilu dobowego ciśnienia tętniczego krwi i rozległością zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.

3.2 Hipoteza badawcza

1. Rozległość zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych jest zależna od wartości skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi rejestrowanych w czasie nieinwazyjnego automatycznego ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia tętniczego w czasie 24 godzin.
2. Zaburzenia prawidłowego przebiegu dobowego profilu ciśnienia tętniczego krwi mają związek z rozległością zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych.

IV. MATERIAŁ I METODY

4.1 Badana grupa

Wstępnie do badania włączono 1908 pacjentów hospitalizowanych od sierpnia 2003 roku do sierpnia 2006 roku w I Klinice Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku w celu wykonania planowej koronarografii. Na podstawie kryteriów włączenia i wykluczenia wyselekcjonowano grupę 1345 pacjentów zakwalifikowanych do planowej angiografii tętnic wieńcowych. Ze względu na wykonanie jednoczasowej angioplastyki wieńcowej w czasie koronarografii, ostatecznie do badania włączono grupę 1022 pacjentów. Średni wiek tych chorych wynosił 63.0 ± 9.1 lat (zakres wieku 28-85 lat). Wszyscy pacjenci, którzy zostali zakwalifikowani do badania, zapoznali się z projektem i wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. Projekt badania został zaakceptowany przez Niezależną Komisję Bioetyczną do Spraw Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku.

4.2 Kryteria włączenia i wykluczenia z badania

Kryteria włączenia do badania:

1. Wiek pacjenta ≥ 18 lat w momencie włączenia do badania.
2. Objawy niedokrwienia mięśnia sercowego będące podstawą kwalifikacji do wykonania planowej koronarografii (pozytywny wynik elektrokardiograficznej próby wysiłkowej, echokardiograficznej próby wysiłkowej lub echokardiograficznej próby dobutaminowej).
3. Wyrażenie i podpisanie przez pacjenta formularza Świadomej Zgody na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia:

1. Brak zgody pacjenta na udział w badaniu.
2. Wada zastawkowa lub inna wada serca kwalifikująca do zabiegu kardiochirurgicznego.
3. Zastoinowa niewydolność serca w klasie NYHA III lub IV.
4. Przewlekła choroba nerek z poziomem kreatyniny w surowicy krwi >1.9 mg/dL.
5. Utrwalone lub przetrwałe migotanie przedsionków.
6. Inna przewlekła choroba ograniczająca czas przeżycia pacjenta.

4.3 Dane kliniczne

Wywiad dotyczący dotychczasowego przebiegu chorób układu sercowo-naczyniowego oraz czynników ryzyka przeprowadzony był przed badaniem angiograficznym w czasie przyjęcia pacjenta do Kliniki.

Nadciśnienie tętnicze rozpoznawano wówczas, gdy w czasie hospitalizacji przynajmniej dwukrotnie, podczas pomiarów wykonywanych w odstępach czasowych, wartości ciśnienia tętniczego krwi były wyższe lub równe: w przypadku ciśnienia skurczowego 140 mmHg i/lub rozkurczowego 90 mmHg lub u pacjenta rozpoznano przed hospitalizacją nadciśnienie tętnicze i/lub pacjent był leczony hipotensyjnie.

Cukrzycę rozpoznawano na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego lub wcześniejszego rozpoznania cukrzycy i/lub wdrożonego przed hospitalizacją leczenia hipoglikemizującego [97].

Jako byłego palacza tytoniu określono osobę, która zaprzestała palenia przynajmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania (nikotynizm w przeszłości). U pacjentów palących

tytoń w okresie bezpośrednio poprzedzającym monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi rozpoznano nikotynizm (tabela 2).

Dane antropometryczne (obwód pasa, obwód bioder, masa ciała, wzrost) uzyskano podczas pomiarów w czasie badania podmiotowego pacjenta. BMI (ang. body mass index) wyliczono na podstawie wzoru: masa ciała [kg]/(wzrost [m])². WHR (ang. waist-to-hip ratio) wyliczono na podstawie wzoru: obwód pasa [cm]/obwód bioder [cm].

Profil lipidowy (poziom cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, trójglicerydów), poziom glikemii, poziom kreatyniny oznaczano na czczo z próbek krwi pobranych przy przyjęciu pacjenta do szpitala w Centralnym Laboratorium Klinicznym Akademii Medycznej w Gdańsku (lata 2003-2006). Poziom cholesterolu LDL wyliczono z formuły Friedwalda.

Tabela 1. Charakterystyka antropometryczna badanej grupy pacjentów.

Zmienna	Średnia	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Wiek, lata	63.0	9.1	63.3	28.0	85.0
Wzrost, cm	167.5	8.6	168.0	154.0	190.0
Waga, kg	79.0	13.7	78.0	40.4	123.3
BMI, kg/m ²	28.1	4.1	27.7	19.5	33.8
Obwód pasa, cm	97.3	10.7	98	64.5	141.0
Obwód bioder, cm	105.0	9.0	104	78.0	148.5
WHR	0.9	0.1	0.9	0.7	1.2

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index), WHR – stosunek obwodu talii do obwodu bioder (ang. Waist-to-Hip Ratio).
SD – pojedyncze odchylenie standardowe.

Tabela 2. Charakterystyka kliniczna badanej grupy pacjentów (n=1022).

Zmienna	Wartość
Mężczyźni, %, (n)	57.9 (592)
Cholesterol całkowity, mg/dL	205.6±52.3
Cholesterol HDL, mg/dL	55.5±13.4
Cholesterol LDL, mg/dL	120.7±41.9
Trójglicerydy, mg/dL	146.8±101.2
Glukoza na czczo, mg/dL (łącznie z diabetykami)	117.0±41.9
Kreatynina, mg/dL	1.0±0.2
Nadciśnienie tętnicze, %, (n)	88.6 (906)
Średni okres trwania nadciśnienia tętniczego, lata	10.1±8.9
Cukrzyca, %, (n)	22.4 (229)
Średni okres trwania cukrzycy, lata	10.7±8.5
Nikotynizm, %, (n)	15.0 (153)
Nikotynizm w przeszłości, %, (n)	45.5 (465)
Udar mózgu w wywiadzie, %, (n)	4.4 (45)
Choroba naczyń obwodowych w wywiadzie, %, (n)	4.0 (41)
Zawał serca w wywiadzie, %, (n)	36.9 (377)
Interwencja wieńcowa w wywiadzie, %, (n)	15.3 (156)
PCI w wywiadzie, %, (n)	14.7 (150)
Średni okres od PCI, lata	3.1±1.7
CABG w wywiadzie, %, (n)	4.4 (45)
Średni okres od CABG, lata	6.3±3.4
Wywiad rodzinny w kierunku udaru mózgowego, %, (n)	14.4 (147)
Wywiad rodzinny w kierunku choroby wieńcowej, %, (n)	54.1 (553)
Wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego, %, (n)	44.0 (450)

PCI- przeszłokórne interwencje wieńcowe, CABG – operacja przestawiania aortalno-wieńcowego.

Wyniki podano jako udział procentowy lub jako średnią z pojedynczym odchyleniem standardowym (±SD) W nawiasach umieszczono bezwzględną liczbę obserwacji.

Farmakoterapia choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, hiperlipidemii stosowana była zgodnie z ówczesnymi standardami leczenia oraz możliwościami finansowymi pacjentów. W badanej grupie pacjentów leczenie wyżej wymienionych chorób nie ulegało zmianie w okresie od momentu hospitalizacji do wykonania ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia tętniczego. Leki przyjmowane przez pacjentów zostały przedstawione w tabeli 3.

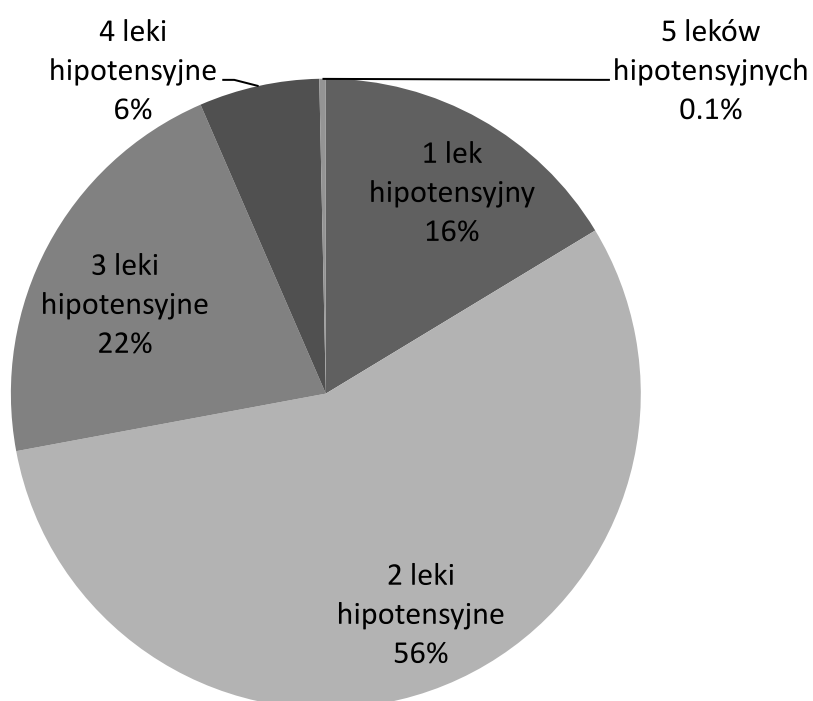
Tabela 3. Farmakoterapia stosowana w badanej grupie 1022 pacjentów.

Lek	Odsetek (liczba pacjentów)
Kwas acetylosalicylowy,%, (n)	74.3 (759)
Statyna,%, (n)	86.2 (881)
Fenofibrat,%, (n)	3.6 (37)
Beta bloker,%, (n)	75.9 (776)
ACE-I,%, (n)	71.3 (729)
Nitrat,%, (n)	34.1 (349)
Bloker kanału wapniowego,%, (n)	25.1 (257)
Bloker receptora α_1 ,%, (n)	5.5 (56)
Bloker receptora dla angiotensyny (AT ₁),%, (n)	5.1 (52)
Diuretyk,%, (n)	20.2 (207)
Inne leki hipotensyjne,%, (n)	1.5 (15)
Dieta cukrzycowa jako jedyna terapia cukrzycy,%, (n)	1.4 (14)
Doustny lek hipoglikemizujący,%, (n)	10.6 (108)
Insulina,%, (n)	6.1 (62)
Doustny lek hipoglikemizujący + insulina,%, (n)	1.7 (17)

ACE-I – inhibitor konwertazy angiotensyny II; diuretyk – obejmuje indapamid, hydrochlorothiazyd, chrothalidon, diuretyk pętlowy, antagonistów aldosteronu; inne: klonidyna, methyldopa, minoksydyl.

Częstość monoterapii lub leczenia skojarzonego nadciśnienia tętniczego obejmujące następujące grupy leków: beta blokery, ACE-I, blokery kanału wapniowego, blokery receptora α_1 , blokery receptora dla angiotensyny II, diuretyki, klonidyna, methyldopa, minoksydyl została przedstawiona na rycinie 1.

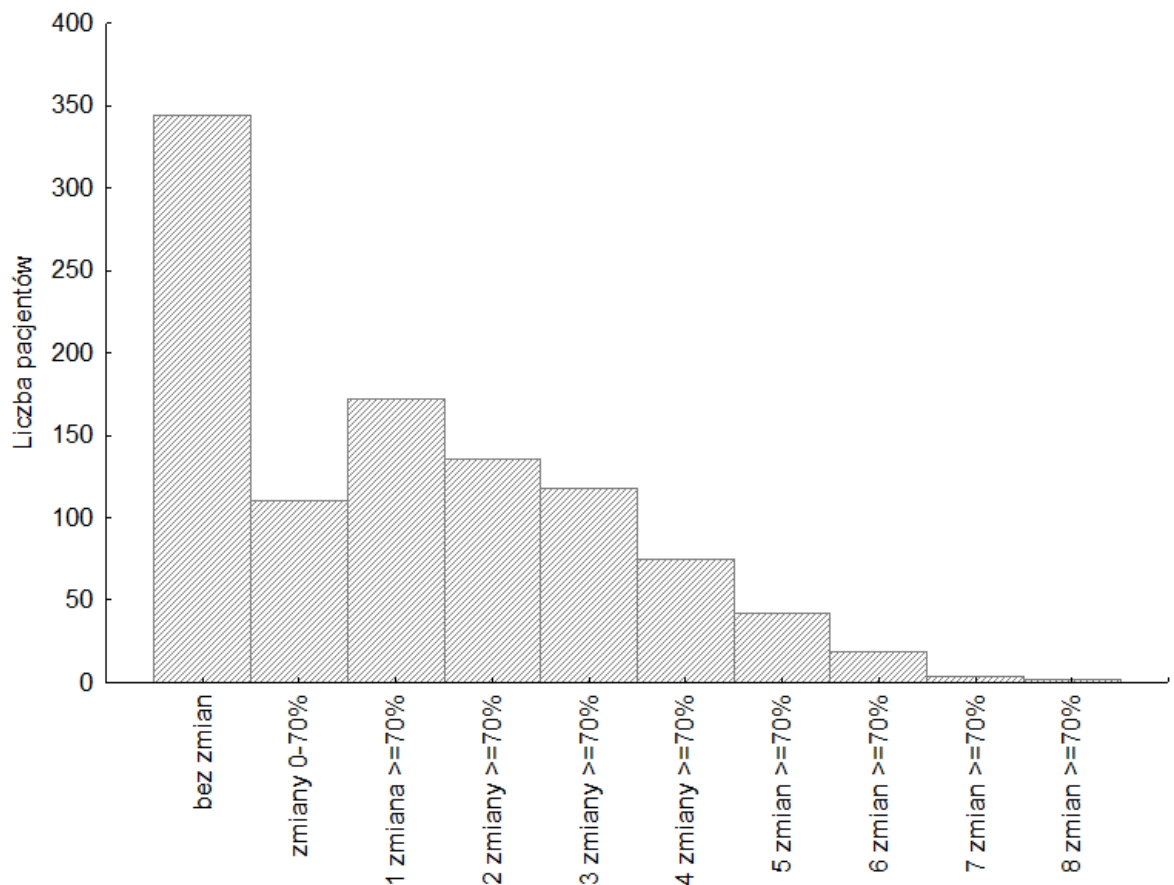
Rycina 1. Rozkład leków hipotensyjnych z poszczególnych grup terapeutycznych stosowanych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i stabilną chorobą wieńcową.



4.4 Ocena angiograficzna tętnic wieńcowych

Angiografię tętnic wieńcowych wykonywano w Pracowni Kardioangiologii Inwazyjnej AMG przy użyciu aparatów Integris 300HM (Philips) lub Axiom Artis VC 20 (SIEMENS). Dostęp naczyniowy uzyskiwano przez nakłucie tętnicy udowej lub promieniowej techniką Seldingera. W czasie zabiegu wykorzystywano cewniki 6F lub 7F. Koronarografię wykonywano techniką opisaną przez Judkinsa [98]. Każdy angiogram został oceniony przez doświadczonego kardiologa inwazyjnego. Kwalifikacja do dalszego postępowania była uzależniona od decyzji operatora wykonującego koronarografię. W przypadku wątpliwości dwóch kardiologów inwazyjnych podejmowało wspólną decyzję, oceniając rozległość zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Za istotne hemodynamicznie zmiany uznano zwężenia zmniejszające światło naczynia o co najmniej 70%. Rycina 2. przedstawia rozkład zmian w tętnicach wieńcowych w badanej grupie pacjentów.

Rycina 2. Rozkład zmian w tętnicach wieńcowych w badanej grupie 1022 pacjentów.



Zmiany 0-70% oznaczają: tętnice bez zmian, jak również z nierównościami przyściennymi lub naczynia ze zmianami <70%.

Na podstawie opisu wykonanego przez lekarza przeprowadzającego badanie, oceniano rozległość zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, wykorzystując punktową skalę Gensiniego [15]. Dla każdego zwężenia tętnicy wieńcowej szacowana była punktacja wyliczona jako iloczyn współczynnika przypisanego segmentowi tętnicy wieńcowej (tabela 4) oraz stopnia zwężenia tętnicy wieńcowej (tabela 5). Suma punktów przypisanych poszczególnym zmianom odzwierciedlała stopień zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych u każdego pacjenta.

Tabela 3. Współczynniki odpowiadające poszczególnym segmentom tętnic wieńcowych ocenianym w skali Gensiniego.

Segment tętnicy wieńcowej	Współczynnik
Prawa tętnica wieńcowa	
Segment proksymalny	1
Segment środkowy	1
Segment dystalny	1
Pień lewej tętnicy wieńcowej	5
Lewa tętnica wieńcowa	
Segment proksymalny	2.5
Segment środkowy	1.5
Segment dystalny	1
Gałąź diagonalna pierwsza	1
Gałąź diagonalna druga	0.5
Gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej	
Segment proksymalny (do odejścia gałęzi marginalnej)	2.5
Gałąź marginalna	1
Segment dystalny (po odejściu gałęzi marginalnej)	1
Gałąź tylnoboczna	0.5
Gałąź tylna zstępująca	1

Tabela 4. Punkty odpowiadające poszczególnym stopniom zwężenia tętnic wieńcowych w skali Gensiniego.

% zwężenia tętnicy wieńcowej	punkty
25	1
50	2
75	4
90	8
99	16
100	32

4.5 Pomiary ciśnienia tętniczego krwi

Po hospitalizacji w okresie od 2 do 4 tygodni przeprowadzono wizytę ambulatoryjną celem wykonania pomiarów ciśnienia tętniczego krwi. W godzinach porannych (między 9:00 a 11:00), w czasie wizyty w gabinecie lekarskim został przeprowadzony wywiad dotyczący chorób układu sercowo-naczyniowego, czynników ryzyka, a także stosowanego leczenia. Dodatkowo wykonano pomiar obwodu ramienia celem dobrania prawidłowego mankietu do pomiaru ciśnienia tętniczego krwi. Po okresie nie krótszym niż 15 minutowy odpoczynek w pozycji siedzącej wykonano dwa pomiary ciśnienia tętniczego krwi (ciśnienie gabinekowe) aparatem OMRON 705 IT w odstępie 10 minut (metoda oscylometryczna). Po wykonanych pomiarach każdemu pacjentowi założono aparat SpaceLabs 90207 (Spacelabs Inc., Richmond, Washington, USA) do całodobowego automatycznego pomiaru ciśnienia tętniczego krwi (metoda oscylometryczna). W badaniu zastosowano mankiety o szerokości dopasowanej do następujących obwodów ramienia: 17-26 cm, 24-32 cm oraz 32-42 cm.

Pierwszy pomiar ciśnienia tętniczego krwi wykonano w warunkach gabinetu lekarskiego. Każdy pacjent został poinstruowany o sposobie zachowania w czasie wykonywanych pomiarów, w szczególności o konieczności prowadzenia przeciętnej dziennej aktywności. Następnie wyznaczono godzinę wizyty w dniu następnym celem zdjęcia aparatu oraz odczytu wykonanych pomiarów. Po upływie co najmniej 24 godzin zdejmowano aparat do automatycznego pomiaru ciśnienia tętniczego. Pomiar ciśnienia tętniczego rejestrowano co 20 minut w godzinach 6:00-0:00 oraz co 30 minut w godzinach 0:00-6:00. Za reprezentatywny dla dnia uznano okres pomiarów między godziną 8:00 a 22:00, natomiast dla nocy między 0:00 a 6:00 (modyfikacja własna podziału doby na okresy monitorowania ciśnienia tętniczego krwi wg O'Brien'a). W tabeli 5. przedstawiono wartości gabinetowego oraz ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia tętniczego krwi.

Tabela 5. Średnie wartości ciśnienia tętniczego krwi w grupie pacjentów (n=1022).

Zmienna	Wartość $\pm$ SD
Gabinetowe SBP 1 pomiar, mmHg	138.9 $\pm$ 20.1
Gabinetowe DBP 1 pomiar, mmHg	78.2 $\pm$ 11.8
Gabinetowe HR 1 pomiar, bpm	71.3 $\pm$ 12.4
Gabinetowe SBP 2 pomiar, mmHg	135.4 $\pm$ 10.1
Gabinetowe DBP 2 pomiar, mmHg	78.2 $\pm$ 12.3
Gabinetowe HR 2 pomiar, bpm	70.1 $\pm$ 11.9
Gabinetowe średnie SBP, mmHg	137.1 $\pm$ 19.8
Gabinetowe średnie DBP, mmHg	78.2 $\pm$ 11.5
Gabinetowe średnie HR, bpm	70.7 $\pm$ 12.0
Średnie 24 h SBP, mmHg	123.8 $\pm$ 13.7
Średnie 24 h DBP, mmHg	71.5 $\pm$ 8.3
Średnie 24 h MAP, mmHg	88.9 $\pm$ 9.0
Średnie 24 h HR, bpm	67.0 $\pm$ 9.5
Średnie dzienne SBP, mmHg	126.9 $\pm$ 14.0
Średnie dzienne DBP, mmHg	74.5 $\pm$ 8.7
Średnie 24 h MAP, mmHg	91.9 $\pm$ 9.3
Średnie dzienne HR, bpm	69.9 $\pm$ 10.5
Średnie nocne SBP, mmHg	118.6 $\pm$ 15.2
Średnie nocne DBP, mmHg	66.4 $\pm$ 8.9
Średnie 24 h MAP, mmHg	83.8 $\pm$ 10.0
Średnie nocne HR, bpm	62.1 $\pm$ 8.9

SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, HR – akcja serca, MAP – średnie ciśnienie tętnicze.

Wyniki podano jako średnią z pojedynczym odchyleniem standardowym ($\pm$ SD).

4.6 Metody analizy statystycznej

Do analizy danych zastosowano pakiet statystyczny STATISTICA (data analysis software system, wersja 9.1 StatSoft, Inc., 2010). Wyniki dotyczące zmiennych ciągłych podawano jako średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe ($\pm$ SD). Test Shapiro-Wilka zastosowano do weryfikacji hipotezy o zachowaniu cech rozkładu normalnego w odniesieniu do badanych zmiennych. Znamienność statystyczną różnic między średnimi zmiennych o rozkładzie normalnym oceniano za pomocą testu t -Studenta. Natomiast w przypadku zmiennych o rozkładzie różniącym się od normalnego stosowano test U-Manna-Whitneya. Zmienne kategoryczne oceniano za pomocą testu χ^2 . Do porównań wartości grupowych, po spełnieniu założeń, stosowano metody analizy wariancji (ANOVA) oraz odpowiednio test Kruskala-Wallisa w przypadku zmiennych, które nie wykazywały cech rozkładu normalnego. Do oceny wpływu wielu zmiennych niezależnych na wartości zmiennej zależnej zastosowano modele kowariancji. Wartość $p < 0.05$ przyjęto za statystycznie znaczącą.

V. Wyniki

5.1 Profil ciśnienia tętniczego krwi a istotna miażdżyca tętnic wieńcowych

Badaną grupę pacjentów podzielono na dwie podgrupy ze względu na obecność istotnych hemodynamicznie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych ($\geq 70\%$ zwężenie światła tętnicy). Pierwszą stanowili pacjenci bez istotnych hemodynamicznie zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych ($n=454$, średni wiek 62.3 ± 8.9 lat), drugą pacjenci z przynajmniej jednym hemodynamicznie istotnym zwężeniem miażdżycowym w przynajmniej jednej tętnicy wieńcowej – podgrupa z istotnymi hemodynamicznie zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych ($n=568$, średni wiek 63.6 ± 9.3 lat).

5.1.1 Wartości ciśnienia tętniczego krwi w badanych podgrupach chorych

Średnie wartości ciśnienia tętniczego w badanych grupach pacjentów przedstawiono w tabeli 6.

Wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz akcji serca mierzone w gabinecie lekarskim w podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych oraz w podgrupie z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych

Średnia wartość DBP w pierwszym pomiarze (gabinetowe DBP 1 pomiar) była znamienne wyższa w podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą z istotnymi hemodynamicznie zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych (79.3 ± 11.2 mmHg vs. 77.4 ± 12.0 mmHg, $p < 0.02$). Średnia wartość SBP w drugim pomiarze (gabinetowe SBP 2 pomiar) była znamienne wyższa w podgrupie z hemodynamicznie istotnymi zmianami tętnic wieńcowych w porównaniu

z podgrupą bez istotnych zmian (136.7 ± 20.1 mmHg vs. 133.6 ± 19.3 mmHg, $p < 0.03$). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między średnimi wartościami dwóch pomiarów gabinetowego ciśnienia tętniczego skurczowego oraz rozkurczowego (gabinetowe średnie SBP i DBP). Jakkolwiek w podgrupie chorych z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą bez istotnych zmian miażdżycowych, wartości średnie gabinetowego skurczowego ciśnienia tętniczego krwi były granicznie wyższe natomiast wartości średnie rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi okazały się granicznie niższe.

Tabela 6. Średnie wartości ciśnienia tętniczego krwi w podgrupach pacjentów: bez istotnych hemodynamicznie zmian miażdżycowych oraz z istotnymi hemodynamicznie zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych.

Zmienna	Podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych	Podgrupa z istotnymi zmianami miażdżycowymi	p
Gabinetowe SBP 1 pomiar, mmHg	137.6±19.3	139.8±22.0	0.1
Gabinetowe DBP 1 pomiar, mmHg	79.3±11.2	77.4±12.0	<0.02
Gabinetowe HR 1 pomiar, bpm	72.1±12.7	70.7±12.2	0.1
Gabinetowe SBP 2 pomiar, mmHg	133.6±19.3	136.7±20.1	<0.03
Gabinetowe DBP 2 pomiar, mmHg	78.7±11.2	77.8±13.1	0.3
Gabinetowe HR 2 pomiar, bpm	70.7±11.8	69.7±12.0	0.2
Gabinetowe średnie SBP, mmHg	135.6±18.6	138.2±20.7	0.05
Gabinetowe średnie DBP, mmHg	80.0±10.8	77.6±11.9	0.07
Gabinetowe średnie HR, bpm	71.4±12.1	70.2±11.9	0.1
Średnie 24 h SBP, mmHg	122.5±13.3	124.7±14.0	<0.02
Średnie 24 h DBP, mmHg	71.3±8.0	71.6±8.6	0.5
Średnie 24 h MAP, mmHg	88.3±8.7	89.3±9.2	0.08
Średnie 24 h HR, bpm	67.6±9.6	66.5±9.5	0.07
Średnie dzienne SBP, mmHg	126.2±14.1	127.4±14.0	0.2
Średnie dzienne DBP, mmHg	74.7±8.5	74.3±8.9	0.5
Średnie dzienne MAP, mmHg	91.8±9.3	92.0±9.4	0.7
Średnie dzienne HR, bpm	70.8±10.6	69.3±10.4	<0.03
Średnie nocne SBP, mmHg	116.4±14.0	120.3±15.9	<0.001
Średnie nocne DBP, mmHg	65.6±8.5	67.1±9.3	<0.001
Średnie nocne MAP, mmHg	82.5±9.3	84.8±10.4	<0.001
Średnie nocne HR, bpm	62.3±8.9	62.0±8.9	0.5

SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, MAP – średnie ciśnienie tętnicze, HR – akcja serca. Wyniki podano jako średnią z pojedynczym odchyleniem standardowym (±SD).

Wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz akcji serca mierzone metodą ABPM w podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych oraz w podgrupie z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych

Średnia wartość 24-godzinnego SBP była znamienne wyższa w podgrupie z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą bez istotnych zmian miażdżycowych (124.7 ± 14.0 mmHg vs. 122.5 ± 13.3 mmHg, $p < 0.02$). W zakresie średnich wartości ciśnienia mierzonego w czasie snu podgrupa z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych wykazywała istotnie wyższe wartości zarówno średniego SBP (120.3 ± 15.9 mmHg vs. 116.4 ± 14.0 mmHg, $p < 0.001$), średniego DBP (67.1 ± 9.3 mmHg vs. 65.6 ± 8.5 mmHg, $p < 0.001$), jak i średniego MAP (84.8 ± 10.4 mmHg vs. 82.5 ± 9.3 mmHg, $p < 0.001$). Średnia dzienna wartość HR była znamienne wyższa w podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą z istotnymi hemodynamicznie zmianami w tętnicach wieńcowych (70.8 ± 10.6 bpm vs. 69.3 ± 10.4 bpm, $p < 0.03$).

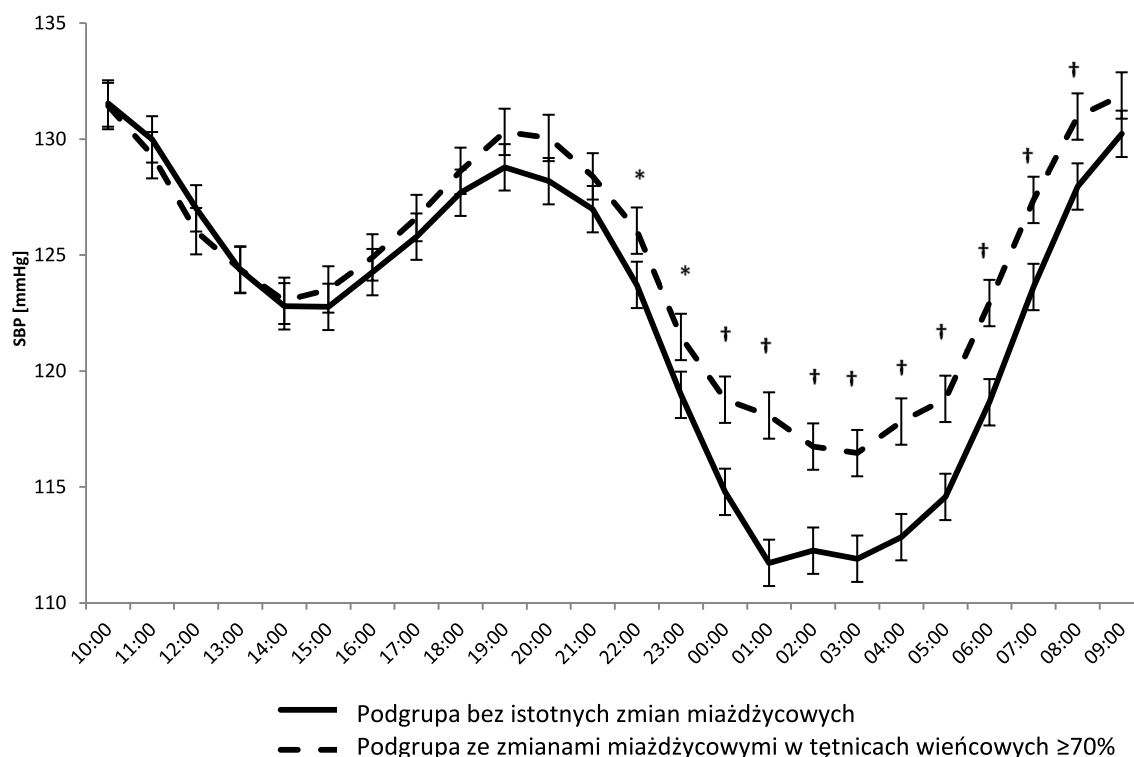
5.1.2 Profil dobowych średnich jednogodzinowych wartości ciśnienia tętniczego krwi

W badanych podgrupach pacjentów wykonano ocenę średnich godzinowych wartości ciśnienia tętniczego skurczowego krwi (rycina 3).

Oceniając dobowy profil średnich godzinowych wartości skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w godzinach od 22:00 do 8:00, stwierdzono znamienne niższe wartości w podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w porównaniu z

podgrupą z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych. Średnie wartości SBP w godzinach 22:00 – 8:00 różniły się znacząco między podgrupą bez istotnych zmian miażdżycowych oraz podgrupą z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych (117.3 ± 14.3 mmHg vs. 121.4 ± 15.6 mmHg, $p < 0.001$). Największą różnicę w zakresie średniej godzinowej wartości SBP stwierdzono o godz. 1:00 między podgrupą bez istotnych zmian miażdżycowych oraz podgrupą z istotnymi hemodynamicznymi zmianami miażdżycowymi (111.7 ± 16.1 mmHg vs. 118.1 ± 18.3 mmHg, $p < 0.001$). Najniższe średnie jednogodzinowe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego krwi obserwowano w podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych o godz. 1:00, natomiast w podgrupie z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych o godz. 3:00.

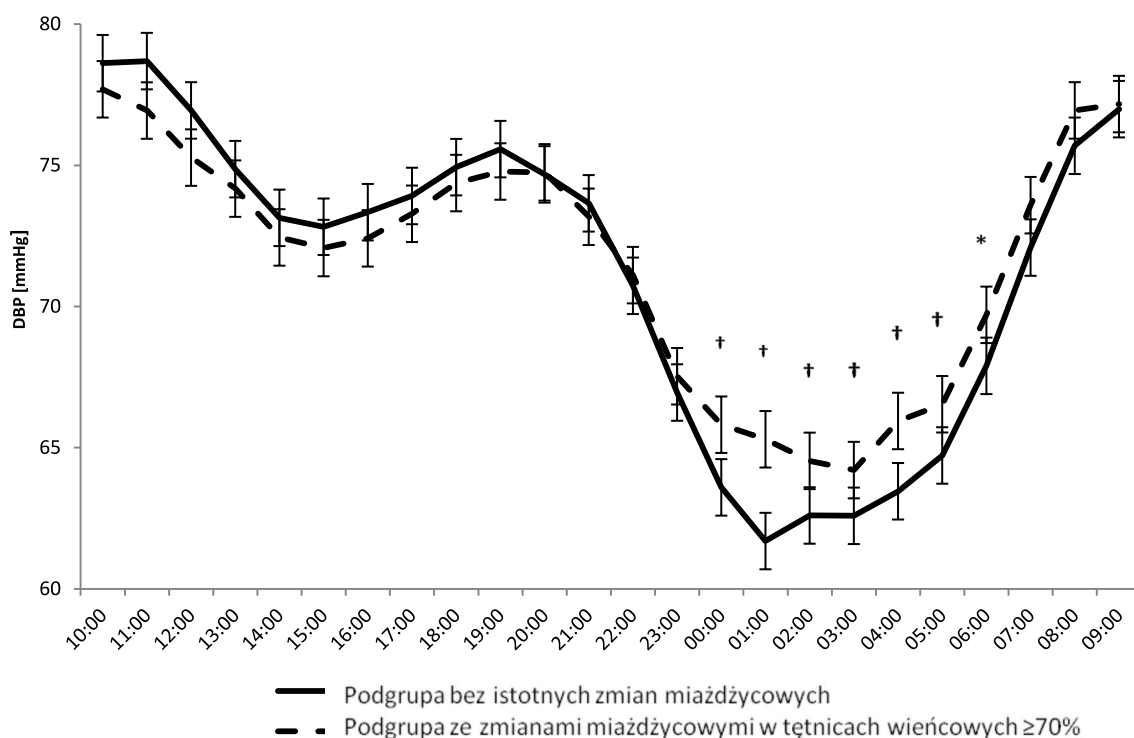
Rycina 3. Średnie godzinowe wartości ciśnienia skurczowego krwi w badanych podgrupach pacjentów.



* $p < 0.05$ vs. podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych; † $p < 0.01$ vs. podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych.

W badanych podgrupach pacjentów wykonano ocenę średnich godzinowych wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (rycina 4).

Rycina 4. Średnie godzinowe wartości ciśnienia rozkurczowego krwi w badanych podgrupach pacjentów.



†p<0.01 vs. podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych; *p<0.05 vs. podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych.

Oceniając dobowy profil średnich godzinowych wartości ciśnienia rozkurczowego krwi w godzinach od 0:00 do 6:00, stwierdzono statystycznie niższe wartości w podgrupie bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą z istotnymi hemodynamicznie zmianami w tętnicach wieńcowych. Średnie wartości DBP w godzinach 0:00 – 6:00 różniły się znamienne między podgrupą bez zmian miażdżycowych oraz podgrupą z istotnymi zmianami miażdżycowymi (71.0 ± 9.2 mmHg vs. 73.5 ± 10.1 mmHg, $p < 0.001$). Największą różnicę w zakresie średniej godzinowej wartości DBP

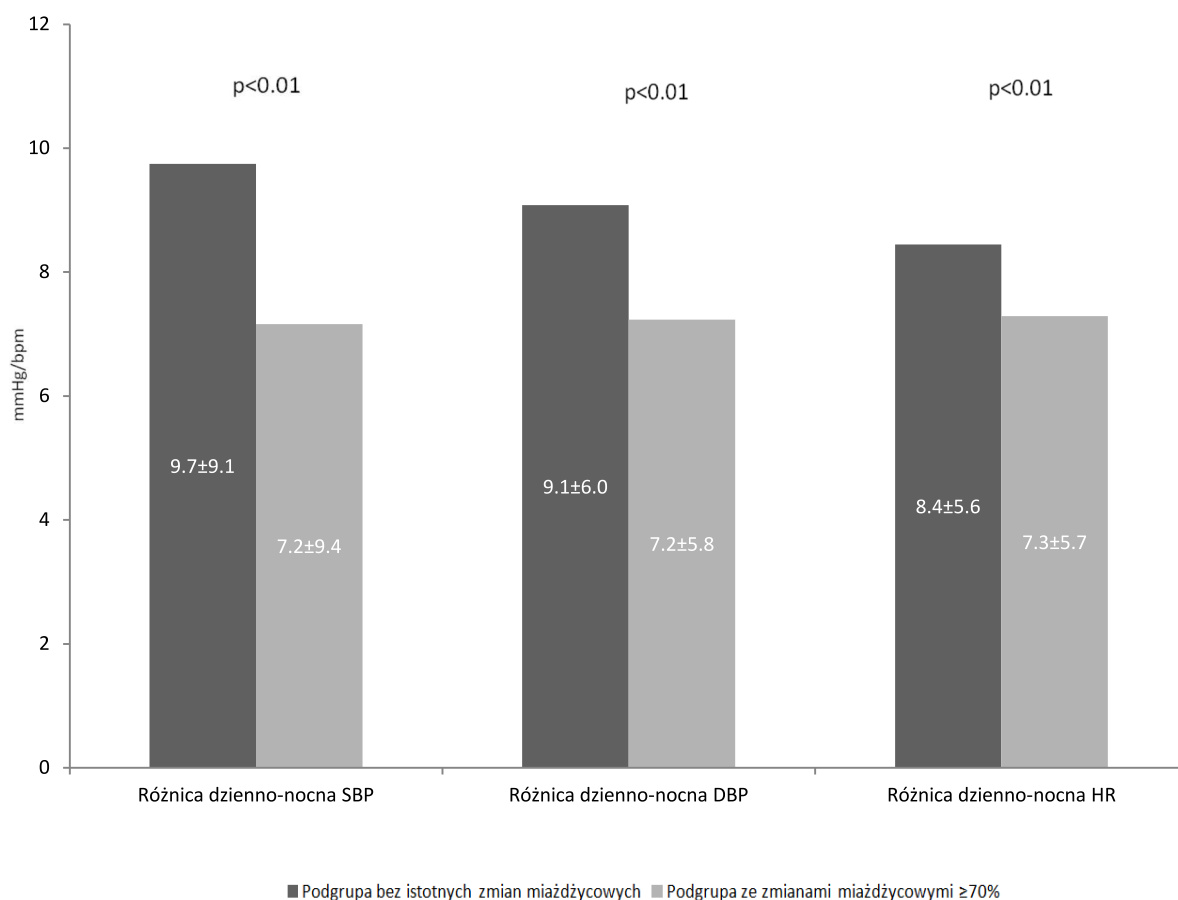
stwierdzono o godz. 1:00 między podgrupą bez istotnych zmian miażdżycowych oraz podgrupą z istotnymi hemodynamicznymi zmianami w tętnicach wieńcowych (61.7 ± 10.3 mmHg vs. 65.3 ± 11.5 mmHg, $p < 0.001$). Najniższe średnie jednogodzinowe wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi obserwowano w podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych o godz. 1:00, natomiast w podgrupie z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych o godz. 3:00.

Oceniając dobowy profil średnich godzinowych wartości HR w podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych oraz w podgrupie z istotnymi hemodynamicznymi zmianami w tętnicach wieńcowych, nie wykazano istotnych różnic między tymi podgrupami w godzinach dziennych ani nocnych.

5.1.2.1 Nocny spadek skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi oraz akcji serca

W badanych podgrupach pacjentów wykonano analizę średnich różnic dziennie-nocnych skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi oraz akcji serca (rycina 5).

Rycina 5. Średnie różnice dzieńno-nocne skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi oraz akcji serca w badanych podgrupach pacjentów.



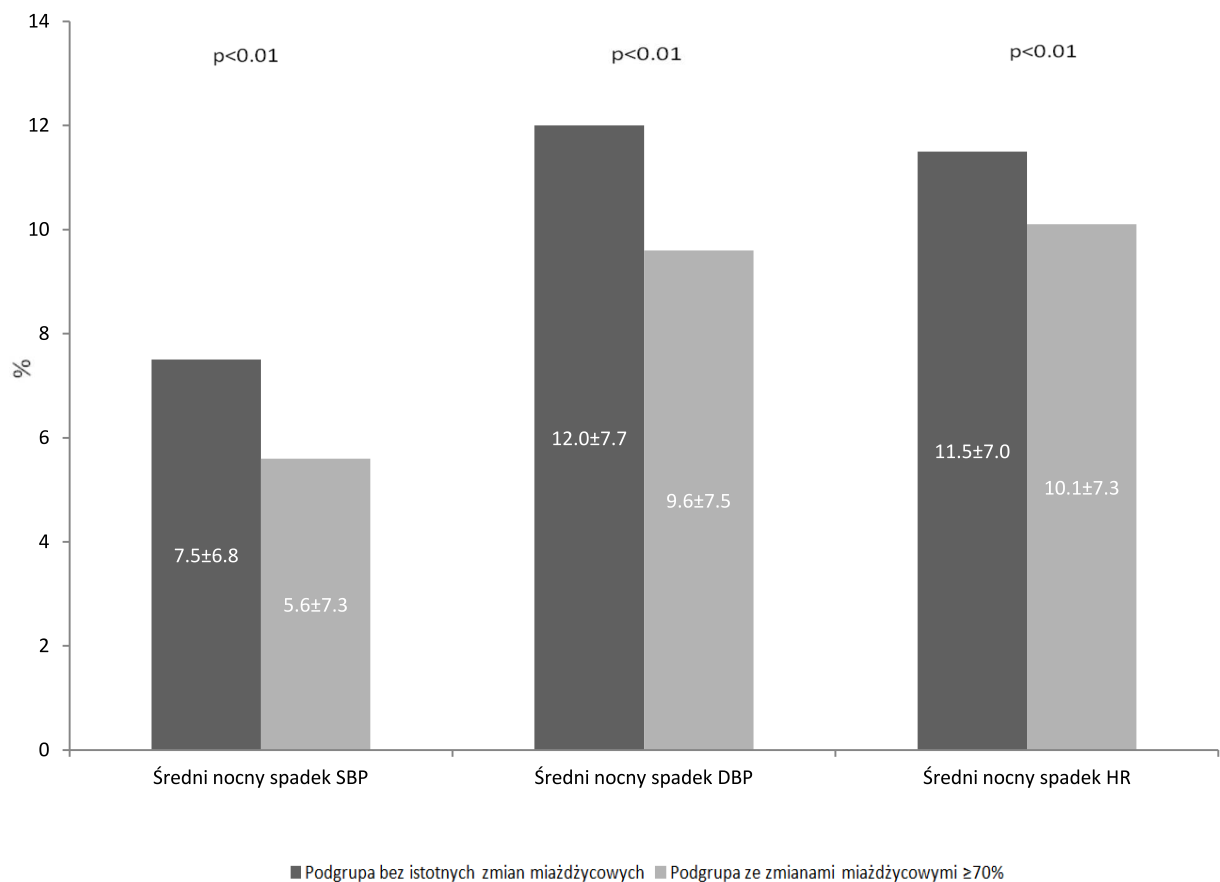
Podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych charakteryzowała się wyższymi średnimi różnicami dzieńno-nocnymi w porównaniu z podgrupą z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych w zakresie SBP (9.7 ± 9.1 mmHg vs. 7.2 ± 9.4 mmHg, $p < 0.01$), DBP (9.1 ± 6.0 mmHg vs. 7.2 ± 5.8 mmHg, $p < 0.01$) oraz HR (8.4 ± 5.6 bpm vs. 7.3 ± 5.7 bpm, $p < 0.01$).

Średnie nocne spadki (wyliczone jako $1 - [\text{iloraz średniej wartości nocnej do dziennej}]$ wyrażony w %) skurczowego, rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi oraz akcji serca w badanych podgrupach pacjentów przedstawiono na rycinie 6.

Podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych

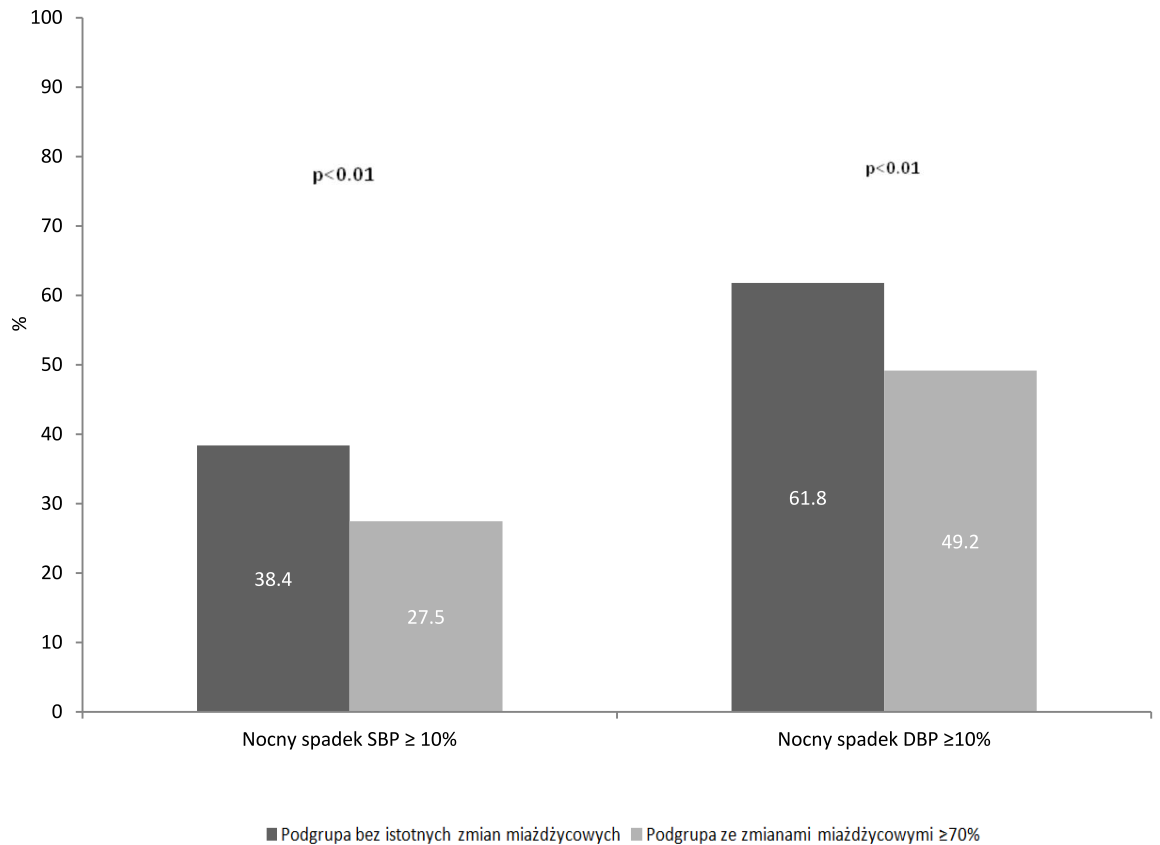
charakteryzowała się wyższymi średnimi nocnymi spadkami w zakresie SBP (7.5 ± 6.8 mmHg vs. 5.6 ± 7.3 mmHg, $p < 0.01$), DBP (12.0 ± 7.7 mmHg vs. 9.6 ± 7.5 mmHg, $p < 0.01$) oraz HR (11.5 ± 7.0 bpm vs. 10.1 ± 7.3 bpm, $p < 0.01$).

Rycina 6. Średnie nocne spadki skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi oraz akcji serca w badanych podgrupach pacjentów.



Analizując nocny spadek skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, w badanych podgrupach wyodrębniono pacjentów z nocnym średnim spadkiem SBP $\geq 10\%$ średniej indywidualnej wartości dziennej SBP oraz pacjentów z nocnym średnim spadkiem DBP $\geq 10\%$ średniej indywidualnej wartości dziennej DBP (rycina 7).

Rycina 7. Odsetki pacjentów z nocnym średnim spadkiem SBP $\geq 10\%$ średniej wartości dziennej SBP oraz pacjentów z nocnym średnim spadkiem DBP $\geq 10\%$ średniej wartości dziennej DBP w badanych podgrupach.

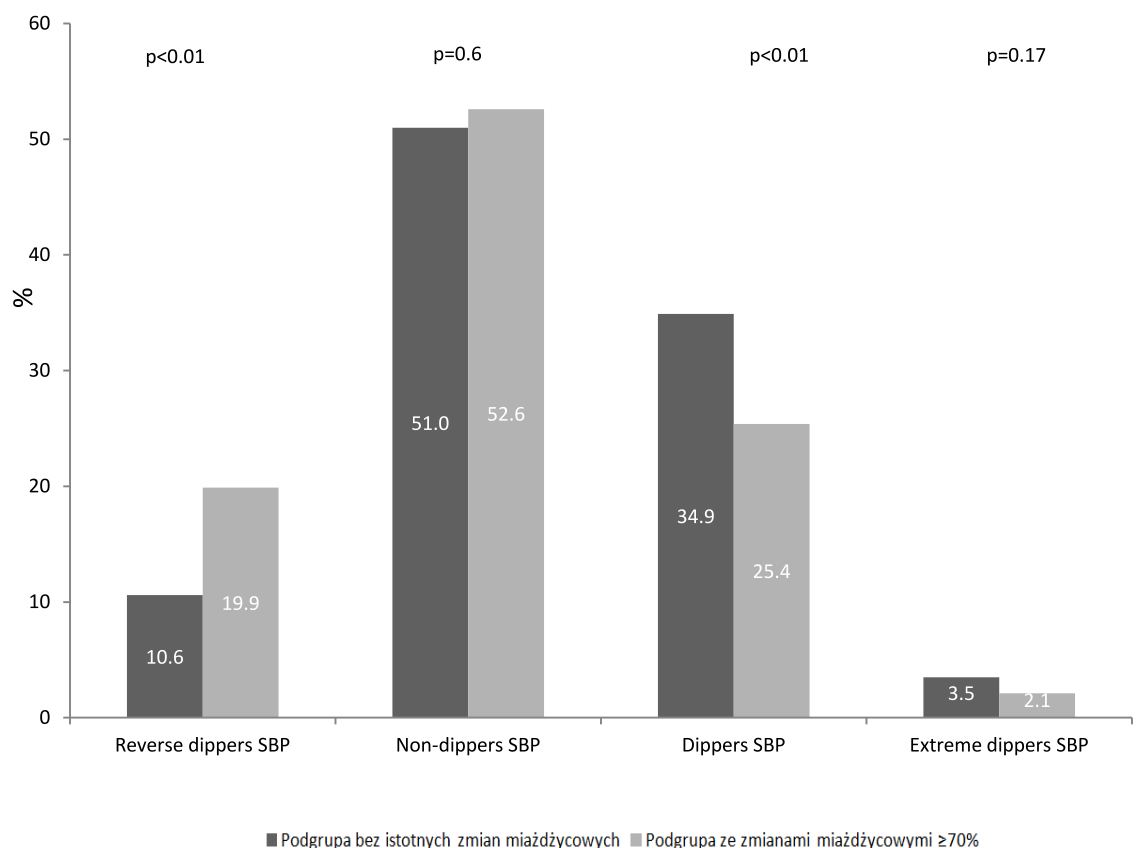


W podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych statystycznie częściej występował prawidłowy ($\geq 10\%$) nocny spadek SBP (38.4% vs. 27.5%, $p < 0.01$) oraz DBP (61.8% vs. 49.2%, $p < 0.01$).

5.1.2.2 Częstość występowania wybranych profili skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi

Biorąc pod uwagę nocny spadek skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, w badanych podgrupach wyodrębniono pacjentów ze spadkiem średniego nocnego skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w stosunku do średnich wartości ciśnienia mierzonego w czasie czuwania: $\geq 20\%$ (extreme dippers SBP), 20-10% (dippers SBP), 10-0% (non-dippers SBP) oraz z wyższymi średnimi wartościami ciśnienia skurczowego krwi w nocy niż w ciągu dnia (reverse dippers SBP).

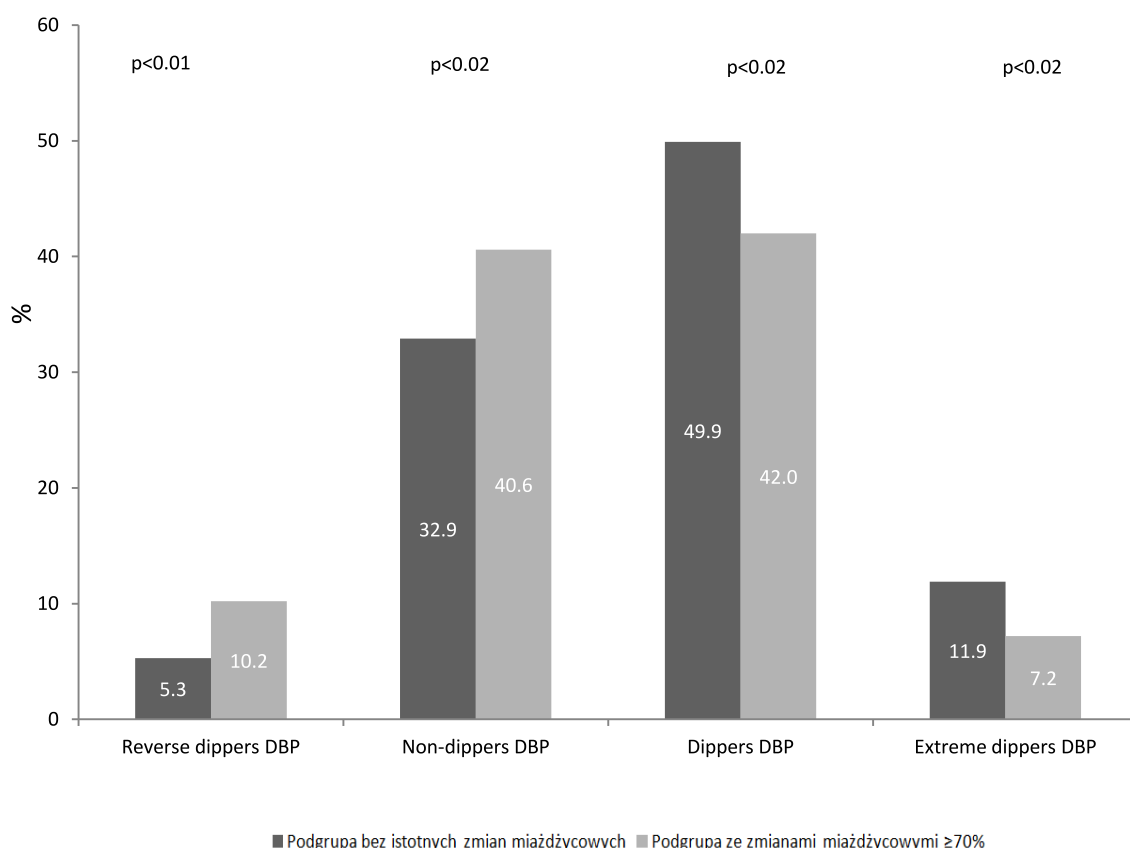
Rycina 8. Częstość występowania profili reverse dippers SBP, dippers SBP, non-dippers SBP oraz extreme dippers SBP w badanych podgrupach.



W podgrupie z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą bez istotnych hemodynamicznie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych znamiennie częściej występował profil reverse dippers SBP (19.9% vs. 10.6%, $p<0.01$), natomiast wykazano istotnie mniejszą częstość występowania profilu dippers SBP (25.4% vs. 34.9%, $p<0.01$).

Na podstawie wartości nocnego spadku rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w badanych podgrupach wyodrębniono pacjentów ze spadkiem średniego nocnego rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w stosunku do średnich wartości ciśnienia mierzonego w czasie czuwania: $\geq 20\%$ (extreme dippers DBP), 20-10% (dippers DBP), 10-0% (non-dippers DBP) oraz z wyższymi średnimi wartościami ciśnienia rozkurczowego krwi w godzinach nocnych niż w ciągu dnia (reverse dippers DBP).

Rycina 9. Częstość występowania profili reverse dipper DBP, dipper DBP, non-dipper DBP oraz extreme dipper DBP w badanych podgrupach.



W podgrupie z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą bez istotnych zmian miażdżycowych znamienne częściej występował profil reverse dipper DBP (10.2% vs. 5.3%, $p<0.01$) oraz non-dipper DBP (40.6% vs. 32.9%, $p<0.02$). Natomiast wykazano znamienne mniejszą częstość występowania profilu dipper DBP (42.0% vs. 49.9%, $p<0.02$) oraz extreme dipper DBP (7.2% vs. 11.9%, $p<0.02$).

W zakresie zmienności dziennie-nocnej DBP obserwowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania wszystkich profili w odróżnieniu od zmienności dziennie-nocnej SBP w podgrupie pacjentów bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach

wieńcowych w porównaniu z podgrupą z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych.

Analizę częstości występowania jednocześnie różnych profili skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w badanych podgrupach prezentuje tabela 7.

Tabela 7. Odsetki poszczególnych profili skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w badanych podgrupach.

Zmienna	Podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych	Podgrupa z istotnymi zmianami miażdżycowymi	p
Reverse dippers SBP/ Reverse dippers DBP	5.1 %	8.5 %	<0.04
Non-dippers SBP/ Non-dippers DBP	26.0 %	27.9 %	ns
Dippers SBP/ Dippers DBP	25.4 %	18.9 %	<0.01
Extreme dippers SBP/ Extreme dippers DBP	3.3 %	1.6 %	ns
Reverse dippers SBP/ Non-dippers DBP	5.5 %	11.3 %	<0.01
Reverse dippers SBP/ Dippers DBP	0 %	0.2 %	ns
Non-dippers SBP/ Reverse dippers DBP	0.2 %	1.8 %	<0.02
Non-dippers SBP/ Dippers DBP	24.3 %	22.4 %	ns
Non-dippers SBP/ Extreme dippers DBP	0.4 %	0.5 %	ns
Dippers SBP/ Non-dippers DBP	1.3 %	1.4 %	ns
Dippers SBP/ Extreme dippers DBP	8.2 %	5.1 %	ns
Extreme dippers SBP/ Dippers DBP	0.2 %	0.5 %	ns

SBP – skurczowe ciśnienia tętnicze, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze .

W podgrupie z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych, w porównaniu z podgrupą bez istotnych zmian, statystycznie częściej występowały profile reverse dipper SBP/ reverse dipper DBP (8.5% vs. 5.1%, $p<0.04$), reverse dipper SBP/ non-

dipper DBP (11.3% vs. 5.5%, $p<0.01$) oraz non-dipper SBP/ reverse dipper DBP (1.8% vs. 0.2%, $p<0.02$). Natomiast istotnie mniejszą częstość występowania obserwowano w przypadku profilu dipper SBP/ dipper DBP w podgrupie z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą bez istotnych zmian miażdżycowych (18.9% vs. 25.4%, $p<0.01$).

W tabeli 8. przedstawiono terapię lekami hipotensyjnymi w badanych podgrupach chorych.

Tabela 8. Leki hipotensyjne stosowane przez pacjentów w badanych podgrupach.

Lek	Podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych	Podgrupa z istotnymi zmianami miażdżycowymi	p
Beta bloker,%, (n)	70.0 (319)	80.4 (457)	<0.01
ACE-I,%, (n)	69.8 (317)	72.5 (412)	ns
Bloker kanału wapniowego,%, (n)	26.6 (121)	23.9 (136)	ns
Bloker receptora α_1 ,%, (n)	5.7 (26)	5.3 (30)	ns
Bloker receptora AT_1 ,%, (n)	5.2 (24)	4.9 (28)	ns
Diuretyk,%, (n)	19.6 (89)	20.8 (118)	ns
Inne leki hipotensyjne,%, (n)	1.7 (8)	1.0 (6)	ns

ACE-I – inhibitor konwertazy angiotensyny II; diuretyk – obejmuje indapamid, hydrochlorothiazyd, chrothalidon, diuretyk pętlowy, antagonistów aldosteronu; inne: klonidyna, methyldopa, minoksydyl.

5.2 Profil ciśnienia tętniczego krwi a zaawansowanie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych

Chorych z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych podzielono na dwie podgrupy: z jedną i/lub dwiema istotnymi hemodynamicznie zmianami miażdżycowymi zwężającymi światło tętnic wieńcowych ($n=308$, średni wiek 62.3 ± 9.3 lat) oraz z trzema lub większą ilością istotnych hemodynamicznie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych ($n=260$, średni wiek 65.1 ± 9.0 lat).

5.2.1 Wartości ciśnienia tętniczego krwi w podgrupach różnego zaawansowania zmian w tętnicach wieńcowych

W tabeli 9. przedstawiono dane dotyczące wartości ciśnienia tętniczego krwi w poszczególnych podgrupach zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych.

Tabela 9. Średnie wartości ciśnienia tętniczego krwi w podgrupach pacjentów: bez istotnych hemodynamicznie zmian, z 1 i/lub 2 istotnymi zmianami oraz z przynajmniej 3 istotnymi zmianami.

Zmienna	Podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych	Podgrupa z 1 i/lub 2 istotnymi zmianami miażdżycowymi	Podgrupa z przynajmniej 3 istotnymi zmianami miażdżycowymi
Gabinetowe SBP 1 pomiar, mmHg	137.6±19.3	140.2±21.2	139.3±22.9
Gabinetowe DBP 1 pomiar, mmHg	79.3±11.2	77.8±12.1	76.9±12.1*
Gabinetowe HR 1 pomiar, bpm	72.1±12.7	70.7±12.7	70.8±11.5
Gabinetowe SBP 2 pomiar, mmHg	133.6±19.3	136.8±20.3	136.5±21.0
Gabinetowe DBP 2 pomiar, mmHg	78.7±11.2	78.5±14.1	77.0±11.8
Gabinetowe HR 2 pomiar, bpm	70.7±11.8	69.5±12.6	70.0±11.2
Gabinetowe średnie SBP, mmHg	135.6±18.6	138.5±20.2	137.9±21.2
Gabinetowe średnie DBP, mmHg	80.0±10.8	78.2±12.3	76.9±11.5 [†]
Gabinetowe średnie HR, bpm	71.4±12.1	70.0±12.5	70.4±11.1
Średnie 24 h SBP, mmHg	122.5±13.3	124.9±13.6*	124.5±14.4
Średnie 24 h DBP, mmHg	71.3±8.0	71.6±8.7	71.7±8.4
Średnie 24 h MAP, mmHg	88.3±8.7	89.4±9.2	89.3±9.1
Średnie 24 h HR, bpm	67.6±9.6	66.7±9.7	66.3±9.2
Średnie dzienne SBP, mmHg	126.2±14.1	127.7±13.7	127.0±14.3
Średnie dzienne DBP, mmHg	74.7±8.5	74.4±9.0	74.3±8.7
Średnie dzienne MAP, mmHg	91.8±9.3	92.2±9.4	91.9±9.3
Średnie dzienne HR, bpm	70.8±10.6	69.5±10.5	69.0±10.3
Średnie nocne SBP, mmHg	116.4±14.0	120.3±15.4 [‡]	120.2±16.5 [‡]
Średnie nocne DBP, mmHg	65.6±8.5	66.8±9.4	67.5±9.1*
Średnie nocne MAP, mmHg	82.5±9.3	84.7±10.3 [‡]	85.0±10.5 [‡]
Średnie nocne HR, bpm	62.3±8.9	62.1±9.2	61.8±8.5

SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, MAP – średnie ciśnienie tętnicze, HR – akcja serca.

Wyniki podano jako średnią z pojedynczym odchyleniem standardowym (±SD).

* p<0.02 vs. podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych; † p<0.04 vs. podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych;

‡ p<0.01 vs. podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych.

Wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz akcji serca mierzone w gabinecie lekarskim w zależności od zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych

W podgrupie z przynajmniej trzema zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą bez istotnych hemodynamicznie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych obserwowano niższą średnią wartość DBP w pierwszym pomiarze gabinetowym (76.9 ± 12.1 mmHg vs. 79.3 ± 11.2 mmHg, $p < 0.02$), jak również niższą średnią wartość DBP z dwóch pomiarów (76.9 ± 11.5 mmHg vs. 80.0 ± 10.8 mmHg, $p < 0.04$). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie średnich wartości gabinetowego skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (gabinetowe SBP 1, SBP 2 oraz gabinetowe średnie SBP) między podgrupą bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, podgrupą z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych oraz podgrupą z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych.

Nie wykazano zamiennych różnic w zakresie średniej wartości HR mierzonej w gabinecie lekarskim między powyższymi podgrupami zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych.

Wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz akcji serca mierzone metodą ABPM w zależności od zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych

W zakresie wartości ciśnienia mierzonego w czasie snu podgrupa z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą bez istotnych zmian miażdżycowych charakteryzowała się istotnie wyższymi wartościami średniego ciśnienia skurczowego (120.2 ± 16.5 mmHg vs. 116.4 ± 14.0 mmHg, $p < 0.01$) i rozkurczowego (67.5 ± 9.1 mmHg vs. 65.6 ± 8.5 mmHg, $p < 0.02$). W podgrupie z jedną

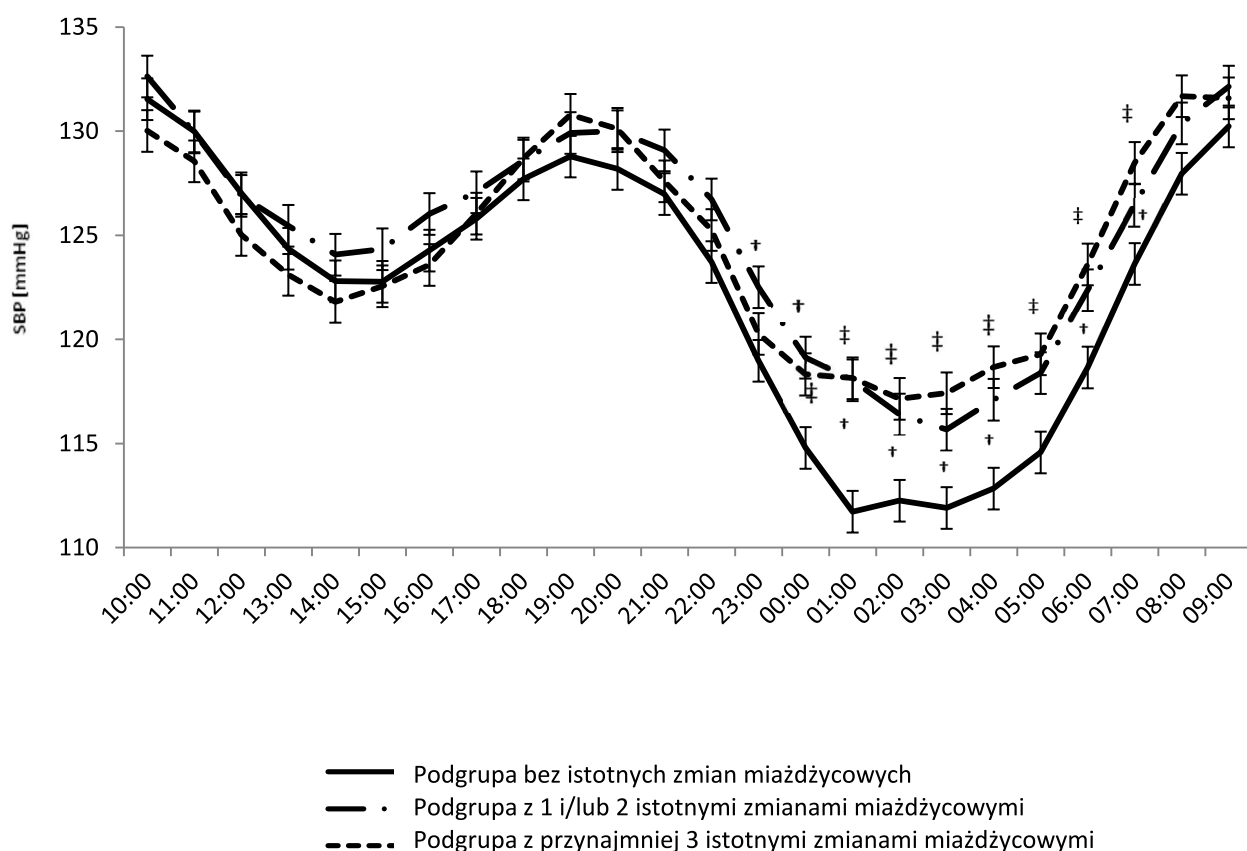
i/lub dwiema zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą bez istotnych zmian miażdżycowych obserwowano wyższą średnią wartość skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w czasie snu (120.3 ± 15.4 mmHg vs. 116.4 ± 14.0 mmHg, $p < 0.01$). W podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych obserwowano niższe wartości średniego ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z podgrupą z jedną i/lub dwiema zmianami miażdżycowymi (82.5 ± 9.3 mmHg vs. 84.7 ± 10.3 mmHg, $p < 0.01$) oraz z podgrupą z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych (82.5 ± 9.3 mmHg vs. 85.0 ± 10.5 mmHg, $p < 0.01$).

Nie wykazano znamiennych różnic w zakresie średniej wartości 24 h, dziennej oraz nocnej HR między powyższymi podgrupami zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych.

5.2.2 Zmienność dziennie-nocna ciśnienia tętniczego krwi w podgrupach różnego zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych

W badanych podgrupach różnego zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych przeprowadzono analizę średnich godzinowych wartości skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (rycina 10).

Rycina 10. Średnie godzinowe wartości ciśnienia skurczowego krwi w podgrupach o różnym stopniu zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych.



† $p < 0.01$ podgrupa z 1 i/lub 2 istotnymi zmianami miażdżycowymi vs. podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych;

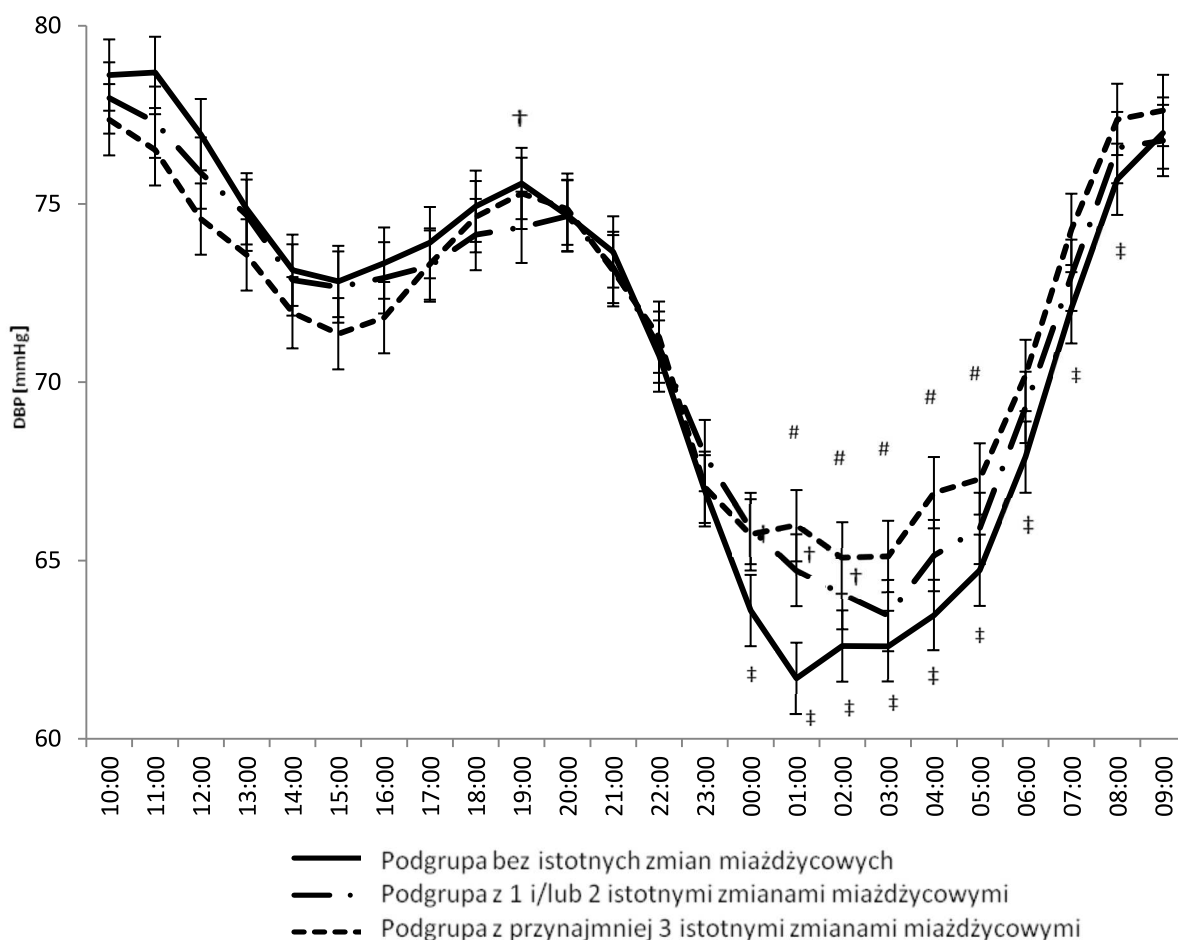
‡ $p < 0.02$ podgrupa z przynajmniej 3 istotnymi zmianami miażdżycowymi vs. podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych.

Oceniając dobowy profil średnich godzinowych wartości SBP, stwierdzono znamienne niższe godzinowe średnie wartości w podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych w godzinach od 23:00 do 7:00. Średnia wartość SBP w przedziale czasowym 23:00 – 7:00 różniła się znamienne między podgrupą bez zmian miażdżycowych oraz podgrupą z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami miażdżycowymi (115.4 ± 14.7 mmHg vs. 119.6 ± 15.7 mmHg, $p < 0.001$). Znamienne niższe wartości godzinowe skurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano w podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, w porównaniu z podgrupą

z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych, w godzinach od 0:00 do 8:00. Średnia wartość SBP w przedziale czasowym 0:00 – 8:00 różniła się znamienne między podgrupą bez zmian miażdżycowych oraz podgrupą z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych (116.4 ± 14.6 mmHg vs. 121.3 ± 16.2 mmHg, $p < 0.001$). Największą różnicę w zakresie średniej godzinowej wartości SBP stwierdzono o godz. 1:00 między podgrupą bez istotnych zmian miażdżycowych oraz podgrupą z jedną i/lub dwiema istotnymi hemodynamicznie zmianami w tętnicach wieńcowych (111.7 ± 16.1 mmHg vs. 118.0 ± 17.7 mmHg, $p < 0.001$), jak również podgrupą z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi (111.7 ± 16.1 mmHg vs. 118.1 ± 19.0 mmHg, $p < 0.001$). Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między podgrupą z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami miażdżycowymi i podgrupą z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi w zakresie średnich godzinowych wartości SBP w ciągu doby.

W badanych podgrupach różnego zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych wykonano ocenę średnich godzinowych wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (rycina 11).

Rycina 11. Średnie godzinowe wartości ciśnienia rozkurczowego krwi w podgrupach o różnym stopniu zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych.



† $p < 0.01$ podgrupa bez zmian miażdżycowych vs. podgrupa z 1 i/lub 2 zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych;

‡ $p < 0.02$ podgrupa bez zmian miażdżycowych vs. podgrupa z przynajmniej 3 zmianami miażdżycowymi;

$p < 0.05$ podgrupa z 1 i/lub 2 zmianami miażdżycowymi vs. podgrupa z przynajmniej 3 zmianami miażdżycowymi.

Oceniając dobowy profil średnich godzinowych wartości DBP, stwierdzono znamienne niższe wartości w podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, w porównaniu z podgrupą z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych, w godzinach od 0:00 do 2:00 oraz o godzinie 19:00. W przedziale czasowym różnic między wartościami godzinowymi SBP (w godzinach od 23:00 do 7:00), średnie wartości godzinowe DBP różniły się znamienne między podgrupą

bez istotnych zmian miażdżycowych oraz podgrupą z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami miażdżycowymi (62.6 ± 9.4 mmHg vs. 64.9 ± 10.4 mmHg, $p < 0.001$). Znamienne niższe wartości godzinowe DBP obserwowano w podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych, w godzinach od 0:00 do 8:00. Średnie wartości DBP w godzinach 0:00 – 8:00 różniły się znamienne między podgrupą bez zmian miażdżycowych oraz podgrupą z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi (66.0 ± 8.8 mmHg vs. 68.6 ± 9.0 mmHg, $p < 0.001$). Znamienne niższe wartości godzinowe rozkurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano w podgrupie z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych w godzinach od 1:00 do 5:00. Średnie wartości DBP w godzinach 1:00 – 5:00 nie różniły się znamienne między podgrupą z jedną i/lub dwiema zmianami miażdżycowymi oraz podgrupą z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi (64.7 ± 10.0 mmHg vs. 66.0 ± 9.6 mmHg, $p = 0.1$). Najwyższą różnicę w zakresie średniej godzinowej wartości DBP stwierdzono o 1:00 między podgrupą bez istotnych zmian miażdżycowych oraz podgrupą z jedną i/lub dwiema istotnymi hemodynamicznie (61.7 ± 10.3 mmHg vs. 64.7 ± 11.5 mmHg, $p < 0.001$), jak również podgrupą z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi (61.7 ± 10.3 mmHg vs. 66.0 ± 11.6 mmHg, $p < 0.001$). Najwyższą różnicę między podgrupą z jedną i/lub dwiema zmianami miażdżycowymi oraz podgrupą z przynajmniej trzema zmianami miażdżycowymi obserwowano o godzinie 4:00 (65.0 ± 11.9 mmHg vs. 67.0 ± 10.9 , $p < 0.05$).

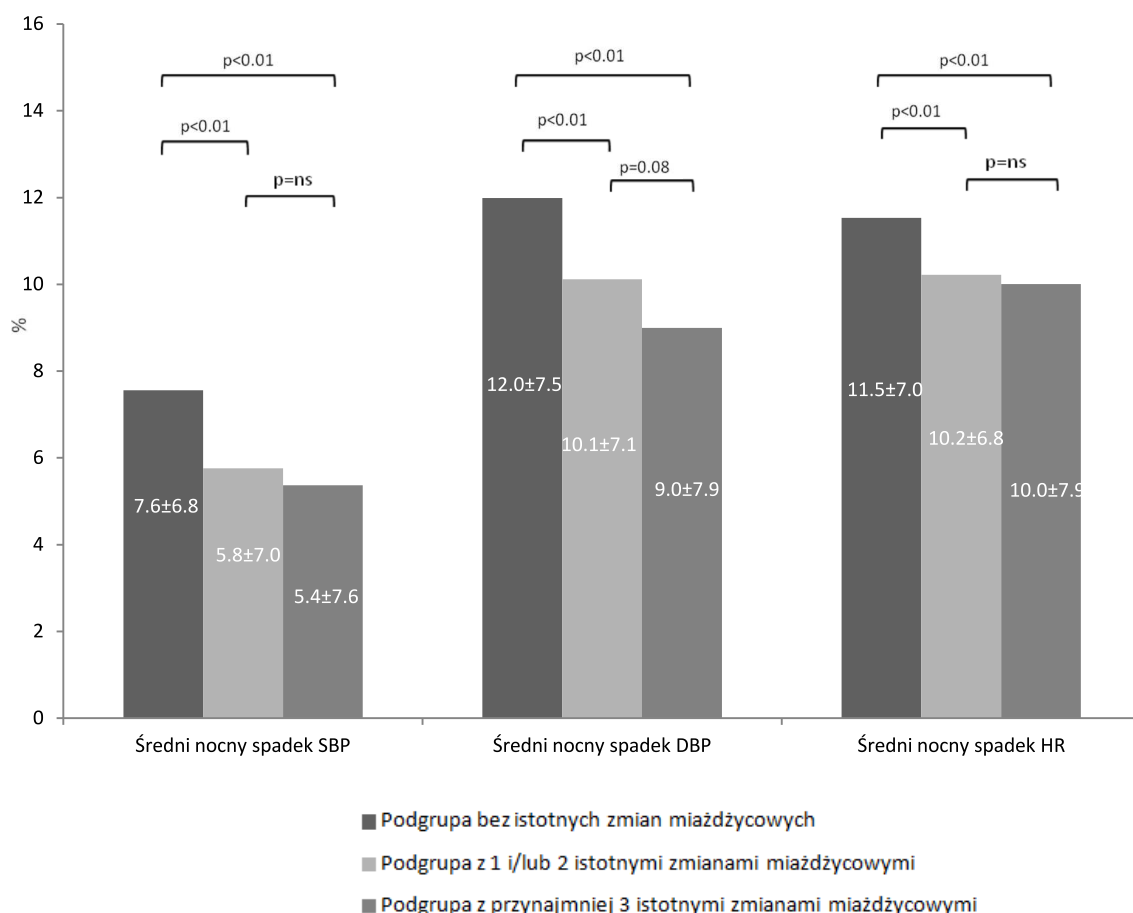
Oceniając dobowy profil średnich godzinowych wartości HR w podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, w podgrupie z jedną i/lub dwiema

istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych oraz w podgrupie z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych, nie wykazano znamiennych różnic między tymi podgrupami w godzinach dziennych ani nocnych.

5.2.2.1 Nocny spadek skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w podgrupach różnego zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych

Średnie nocne spadki (wyliczone jako $1 - [\text{iloraz średniej wartości nocnej do dziennej}]$ wyrażony w %) skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w podgrupach różnego zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych przedstawiono na rycinie 12.

Rycina 12. Średnie nocne spadki skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi oraz akcji serca w podgrupach o różnym stopniu zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych.



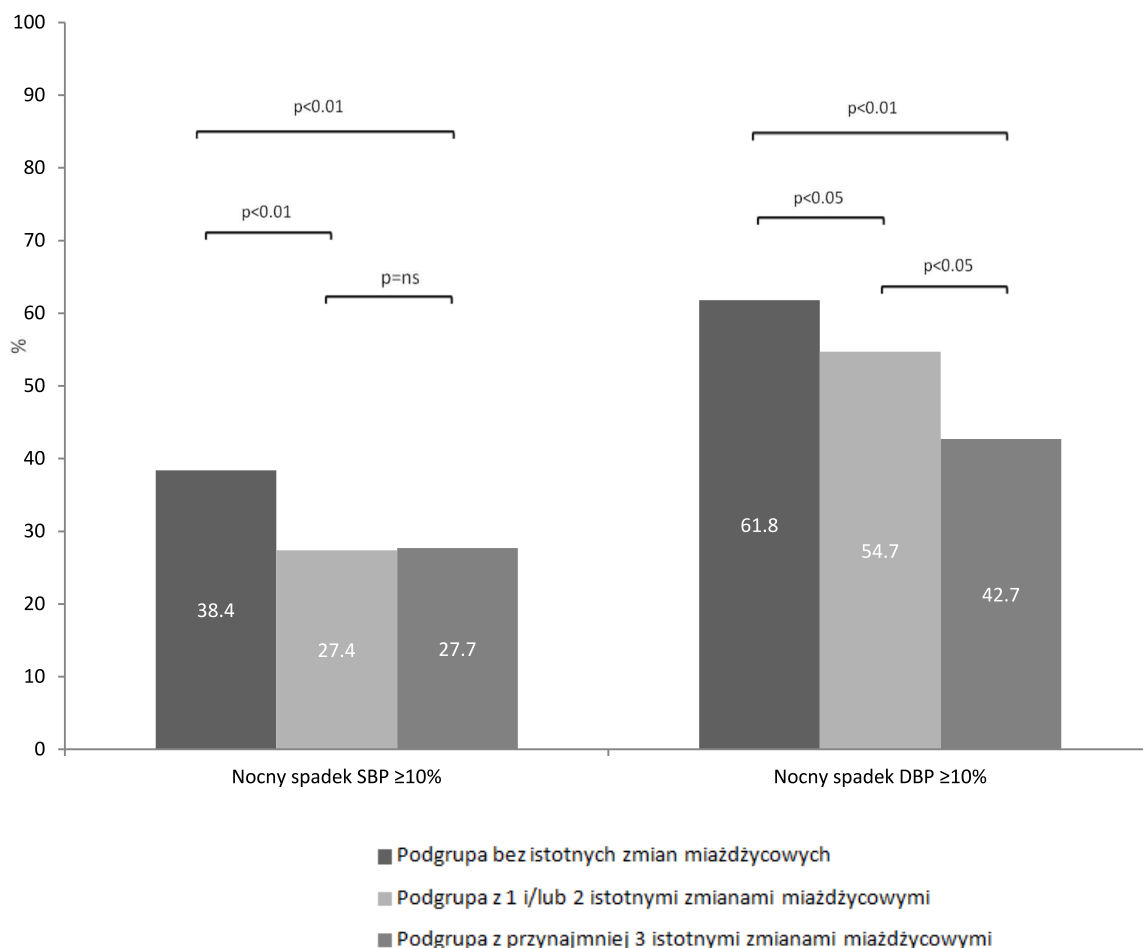
Podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami miażdżycowymi charakteryzowała się wyższymi średnimi nocnymi spadkami w zakresie SBP (7.6 ± 6.8 mmHg vs. 5.8 ± 7.0 mmHg, $p < 0.01$), DBP (12.0 ± 7.5 mmHg vs. 10.1 ± 7.1 mmHg, $p < 0.01$) oraz HR (11.5 ± 7.0 bpm vs. 10.2 ± 6.8 bpm, $p < 0.01$). W podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi obserwowano wyższe średnie nocne spadki ciśnienia tętniczego krwi w zakresie SBP (7.6 ± 6.8 mmHg vs. 5.4 ± 7.6 mmHg, $p < 0.01$), DBP (12.0 ± 7.5 mmHg vs. 9.0 ± 7.9 mmHg, $p < 0.01$) oraz HR (11.5 ± 7.0 bpm vs. 10.0 ± 7.9 bpm, $p < 0.01$). Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy między podgrupą z jedną i/lub

dwiema istotnymi zmianami miażdżycowymi oraz z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych w zakresie średnich nocnych spadków SBP, DBP oraz HR. Największa, choć nieistotna statystycznie, różnica występowała między tymi podgrupami w zakresie nocnego spadku DBP (10.1 ± 7.1 mmHg vs. 9.0 ± 7.9 mmHg, $p=0.08$).

Analizując nocny spadek SBP oraz DBP, w podgrupach różnego zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych wyodrębniono pacjentów z nocnym średnim spadkiem SBP $\geq 10\%$ średniej wartości dziennej SBP oraz z nocnym średnim spadkiem DBP $\geq 10\%$ średniej wartości dziennej DBP (rycina 13).

W podgrupie bez istotnych hemodynamicznie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych statystycznie częściej występował prawidłowy ($\geq 10\%$) spadek nocnego SBP (38.4% vs. 27.4%, $p<0.01$) oraz DBP (61.8% vs. 54.7%, $p<0.05$). Podgrupa bez istotnych hemodynamicznie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych charakteryzowała się znamienne częstszym występowaniem prawidłowego ($\geq 10\%$) spadku nocnego SBP (38.4% vs. 27.7%, $p<0.01$) oraz DBP (61.8% vs. 42.7%, $p<0.01$). W podgrupie z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych statystycznie częściej występował prawidłowy nocny spadek DBP niż w podgrupie z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi (54.7% vs. 42.7%, $p<0.05$).

Rycina 13. Odsetki pacjentów z nocnym średnim spadkiem SBP $\geq 10\%$ średniej wartości dziennej oraz z nocnym średnim spadkiem DBP $\geq 10\%$ średniej wartości dziennej w podgrupach zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych.



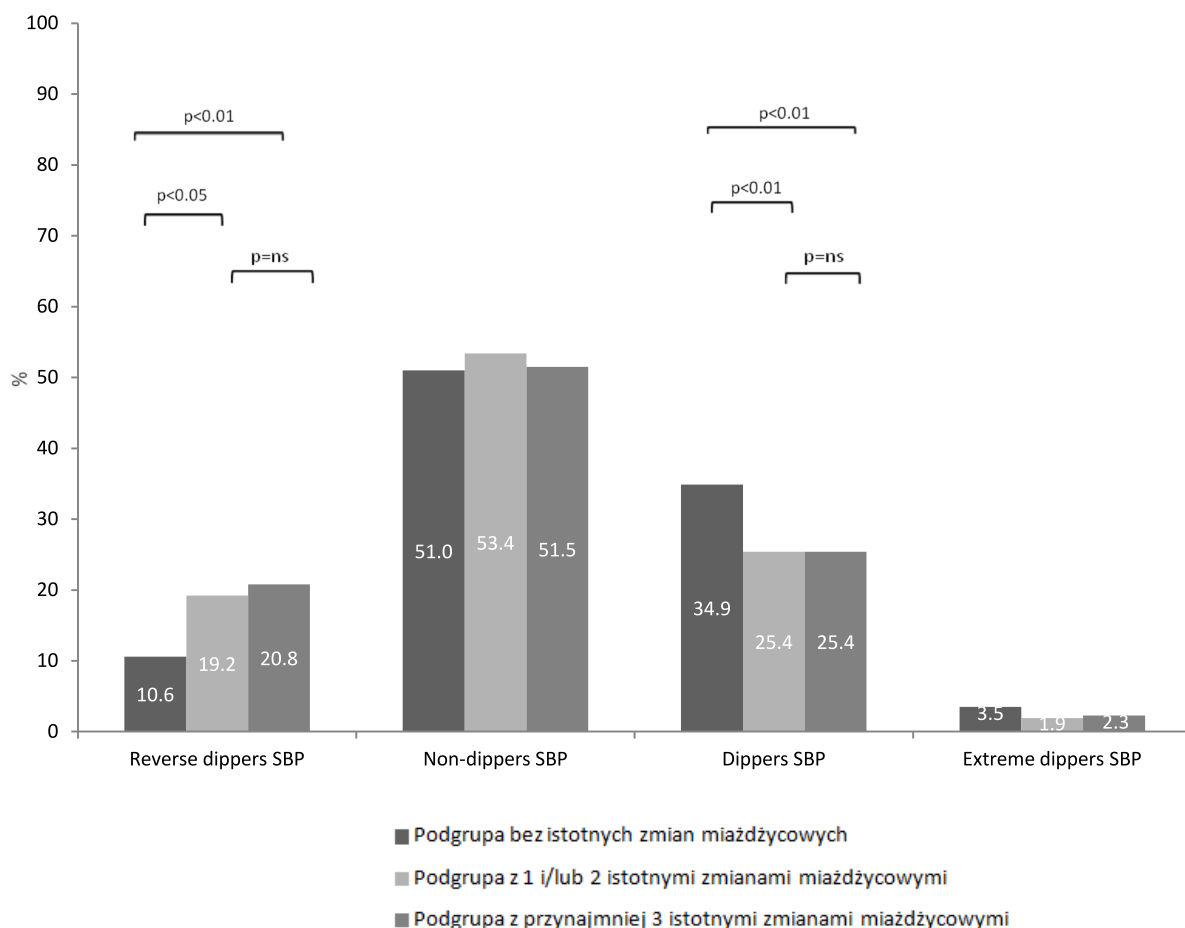
5.2.2.2 Częstość występowania różnych typów profili skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w podgrupach różnego zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych

Oceniając nocny spadek SBP w podgrupach różnego zaawansowania miażdżycy w tętnicach wieńcowych, wyodrębniono pacjentów ze spadkiem średniego nocnego SBP w stosunku do średnich wartości ciśnienia mierzonego w czasie czuwania: $\geq 20\%$ (extreme dipper SBP), 20-10% (dipper SBP), 10-0% (non-dipper SBP) oraz z wyższymi średnimi

wartościami SBP w nocy niż w ciągu dnia (reverse dipper SBP). Rycina 14. przedstawia odsetki poszczególnych profili w badanych podgrupach różnego zaawansowania miażdżycy.

W podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych statystycznie częściej występował profil dippers SBP (34.9% vs. 25.4%, $p<0.01$) oraz odnotowano znamienne mniejszą częstość występowania profilu reverse dippers SBP (10.6% vs. 19.2%, $p<0.05$). Podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych charakteryzowała się statystycznie większą częstością występowania profilu dippers SBP (34.9% vs. 25.4%, $p<0.01$) oraz znamienne mniejszą częstością występowania profilu reverse dippers SBP (10.6% vs. 20.8%, $p<0.01$).

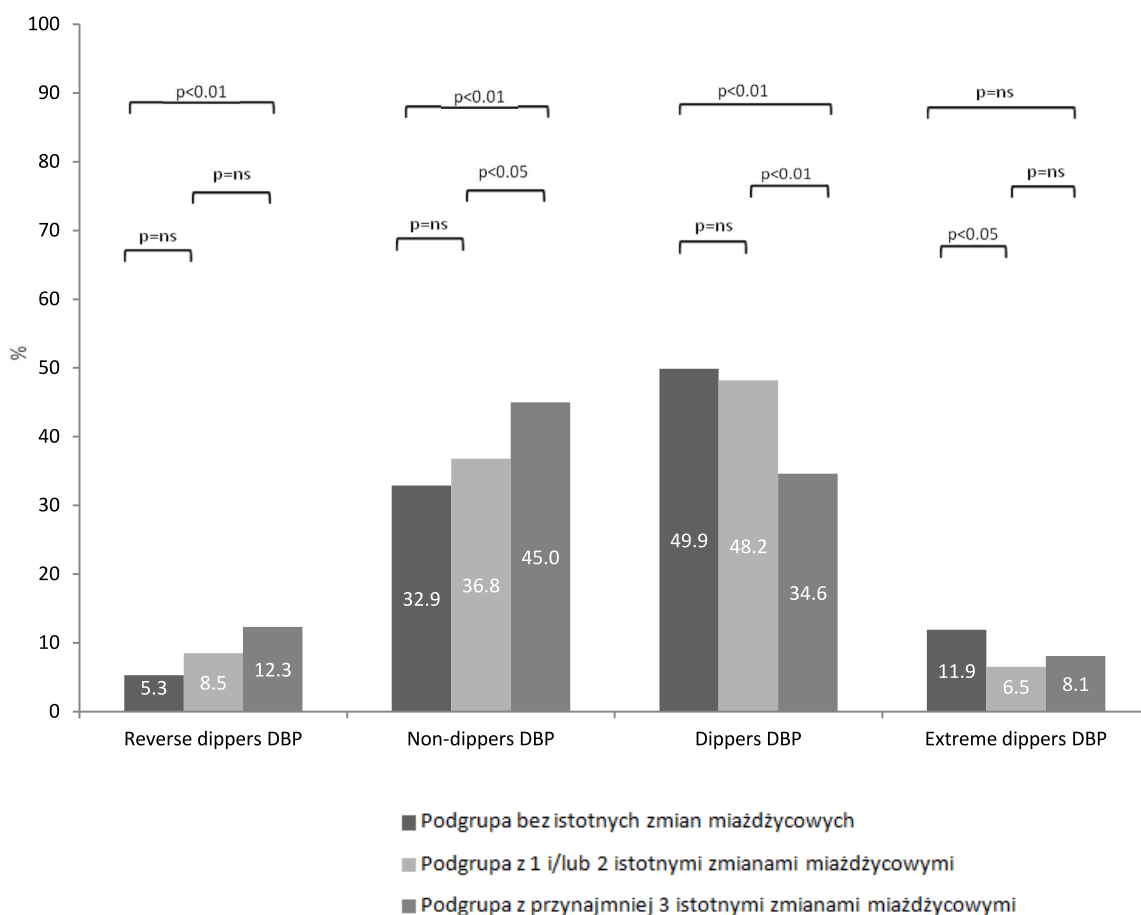
Rycina 14. Częstość występowania profili reverse dipper SBP, dipper SBP, non-dipper SBP oraz extreme dipper SBP w badanych podgrupach różnego zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych.



Biorąc pod uwagę nocny spadek DBP w podgrupach różnego zaawansowania miażdżycy w tętnicach wieńcowych wyodrębniono pacjentów ze spadkiem średniego nocnego DBP w stosunku do średnich wartości ciśnienia mierzonego w czasie czuwania: $\geq 20\%$ (extreme dippers DBP), 20-10% (dippers DBP), 10-0% (non-dippers DBP) oraz z wyższymi średnimi wartościami DBP w nocy niż w ciągu dnia (reverse dippers DBP).

Rycina 15. przedstawia odsetki poszczególnych profili w badanych podgrupach zaawansowania miażdżycy.

Rycina 15. Częstość występowania profili reverse dippers DBP, dippers DBP, non-dippers DBP oraz extreme dippers DBP w badanych podgrupach różnego zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych.



W podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych obserwowano statystycznie mniejszą częstość występowania profilu reverse dippers DBP (5.3% vs. 12.3%, $p<0.01$) oraz non-dippers DBP (32.9% vs. 45.0%, $p<0.01$). Ponadto w podgrupie z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych statystycznie częściej obserwowano profil non-dippers DBP w porównaniu z podgrupą z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami miażdżycowymi (45.0% vs. 36.8%, $p<0.01$). Profil dippers DBP znamienne częściej występował w podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych niż w podgrupie z przynajmniej trzema istotnymi

zmianami miażdżycowymi (49.9% vs. 34.6%, $p < 0.01$). Podobnie, częstsze występowanie tego profilu zaobserwowano w podgrupie z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami miażdżycowymi niż w podgrupie z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi (48.2% vs. 34.6%, $p < 0.01$). Profil extreme dippers DBP występował statystycznie częściej w podgrupie bez istotnych zmian w porównaniu z podgrupą z jedną i/lub dwiema zmianami miażdżycowymi (11.9% vs. 6.5%, $p < 0.05$).

Analizę częstości występowania jednocześnie różnych profili skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w badanych podgrupach różnego zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych prezentuje tabela 10.

Tabela 10. Odsetki poszczególnych profili skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w podgrupach zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych.

Zmienna	Podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych	Podgrupa z 1 i/lub 2 istotnymi zmianami miażdżycowymi	Podgrupa z przynajmniej 3 istotnymi zmianami miażdżycowymi
Reverse dippers SBP/ Reverse dippers DBP	5.1 %	6.8 %	10.4 %*
Non-dippers SBP/ Non-dippers DBP	26.0 %	24.4 %	31.9 % [‡]
Dippers SBP/ Dippers DBP	25.4 %	20.2 %	17.3 %*
Extreme dippers SBP/ Extreme dippers DBP	3.3 %	1.3 %	1.9 %
Reverse dippers SBP/ Non-dippers DBP	5.5 %	12.0 %*	10.4 %*
Reverse dippers SBP/ Dippers DBP	0.0 %	0.3 %	0.0 %
Non-dippers SBP/ Reverse dippers DBP	0.2 %	1.6 % [‡]	1.9 %*
Non-dippers SBP/ Dippers DBP	24.3 %	27.0 %	16.9 %* [‡]
Non-dippers SBP/ Extreme dippers DBP	0.4 %	0.3 %	0.8 %
Dippers SBP/ Non-dippers DBP	1.3 %	0.3 %	2.7 %
Dippers SBP/ Extreme dippers DBP	8.2 %	4.9 %	5.4 %
Extreme dippers SBP/ Dippers DBP	0.2 %	0.6 %	0.4 %

* p<0.02 vs. podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych; † p<0.05 vs. podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych;

‡ p<0.02 vs. podgrupa z 1 i/lub 2 istotnymi zmianami miażdżycowymi.

W podgrupie z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami miażdżycowymi w porównaniu z podgrupą bez istotnych zmian miażdżycowych statystycznie częściej występował profil SBP reverse dipper/ DBP non-dipper (12.0% vs. 5.5%, p<0.02) oraz SBP non-dipper/ DBP reverse dipper (1.6% vs. 0.2%, p<0.05). W podgrupie z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą bez istotnych zmian miażdżycowych obserwowano statystycznie większą częstość występowania profili SBP reverse dipper/ DBP reverse dipper (10.4% vs. 5.1%, p<0.02), SBP reverse dipper/ DBP non-dipper (10.4% vs. 5.5%, p<0.02) oraz SBP non-dipper/ DBP reverse dipper (1.9%

vs. 0.2%, $p<0.02$) Natomiast istotnie mniejszą częstość występowania obserwowano w przypadku profilu SBP dipper/ DBP dipper (17.3% vs. 25.4%, $p<0.02$). Ponadto w podgrupie z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi w porównaniu z podgrupą z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami miażdżycowymi częściej występował profil SBP non-dipper/ DBP non-dipper (31.9% vs. 24.4%, $p<0.02$) oraz jednocześnie stwierdzono w niej mniejszą częstość występowania profilu SBP non-dipper/ DBP dipper (16.9% vs. 27.0%, $p<0.02$).

W tabeli 11 przedstawiono terapię lekami hipotensyjnymi w podgrupach różnego zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych.

Tabela 11. Terapia hipotensyjna w podgrupach zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych

Lek	Podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych	Podgrupa z 1 i/lub 2 istotnymi zmianami miażdżycowymi	Podgrupa z przynajmniej 3 istotnymi zmianami miażdżycowymi
Beta bloker,%, (n)	70.0 (319)	79.2 (244) [†]	81.9 (213) [†]
ACE-I,%, (n)	69.8 (317)	72.7 (224)	72.3 (188)
Bloker kanału wapniowego,%, (n)	26.6 (121)	24.6 (76)	23.1 (60)
Bloker receptora α_1 ,%, (n)	5.7 (26)	4.5 (14)	6.1 (16)
Bloker receptora AT ₁ ,%, (n)	5.2 (24)	5.2 (16)	4.5 (12)
Diuretyk,%, (n)	19.6 (89)	20.1 (62)	21.5 (56)
Inne leki hipotensyjne,%, (n)	1.7 (8)	0.9 (3)	1.1 (3)

ACE-I – inhibitor konwertazy angiotensyny II; diuretyk – obejmuje indapamid, hydrochlorothiazyd, chrothaldon, diuretyk pętlowy, antagonistów aldosteronu; inne: klonidyna, metyldopa, minoksydyl.

[†] $p<0.05$ vs. podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych.

5.2.3 Wartości ciśnienia tętniczego krwi a zaawansowanie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych oceniane w skali punktowej Gensiniego

Na podstawie skali punktowej Gensiniego badaną grupę pacjentów podzielono na cztery kwartyle: I – 0 punktów w skali Gensiniego, II – od 0.5 do 5 punktów, III – od 5.5 do 42 punktów oraz IV kwartył – powyżej 42.5 punkta w skali Gensiniego

Dane dotyczące wartości ciśnienia tętniczego krwi w kwartylach skali punktowej stopnia zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych wg punktacji skali Gensiniego przedstawia tabela 12.

Wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz akcji serca mierzone w gabinecie lekarskim w zależności od stopnia zaawansowania zmian miażdżycowych wg punktacji skali Gensiniego

Analizując wartości ciśnienia tętniczego krwi w kwartylach zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych wg skali Gensiniego, stwierdzono w kwartylu IV w porównaniu z kwartylem I niższe wartości gabinetowego DBP w pomiarze 1 (76.8 ± 12.1 mmHg vs. 79.0 ± 11.1 mmHg, $p < 0.04$). Ponadto w kwartylu IV w porównaniu z kwartylem III stwierdzono niższe wartości SBP w pomiarze 1 (137.6 ± 20.9 mmHg vs. 142.1 ± 23.0 mmHg, $p < 0.03$) oraz w pomiarze 2 (134.6 ± 19.6 mmHg vs. 140.0 ± 21.6 mmHg, $p < 0.03$) jak również niższą wartość średniego gabinetowego SBP (136.1 ± 19.5 mmHg vs. 140.5 ± 21.7 mmHg, $p < 0.03$). W kwartylu III w porównaniu z kwartylem I obserwowano wyższe wartości SBP w pomiarze gabinetowym 1 (142.1 ± 23.0 mmHg vs. 136.6 ± 19.5 mmHg, $p < 0.01$), SBP w pomiarze gabinetowym 2 (140.0 ± 21.6 mmHg vs. 132.8 ± 19.2 , $p < 0.01$),

jak również średniego gabinetowego SBP (140.5 ± 21.7 mmHg vs. 134.7 ± 18.7 mmHg, $p < 0.01$).

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między kwartylami zaawansowania zmian miażdżycowych wg punktacji skali Gensiniego w zakresie gabinetowych pomiarów HR.

Tabela 12. Wartości ciśnienia tętniczego krwi w kwartylach zaawansowania zmian miażdżycowych wg punktacji skali Gensiniego.

Zmienna	I kwartył	II kwartył	III kwartył	IV kwartył
Gabinetowe SBP 1 pomiar, mmHg	136.6±19.5	140.3±19.6	142.1±23.0*	137.6±20.9#
Gabinetowe DBP 1 pomiar, mmHg	79.0±11.1	78.5±11.2	78.2±12.4	76.8±12.1†
Gabinetowe HR 1 pomiar, bpm	72.1±12.7	71.7±12.5	70.7±12.8	70.7±11.5
Gabinetowe SBP 2 pomiar, mmHg	132.8±19.2	136.2±19.6	140.0±21.6*	134.6±19.6#
Gabinetowe DBP 2 pomiar, mmHg	76.7±12.0	79.1±14.1	78.8±11.9	78.4±11.1#
Gabinetowe HR 2 pomiar, bpm	69.5±11.6	69.9±12.6	70.3±11.6	70.7±11.9
Gabinetowe średnie SBP, mmHg	134.7±18.7	138.3±18.9	140.5±21.7*	136.1±19.5#
Gabinetowe średnie DBP, mmHg	78.7±10.7	78.6±11.1	78.6±12.5	76.7±11.5
Gabinetowe średnie HR, bpm	71.4±12.2	71.0±11.9	70.2±12.4	70.1±11.4
Średnie 24 h SBP, mmHg	122.3±13.4	123.8±13.0	125.7±14.5*	123.8±13.8
Średnie 24 h DBP, mmHg	71.1±8.1	71.1±8.4	71.9±8.3	71.7±8.6
Średnie 24 h MAP, mmHg	88.2±8.8	88.7±8.8	89.8±9.1†	89.1±9.2
Średnie 24 h HR, bpm	67.9±9.6	66.7±9.9	66.4±9.2	66.5±9.5
Średnie dzienne SBP, mmHg	125.9±14.2	127.2±13.2	128.5±14.7†	126.3±13.5
Średnie dzienne DBP, mmHg	74.6±8.6	74.4±8.8	74.6±8.7	74.3±8.9
Średnie dzienne MAP, mmHg	91.7±9.4	92.0±9.2	92.6±9.4	91.6±9.3
Średnie dzienne HR, bpm	71.1±10.7	69.7±10.8	69.2±10.0†	69.3±10.6†
Średnie nocne SBP, mmHg	116.1±13.8	118.3±14.3	121.0±16.2*	119.6±16.0*
Średnie nocne DBP, mmHg	65.5±8.4	65.8±9.1	67.3±8.9*	67.3±9.4*
Średnie nocne MAP, mmHg	82.4±9.3	83.3±9.7	85.2±10.3*§	84.7±10.6*
Średnie nocne HR, bpm	62.7±8.9	61.8±9.4	61.9±8.7	61.9±8.7

* p<0.01 vs. kwartył I; † p<0.04 vs. kwartył I; ‡ p<0.01 vs. kwartył II; #p<0.03 vs. kwartył III; § p<0.05 vs. kwartył II.

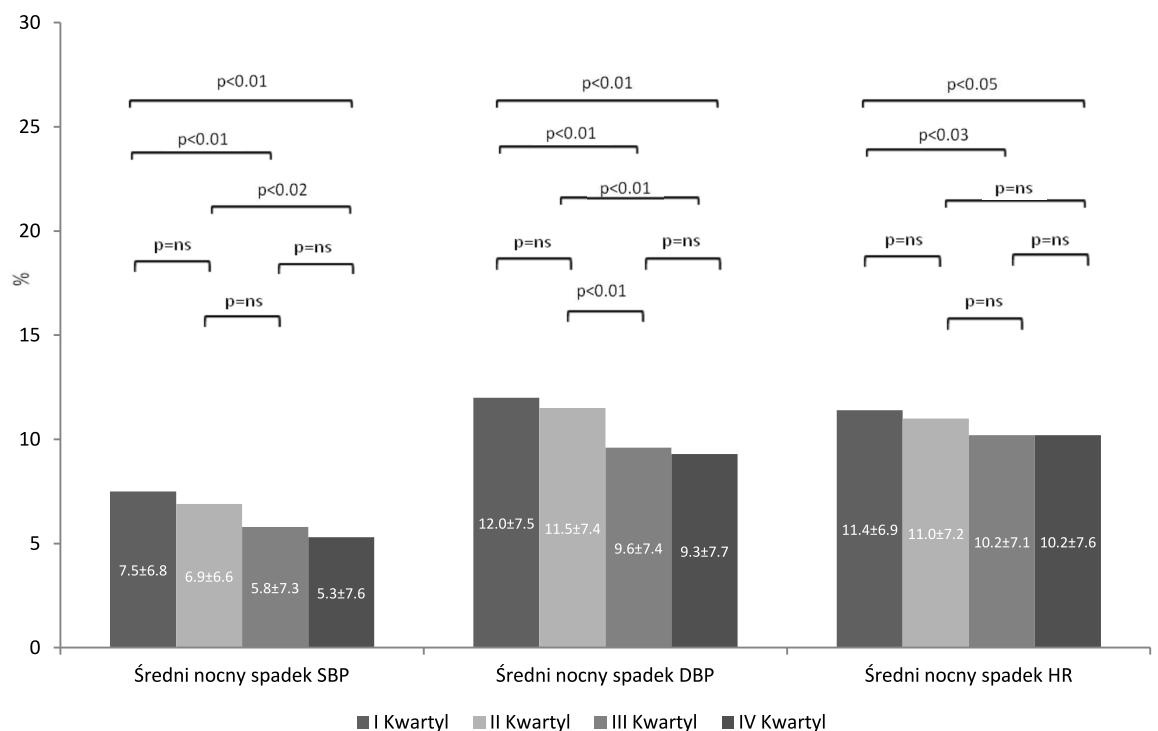
Wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz akcji serca mierzone metodą ABPM w zależności od stopnia zaawansowania zmian miażdżycowych wg punktacji skali Gensiniego

W kwartyle III w porównaniu z kwartylem I obserwowano wyższe wartości średniego 24-godzinnego SBP (125.7 ± 14.5 mmHg vs. 122.3 ± 13.4 mmHg, $p < 0.01$) oraz średniego 24-godzinnego MAP (89.8 ± 9.2 mmHg vs. 88.2 ± 8.8 mmHg, $p < 0.04$), jak również wyższe wartości średniego nocnego SBP (121.0 ± 16.2 mmHg vs. 116.1 ± 13.8 , $p < 0.01$), średniego nocnego DBP (67.3 ± 8.9 mmHg vs. 65.5 ± 8.4 mmHg, $p < 0.01$) oraz średniego nocnego MAP (85.2 ± 10.3 mmHg vs. 82.4 ± 9.3 mmHg, $p < 0.01$). W kwartyle IV w porównaniu z kwartylem I obserwowano wyższe średnie wartości nocne SBP (119.6 ± 16.0 mmHg vs. 116.1 ± 13.8 mmHg, $p < 0.01$), średnie wartości nocne DBP (67.3 ± 9.4 mmHg vs. 65.5 ± 8.4 mmHg, $p < 0.01$) oraz średnie nocne wartości MAP (84.7 ± 10.6 mmHg vs. 82.4 ± 9.3 mmHg, $p < 0.01$). Ponadto w kwartyle II w porównaniu z kwartylem III stwierdzono niższe wartości średniego nocnego MAP (83.3 ± 9.7 mmHg vs. 85.2 ± 10.3 mmHg, $p < 0.05$). W zakresie dziennych pomiarów HR wykazano znamienne wyższe średnie wartości w kwartyle I w porównaniu z kwartylem III (71.1 ± 10.7 bpm vs. 69.2 ± 10.0 bpm, $p < 0.04$) oraz w porównaniu z kwartylem IV (71.1 ± 10.7 bpm vs. 69.3 ± 10.6 bpm, $p < 0.04$).

5.2.4 Dobowy profil ciśnienia tętniczego krwi a zaawansowanie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych oceniane w skali punktowej Gensiniego

Średnie nocne spadki (wyliczone jako 1-[iloraz średniej wartości nocnej do dziennej] wyrażony w %) skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w kwartylach skali Gensiniego przedstawiono na rycinie 16.

Rycina 16. Średnie nocne spadki skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi oraz akcji serca w kwartylach skali Gensiniego.

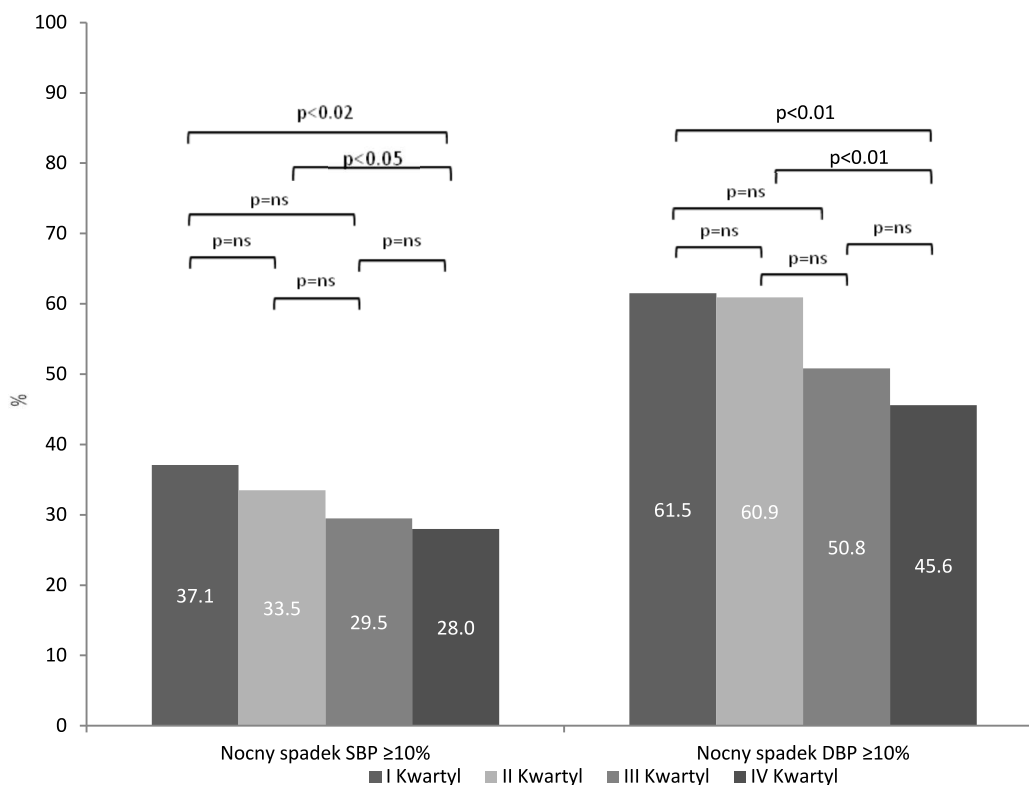


Ocena nocnego spadku skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi potwierdziła znamienne niższy nocny spadek w kwartylu IV w porównaniu z kwartylem I w zakresie SBP (5.3±7.6 mmHg vs. 7.5±6.8 mmHg, $p<0.01$) i DBP (9.3±7.7 mmHg vs. 12.0±7.5 mmHg, $p<0.05$) oraz w kwartylu IV w porównaniu z kwartylem II w zakresie SBP

(5.3 ± 7.6 mmHg vs. 6.9 ± 6.6 mmHg, $p < 0.02$) oraz DBP (9.3 ± 7.7 mmHg vs. 11.5 ± 7.4 mmHg, $p < 0.01$). Ponadto w kwartylu III w porównaniu z kwartylem I obserwowano znamienne niższy spadek nocny SBP (5.8 ± 7.3 mmHg vs. 7.5 ± 6.8 mmHg, $p < 0.01$) oraz DBP (9.6 ± 7.4 mmHg vs. 12.0 ± 7.5 mmHg, $p < 0.01$). W przypadku nocnego spadku ciśnienia rozkurczowego krwi zaobserwowano niższy spadek w kwartylu III w porównaniu z kwartylem II (9.6 ± 7.4 mmHg vs. 11.5 ± 7.3 mmHg, $p < 0.01$). Obserwowano znamienne wyższy nocny spadek HR w kwartylu I w porównaniu z kwartylem III (11.4 ± 6.9 bpm vs. 10.2 ± 7.1 mmHg, $p < 0.03$) oraz w porównaniu z kwartylem IV (11.4 ± 6.9 bpm vs. 10.2 ± 7.6 mmHg, $p < 0.05$).

Oceniając nocny spadek skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, w kwartylach skali Gensiniego wyodrębniono pacjentów z nocnym średnim spadkiem SBP $\geq 10\%$ średniej wartości dziennej SBP oraz z nocnym średnim spadkiem DBP $\geq 10\%$ średniej wartości dziennej SBP (rycina 17).

Rycina 17. Odsetki pacjentów z nocnym średnim spadkiem SBP $\geq 10\%$ średniej wartości dziennej oraz z nocnym średnim spadkiem DBP $\geq 10\%$ średniej wartości dziennej w kwartylach skali Gensiniego.



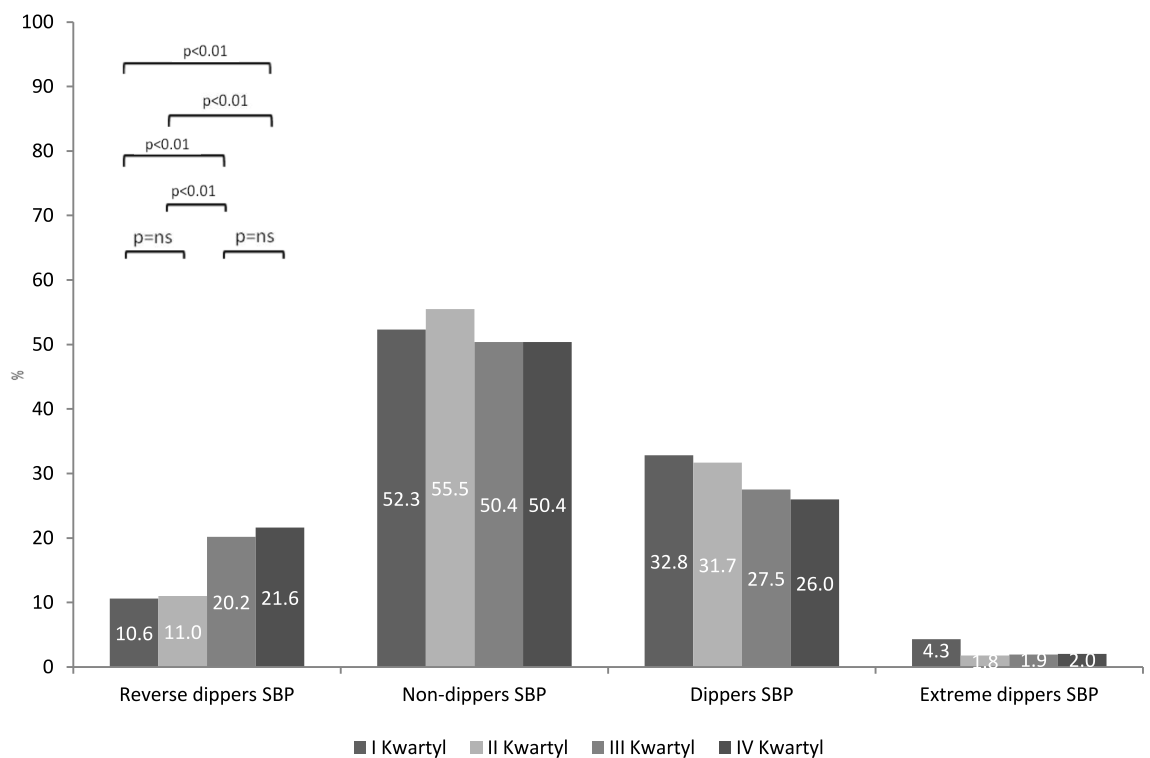
W I kwartylu w porównaniu z kwartylem IV zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych według punktacji skali Gensiniego znamienne częściej występował prawidłowy ($\geq 10\%$) spadek nocnego SBP (37.1% vs. 28.0%, $p < 0.02$) oraz nocnego DBP (61.5% vs. 45.6%, $p < 0.01$). Ponadto w porównaniu z kwartylem I obserwowano statystycznie mniejszy odsetek pacjentów z prawidłowym nocnym spadkiem SBP w kwartylu IV (28.0% vs. 33.5%, $p < 0.05$) oraz mniejszy odsetek pacjentów z prawidłowym nocnym spadkiem DBP w kwartylu III (45.6% vs. 60.9%, $p < 0.01$).

Oceniając nocny spadek skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, w poszczególnych kwartylach zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych wg punktacji skali Gensiniego, wyodrębniono pacjentów ze spadkiem średniego nocnego SBP w stosunku

do średnich wartości ciśnienia mierzonego w czasie czuwania: $\geq 20\%$ (extreme dippers SBP), 20-10% (dippers SBP), 10-0% (non-dippers SBP) oraz z wyższymi średnimi wartościami SBP w czasie snu niż w ciągu dnia (reverse dippers SBP). Odsetki poszczególnych profili w badanych kwartylach zaawansowania miażdżycy przedstawiono na rycinie 18.

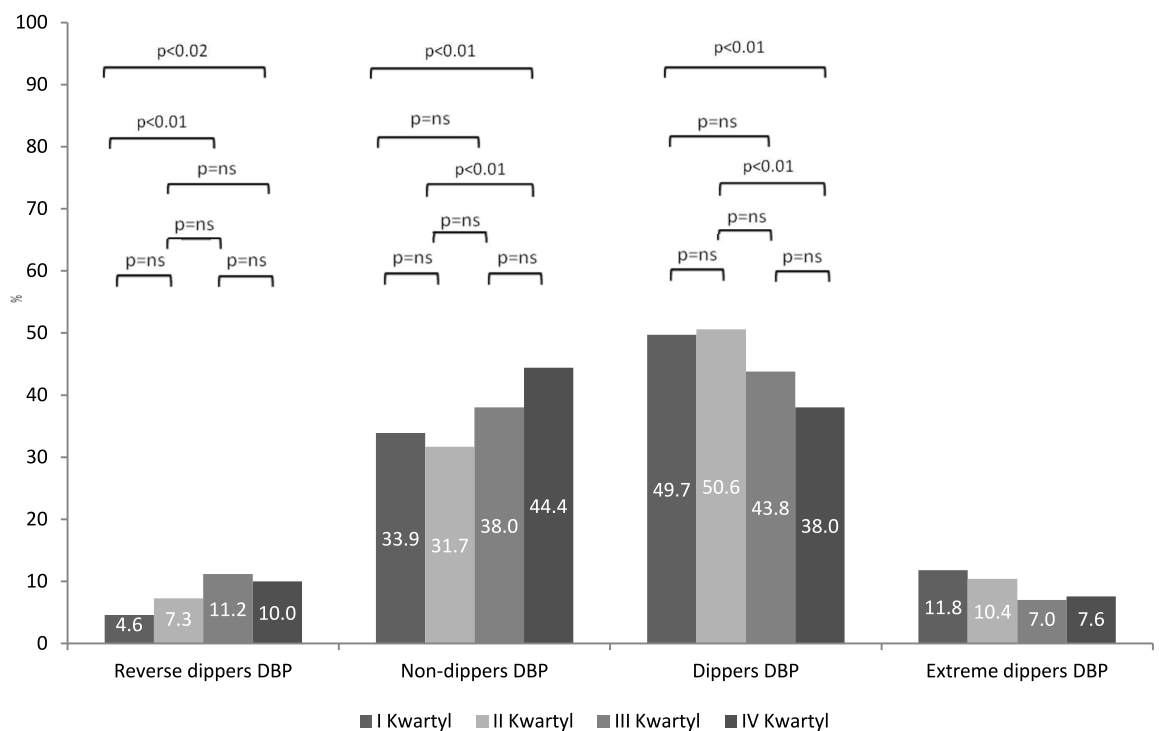
W IV kwartylu zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych wg punktacji skali Gensiniego obserwowano statystycznie większą częstość występowania profilu reverse dipper niż w kwartylu I (21.6% vs. 10.6%, $p<0.01$) oraz w kwartylu II (21.6% vs. 11.0%, $p<0.01$). Podobnie, w kwartylu III znamienne częściej występował profil reverse dipper niż w kwartylu I (20.2% vs. 10.6%, $p<0.01$) i w kwartylu II (20.2% vs. 11.0%, $p<0.01$).

Rycina 18. Częstość występowania profili reverse dipper SBP, dipper SBP, non-dipper SBP oraz extreme dipper SBP w kwartylach zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych wg skali Gensiniego.



Oceniając nocny spadek DBP w kwartylach wg punktacji skali Gensiniego, wyodrębniono pacjentów ze spadkiem średniego nocnego DBP w stosunku do średnich wartości ciśnienia mierzonego w czasie czuwania: $\geq 20\%$ (extreme dippers DBP), 20-10% (dippers DBP), 10-0% (non-dippers DBP) oraz z wyższymi średnimi wartościami DBP w nocy niż w ciągu dnia (reverse dippers DBP). Odsetki poszczególnych profili w badanych kwartylach zaawansowania miażdżycy przedstawiono na rycinie 19.

Rycina 19. Częstość występowania profili reverse dipper DBP, dipper DBP, non-dipper DBP oraz extreme dipper DBP w kwartylach zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych wg skali Gensiniego.



W I kwartylu zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych wg punktacji skali Gensiniego obserwowano statystycznie mniejszą częstość występowania profilu reverse dipper niż w kwartylu III (4.6% vs. 11.2%, $p<0.01$) i w kwartylu IV (4.6% vs. 10.0%, $p<0.02$) oraz większą częstość występowania profilu non-dipper w kwartylu IV niż

w kwartylu I (44.4% vs. 33.9%, $p<0.01$) i w kwartylu II (44.4% vs. 31.7%, $p<0.01$). Obserwowano statystycznie mniejszą częstość występowania profilu dipper w kwartylu IV niż w kwartylu I (38.0% vs. 49.7%, $p<0.01$) i w kwartylu II (38.0% vs. 50.6%, $p<0.01$).

Analizę częstości występowania jednocześnie różnych profili skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w kwartylach zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych wg punktacji skali Gensiniego prezentuje tabela 13.

W kwartylu IV w porównaniu z kwartylem I obserwowano znamienne większą częstość występowania profilu SBP reverse dipper/ DBP reverse dipper (8.8% vs. 4.6%, $p<0.04$) oraz SBP reverse dipper/ DBP non-dipper (12.4% vs. 6.0%, $p<0.01$). W kwartylu III w porównaniu z kwartylem I obserwowano znamienne większą częstość występowania profilu SBP reverse dipper/ DBP reverse dipper (9.3% vs. 4.6%, $p<0.04$) oraz SBP reverse dipper/ DBP non-dipper (10.8% vs. 6.0%, $p<0.04$). Natomiast istotnie mniejszą częstość występowania obserwowano w przypadku profilu SBP non-dipper/ DBP dipper w kwartylu IV niż w kwartylu I (17.6% vs. 25.0%, $p<0.01$) i kwartylu II (17.6% vs. 28.7%, $p<0.01$).

Tabela 13. Odsetki poszczególnych profili skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w kwartylach zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych.

Zmienna	kwartyl I	kwartyl II	kwartyl III	kwartyl IV
Reverse dippers SBP/ Reverse dippers DBP	4.6 %	5.5 %	9.3 % [†]	8.8 % [†]
Non-dippers SBP/ Non-dippers DBP	26.7 %	25.0 %	25.6 %	30.4 %
Dippers SBP/ Dippers DBP	24.4 %	21.9 %	20.2 %	19.6 %
Extreme dippers SBP/ Extreme dippers DBP	4.0 %	1.8 %	1.2 %	1.6 %
Reverse dippers SBP/ Non-dippers DBP	6.0 %	5.5 %	10.8 % [†]	12.4 % [*]
Reverse dippers SBP/ Dippers DBP	0.0 %	0.0 %	0.0 %	0.4 %
Non-dippers SBP/ Reverse dippers DBP	0.0 %	1.8 %	1.9 %	1.2 %
Non-dippers SBP/ Dippers DBP	25.0 %	28.7 %	22.9 %	17.6 % ^{*‡}
Non-dippers SBP/ Extreme dippers DBP	0.6 %	0.0 %	0.0 %	1.2 %
Dippers SBP/ Non-dippers DBP	1.2 %	1.2 %	1.5 %	1.6 %
Dippers SBP/ Extreme dippers DBP	7.2 %	8.5 %	5.8 %	4.8 %
Extreme dippers SBP/ Dippers DBP	0.3 %	0.0 %	0.8 %	0.4 %

SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze.

* p<0.01 vs. kwartyl I; † p<0.04 vs. kwartyl I; ‡ p<0.01 vs. kwartyl II.

W tabeli 14 przedstawiono terapię lekami hipotensyjnymi stosowaną w kwartylach zaawansowania zmian miażdżycowych wg punktacji skali Gensiniego.

Tabela 14. Terapia hipotensyjna w kwartylach zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych wg punktacji skali Gensiniego.

Lek	Kwartyl I	Kwartyl II	Kwartyl III	Kwartyl IV
Beta bloker,%, (n)	71.0 (248)	73.0 (120)	80.0 (207) ^{†#}	80.1 (201) ^{†#}
ACE-I,%, (n)	68.7 (240)	72.6 (119)	70.2 (182)	75.2 (23.6)
Bloker kanału wapniowego,%, (n)	26.9 (94)	23.8 (39)	25.1 (65)	15.6 (59)
Bloker receptora α_1 ,%, (n)	5.7 (20)	6.7 (11)	4.2 (11)	5.6 (14)
Bloker receptora AT ₁ ,%, (n)	5.4 (19)	4.3 (7)	5.0 (13)	5.2 (13)
Diuretyk,%, (n)	18.6 (65)	23.1 (38)	19.7 (51)	21.2 (53)
Inne leki hipotensyjne,%, (n)	1.7 (6)	2.4 (4)	0.7 (2)	0.8 (2)

ACE-I – inhibitor konwertazy angiotensyny II; diuretyk – obejmuje indapamid, hydrochlorotiazyd, chrothalidon, diuretyk pętlowy, antagonistów aldosteronu; inne: klonidyna, metyldopa, minoksydyl.

[†] p<0.05 vs. kwartyl I, [#]p<0.05 vs. kwartyl II.

5.3 Zmienność dobową ciśnienia tętniczego krwi a zaawansowanie miażdżycy tętnic wieńcowych

Oceniając zmienność dobową, dzienną i nocną wartości ciśnienia tętniczego zarejestrowanego w ciągu 24 godzin, wykorzystano analizę odchyłeń standardowych wartości średnich ciśnienia tętniczego krwi. Średnie wartości odchyłeń standardowych dla badanej grupy pacjentów przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15. Średnie wartości odchyłeń standardowych w badanej grupie pacjentów.

Zmienna	Wartość
SD 24 h SBP, mmHg	12.2±3.6
SD 24 h DBP, mmHg	8.9±2.4
SD 24 h HR, bpm	8.1±3.4
SD dzienne SBP, mmHg	10.6±3.6
SD dzienne DBP, mmHg	7.2±2.3
SD dzienne HR, bpm	7.3±3.3
SD nocne SBP, mmHg	8.5±3.8
SD nocne DBP, mmHg	6.6±2.7
SD nocne HR, bpm	3.9±2.7

SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, HR – akcja serca.
Wyniki podano jako średnią z pojedynczym odchyleniem standardowym ($\pm$ SD).

5.3.1 Analiza odchyłeń standardowych wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz akcji serca zarejestrowanych w ciągu 24 godzin a zaawansowanie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych

Średnie 24-godzinne, dzienne i nocne wartości odchyłeń standardowych w podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych oraz w podgrupie z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych przedstawiono w tabeli 16.

Tabela 16. Średnie 24 h, dzienne i nocne wartości odchyłeń standardowych w podgrupach bez oraz z istotnymi zmianami miażdżycowymi tętnic wieńcowych.

Zmienna	Podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych	Podgrupa z istotnymi zmianami miażdżycowymi	p
SD 24 h SBP, mmHg	12.4±3.9	12.1±3.3	ns
SD 24 h DBP, mmHg	9.2±5.5	8.6±2.2	<0.01
SD 24 h HR, bpm	8.5±3.5	7.8±3.3	<0.01
SD dzienne SBP, mmHg	10.4±3.8	10.8±3.4	ns
SD dzienne DBP, mmHg	7.1±2.4	7.2±2.2	ns
SD dzienne HR, bpm	7.5±3.4	7.1±3.3	ns
SD nocne SBP, mmHg	8.2±3.7	8.8±3.8	<0.03
SD nocne DBP, mmHg	6.4±2.6	6.8±2.7	<0.04
SD nocne HR, bpm	4.1±2.8	3.7±2.5	<0.03

SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, SD-odchylenie standardowe, HR – akcja serca. Wyniki podano jako średnią z pojedynczym odchyleniem standardowym (±SD).

W podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą z istotnymi zmianami miażdżycowymi obserwowano wyższe średnie wartości odchyłeń standardowych dla 24 h DBP (9.2±5.5 mmHg vs. 8.6±2.2 mmHg, $p<0.01$) oraz 24 h HR (8.5±3.5 bpm vs. 7.8±3.3 bpm, $p<0.01$). Analiza średnich odchyłeń standardowych wykazała wyższe średnie wartości SD w podgrupie z istotnymi zmianami miażdżycowymi tętnic wieńcowych w porównaniu z podgrupą bez istotnych zmian miażdżycowych dla wartości nocnych SBP (8.8±3.8 mmHg vs. 8.2±3.7 mmHg, $p<0.03$) oraz DBP (6.8±2.7 mmHg vs. 6.4±2.6 mmHg, $p<0.04$).

W podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych

obserwowano wyższą średnią wartość SD 24 HR (8.5 ± 3.5 bpm vs. 7.8 ± 3.3 bpm, $p < 0.01$) oraz wyższą średnią wartość nocną SD HR (4.1 ± 2.8 bpm vs. 3.7 ± 2.5 bpm, $p < 0.03$).

Średnie 24 h, dzienne i nocne wartości odchyłeń standardowych w podgrupach o różnym stopniu zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych przedstawiono w tabeli 17.

Tabela 17. Średnie 24 h, dzienne i nocne wartości odchyłeń standardowych w podgrupach o różnym stopniu zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych.

Zmienna	Podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych	Podgrupa z 1 i/lub 2 istotnymi zmianami miażdżycowymi	Podgrupa z przynajmniej 3 istotnymi zmianami miażdżycowymi
SD 24 h SBP, mmHg	12.4 ± 3.9	12.1 ± 3.3	12.1 ± 3.3
SD 24 h DBP, mmHg	9.2 ± 2.5	$8.7 \pm 2.2^*$	$8.5 \pm 2.3^*$
SD 24 h HR, bpm	8.5 ± 3.5	$7.9 \pm 3.4^*$	$7.6 \pm 3.3^*$
SD dzienne SBP, mmHg	10.4 ± 3.8	10.7 ± 3.5	10.9 ± 3.3
SD dzienne DBP, mmHg	7.1 ± 2.4	7.1 ± 2.2	7.2 ± 2.1
SD dzienne HR, bpm	7.5 ± 3.4	7.4 ± 3.4	$6.9 \pm 3.2^*$
SD nocne SBP, mmHg	8.2 ± 3.7	$8.9 \pm 4.1^\dagger$	8.7 ± 3.4
SD nocne DBP, mmHg	6.4 ± 2.6	$6.9 \pm 2.7^*$	6.6 ± 2.6
SD nocne HR, bpm	4.1 ± 2.8	3.7 ± 2.4	3.7 ± 2.6

SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, HR – akcja serca, SD-odchylenie standardowe. Wyniki podano jako średnią z pojedynczym odchyleniem standardowym ($\pm$ SD).

* $p < 0.01$ vs. podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych; † $p < 0.02$ vs podgrupa bez istotnych zmian miażdżycowych.

Oceniając odchylenie standardowe jako marker zmienności ciśnienia tętniczego krwi, obserwowano wyższe średnie wartości SD dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego w ciągu 24 godzin w podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami miażdżycowymi (9.2 ± 2.5 mmHg vs. 8.7 ± 2.2 mmHg, $p < 0.01$) oraz z podgrupą z przynajmniej trzema zmianami

miażdżycowymi (9.2 ± 2.5 mmHg vs. 8.5 ± 2.3 mmHg, $p < 0.01$). Analiza średnich odchyłeń standardowych wykazała wyższe średnie wartości SD w podgrupie z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami miażdżycowymi tętnic wieńcowych w porównaniu z podgrupą bez istotnych zmian miażdżycowych dla wartości nocnych SBP (8.9 ± 4.1 mmHg vs. 8.2 ± 3.7 mmHg, $p < 0.02$) oraz wartości nocnych DBP (6.9 ± 2.7 mmHg vs. 6.4 ± 2.6 mmHg, $p < 0.01$). W podgrupie bez istotnych hemodynamicznie zmian miażdżycowych w porównaniu z podgrupą z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami miażdżycowymi obserwowano znamienne wyższe średnie wartości SD 24 HR (8.5 ± 3.5 bpm vs. 7.9 ± 3.4 bpm, $p < 0.01$). W podgrupie bez istotnych hemodynamicznie zmian miażdżycowych w porównaniu z podgrupą z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych obserwowano znamienne wyższe średnie wartości SD 24 HR (8.5 ± 3.5 bpm vs. 7.6 ± 3.3 bpm, $p < 0.01$) oraz SD dziennego HR (7.5 ± 3.4 bpm vs. 6.9 ± 3.2 bpm, $p < 0.01$).

Średnie 24 h, dzienne i nocne wartości odchyłeń standardowych w kwartylach zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych wg punktacji skali Gensiniego przedstawiono w tabeli 18.

Tabela 18. Średnie 24 h, dzienne i nocne wartości odchyłeń standardowych w kwartylach wg punktacji skali Gensiniego.

Zmienna	kwartyl I	kwartyl II	kwartyl III	kwartyl IV
SD 24 h SBP, mmHg	12.3±4.0	12.6±3.5	12.2±3.3	11.8±3.2‡
SD 24 h DBP, mmHg	9.2±2.5	9.2±2.4	8.6±2.3*#	8.5±2.2*#
SD 24 h HR, bpm	8.5±3.5	8.4±3.7	7.6±3.2*‡	7.8±3.4*
SD dzienne SBP, mmHg	10.3±3.8	10.9±3.6	11.0±3.4†	10.6±3.4
SD dzienne DBP, mmHg	7.1±2.4	7.2±2.2	7.2±2.2	7.1±2.2
SD dzienne HR, bpm	7.5±3.4	7.7±3.5	7.0±3.2†‡	7.1±3.3
SD nocne SBP, mmHg	8.0±3.7	9.2±3.8*	8.7±3.9*	8.7±3.7†
SD nocne DBP, mmHg	6.3±2.7	7.0±2.6*	6.6±2.8	6.8±2.5†
SD nocne HR, bpm	4.1±2.9	4.0±3.0	3.6±2.1*	3.7±2.5

SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, HR – akcja serca, SD-odchylenie standardowe. Wyniki podano jako średnią z pojedynczym odchyleniem standardowym (±SD).

* p<0.01 vs. kwartyl I; † p<0.03 vs. kwartyl I; ‡ p<0.03 vs. kwartyl II; # p<0.01 vs. kwartyl II.

W kwartylu IV w porównaniu z kwartyłem II obserwowano niższe średnie wartości SD dla 24 h SBP (11.8±3.2 mmHg vs. 12.6±3.5 mmHg, p<0.03) i dla 24 h DBP (8.5±2.2 mmHg vs. 9.2±2.5 mmHg, p<0.01). W kwartylu IV w porównaniu z kwartyłem I obserwowano wyższe średnie wartości nocne SD SBP (8.7±3.7 mmHg vs. 8.0±3.7 mmHg, p<0.03) oraz SD DBP (6.8±2.5 mmHg vs. 6.3±2.7 mmHg, p<0.03). W kwartylu III w porównaniu z kwartyłem I stwierdzono niższe wartości odchylenia standardowego dla 24 h DBP (8.6±2.3 mmHg vs. 9.2±2.5 mmHg, p<0.01) oraz wyższe dla nocnego SD SBP (8.7±3.9 mmHg vs. 8.0±3.7 mmHg, p<0.01).

W zakresie 24 h SD HR obserwowano znamienne wyższą średnią wartość w kwartylu I w porównaniu z kwartyłem III (8.5±3.5 bpm vs. 7.6±3.2 bpm, p<0.01) oraz w porównaniu z kwartyłem IV (8.5±3.5 bpm vs. 7.8±3.4 bpm, p<0.01). W zakresie dziennego SD HR

obserwowano niższą średnią wartość w kwartylu III w porównaniu z kwartylem I (7.0 ± 3.2 bpm vs. 7.5 ± 3.4 bpm, $p < 0.03$) i z kwartylem II (7.0 ± 3.2 bpm vs. 7.7 ± 3.5 bpm, $p < 0.01$). Kwartył III charakteryzował się niższą średnią wartością nocną SD HR w porównaniu z kwartylem I (3.6 ± 2.1 bpm vs. 4.1 ± 2.9 bpm, $p < 0.01$).

5.4 Wpływ niektórych czynników ryzyka sercowo – naczyniowego na wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz zaawansowanie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych

Do oceny wpływu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego na wartości 24 h, dzienne i nocne SBP oraz DBP w podgrupie pacjentów bez istotnych zmian miażdżycowych oraz w podgrupie z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych wykorzystano analizę kowariancji. Tabele 19., 20. oraz 21. przedstawiają wyniki tej analizy dla wartości 24 h, dziennych oraz nocnych SBP oraz DBP.

Tabela 19. Wyniki analizy kowariancji dla wartości 24 h skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi.

Zmienna	24 h SBP, mmHg		24 h DBP, mmHg	
	Współczynnik	p	Współczynnik	p
Miażdżyca tętnic wieńcowych		0.1		0.3
Wiek, lata	0.17	<0.01	-0.29	<0.01
BMI, kg/m ²	0.52	<0.01	0.09	0.24
Cholesterol całkowity, mg/dL	0.02	0.80	-0.03	0.59
Cholesterol HDL, mg/dL	-0.09	0.39	-0.02	0.72
Cholesterol LDL, mg/dL	-0.02	0.87	0.04	0.47
Trójglicerydy, mg/dL	-0.01	0.92	0.01	0.99
Kreatynina, mg/dL	-0.43	0.86	0.97	0.50
R ²	0.05	<0.01	0.12	<0.01

SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, BMI – wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index).
R² – współczynnik determinacji.

Tabela 20. Wyniki analizy kowariancji dla wartości dziennych skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi.

Zmienna	Dzienne SBP, mmHg		Dzienne DBP, mmHg	
	Współczynnik	p	Współczynnik	p
Miażdżyca tętnic wieńcowych		0.40		0.97
Wiek, lata	0.01	0.10	-0.34	<0.01
BMI, kg/m ²	0.55	<0.01	0.11	0.19
Cholesterol całkowity, mg/dL	0.05	0.63	-0.02	0.67
Cholesterol HDL, mg/dL	-0.08	0.46	-0.01	0.89
Cholesterol LDL, mg/dL	-0.03	0.73	0.04	0.52
Trójglicerydy, mg/dL	-0.01	0.82	-0.01	0.94
Kreatynina, mg/dL	-1.29	0.61	0.16	0.91
R ²	0.03	<0.01	0.14	<0.01

SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, BMI – wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index).
R² – współczynnik determinacji.

Tabela 21. Wyniki analizy kowariancji dla wartości nocnych skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi.

Zmienna	Nocne SBP, mmHg		Nocne DBP, mmHg	
	Współczynnik	p	Współczynnik	p
Miażdżyca tętnic wieńcowych		<0.01		<0.03
Wiek, lata	0.03	<0.01	-0.2	<0.01
BMI, kg/m ²	0.46	<0.01	0.06	0.49
Cholesterol całkowity, mg/dL	-0.02	0.83	-0.05	0.44
Cholesterol HDL, mg/dL	-0.11	0.39	-0.04	0.59
Cholesterol LDL, mg/dL	0.03	0.81	0.06	0.37
Trójglicerydy, mg/dL	0.01	0.83	0.01	0.79
Kreatynina, mg/dL	1.33	0.62	2.34	0.14
R ²	0.07	<0.01	0.08	<0.01

SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, BMI – wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index).
R² – współczynnik determinacji.

Analiza kowariancji wykazała, że obecność istotnej miażdżycy tętnic wieńcowych (ocenianej jako zwężenie światła tętnicy wieńcowej $\geq 70\%$) stanowiła istotną zmienną niezależną w odniesieniu do wartości skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia krwi w ciągu nocy. Wykazano istotny związek wieku pacjenta z wartościami rozkurczowego ciśnienia tętniczego mierzonymi w ciągu 24 h, dnia i nocy, natomiast w odniesieniu do wartości skurczowych ciśnienia tętniczego – jedynie w ciągu 24 h, oraz w nocy. BMI okazał się istotnym niezależnym czynnikiem wpływającym na wartości 24 h, dziennego oraz nocnego skurczowego ciśnienia tętniczego krwi.

Do oceny wpływu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego na wartości nocnego spadku SBP oraz DBP w podgrupie pacjentów bez istotnych zmian oraz w podgrupie z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych wykorzystano analizę kowariancji (tabela 22).

Tabela 22. Wyniki analizy kowariancji dla wartości nocnego spadku skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi.

Zmienna	Nocny spadek SBP, %		Nocny spadek DBP, %	
	Współczynnik	p	Współczynnik	p
Miażdżycy tętnic wieńcowych		<0.01		<0.01
Wiek, lata	-0.16	<0.01	-0.13	<0.01
BMI, kg/m ²	0.05	0.42	0.05	0.49
Cholesterol całkowity, mg/dL	0.05	0.34	0.03	0.61
Cholesterol HDL, mg/dL	0.02	0.40	0.04	0.46
Cholesterol LDL, mg/dL	-0.04	0.40	-0.02	0.66
Trójglicerydy, mg/dL	-0.01	0.57	-0.01	0.71
Kreatynina, mg/dL	-1.72	0.17	-3.09	<0.03
R ²	0.09	<0.01	0.08	<0.01

Analiza kowariancji wskazuje, że obecność istotnej miażdżycy tętnic wieńcowych (ocenianej jako zwężenie światła tętnicy wieńcowej $\geq 70\%$) stanowiła istotną zmienną zarówno w odniesieniu do nocnego spadku SBP, jak i DBP. Ponadto, wykazano istotny związek poziomu kreatyniny z nocnym spadkiem DBP.

VI. Dyskusja

6.1 Wprowadzenie

Choroba wieńcowa, której podłożem jest miażdżycza tętnic wieńcowych nadal pozostaje jedną z głównych przyczyn przedwczesnej śmierci w państwach Europy i w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej oraz stanowi jedną z najczęstszych przyczyn niesprawności związanej z uszczerbkiem na zdrowiu. Oczywistym jest fakt, że utrata zdrowia jest związana z cierpieniem pacjenta i jego bliskich. Biorąc pod uwagę częstość występowania choroby niedokrwiennej serca, znaczącymi wydają się także koszty społeczne jej leczenia. Terapia choroby wieńcowej pochłania znaczną część budżetów przeznaczonych na opiekę zdrowotną w krajach średnio- i wysokorozwiniętych. Dlatego identyfikacja pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i wysokim ryzykiem wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo – naczyniowych może mieć szczególne znaczenie w prewencji wtórnej. Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najczęściej występujących, poddających się modyfikacji, czynników ryzyka choroby wieńcowej. Mimo znaczącego postępu w leczeniu nadciśnienia tętniczego, który dokonał się w ostatnich kilkudziesięciu latach, nadal istnieje grupa pacjentów, którzy pomimo prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego krwi rejestrowanych w warunkach gabinetu lekarskiego oraz w czasie pomiarów wykonywanych w domu, wykazują nieprawidłowy rytm dobowy ciśnienia tętniczego związany z zaburzeniami w czasie snu. Jak udowodniły dotychczas przeprowadzone badania, brak fizjologicznego nocnego spadku ciśnienia tętniczego krwi jest związany z wieloma niekorzystnymi zdarzeniami sercowo – naczyniowymi [81-85]. Techniczne możliwości automatycznego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi zarówno w okresie czuwania, jak i snu, pozwalają na precyzyjną

analizę profilu ciśnienia tętniczego krwi w ciągu 24 godzin. Współczesne nieinwazyjne metody diagnostyczne, takie jak całodobowy ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego krwi, dzięki możliwości określania wykładników zaburzeń funkcji układu krążenia, pozwalają na bardziej kompleksowe oszacowanie ryzyka sercowo - naczyniowego. Identyfikacja grupy chorych z dysfunkcją układu krążenia może mieć szczególne znaczenie w realizacji celu leczenia nadciśnienia tętniczego, którym jest nie tylko normalizacja wartości ciśnienia tętniczego, ale przede wszystkim redukcja ryzyka sercowo - naczyniowego. Co więcej, jak wykazano w niniejszej pracy, nieprawidłowy rytm dobowy ciśnienia tętniczego krwi, będący wynikiem braku fizjologicznego spadku ciśnienia tętniczego krwi w nocy (profil non dipper lub reverse dipper) u pacjentów z chorobą wieńcową, jest związany z jej zaawansowaniem ocenianym w angiografii tętnic wieńcowych. Bezspornym jest fakt, że angiograficznie potwierdzone zaawansowanie miażdżycy tętnic wieńcowych jest ściśle związane z ryzykiem wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo – naczyniowych, takich jak ostry zespół wieńcowy czy niewydolność serca.

6.2 Związek między wartościami ciśnienia tętniczego krwi a miażdżycą tętnic wieńcowych

Związek występowania miażdżycy, będącej najczęstszą przyczyną choroby niedokrwiennej serca, z nadciśnieniem tętniczym został potwierdzony wieloma dotychczas przeprowadzonymi badaniami klinicznymi. Ponadto, nadciśnienie tętnicze przyczyniając się do rozwoju dysfunkcji śródbłonna, jest czynnikiem inicjującym rozwój blaszki miażdżycowej [99, 100]. Natomiast istnieje niewiele danych dotyczących związku ocenianej angiograficznie miażdżycy tętnic wieńcowych z profilem dobowym ciśnienia tętniczego krwi.

Wyniki pracy własnej potwierdziły związek miażdżycy tętnic wieńcowych z niektórymi parametrami 24-godzinne go profilu ciśnienia tętniczego krwi. Podgrupa pacjentów z istotnymi hemodynamicznie zmianami w tętnicach wieńcowych (przynajmniej jedna zmiana zwężająca światło tętnicy wieńcowej $\geq 70\%$) charakteryzowała się wyższymi wartościami nocnymi SBP, DBP oraz MAP. Nie zaobserwowałem natomiast takiej różnicy w zakresie średnich wartości ciśnienia tętniczego mierzonego w ciągu dnia oraz w zakresie średnich wartości gabinetowych. W zakresie parametrów 24-godzinnych jedynie średnia wartość skurczowego ciśnienia tętniczego krwi była statystycznie wyższa w podgrupie z istotnymi hemodynamicznie zmianami miażdżycowymi w porównaniu z podgrupą bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych.

Podobne zależności obserwował Mousa i wsp. w przytoczonym we wstępie badaniu. Stwierdził on w grupie 68 mężczyzn z potwierdzoną angiograficznie chorobą wieńcową (przynajmniej jedna zmiana zwężająca światło tętnicy $\geq 70\%$) wyższe nocne średnie wartości skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z grupą 68 mężczyzn bez istotnych hemodynamicznie zmian miażdżycowych. Podobnie jak to miało miejsce w przeprowadzonym przeze mnie badaniu, Mousa nie obserwował istotnych różnic w zakresie dziennych wartości ciśnienia tętniczego krwi [95]. W odróżnieniu od liczebności mężczyzn włączonych do tego badania, wyniki pracy własnej opierają się na znacznie większej grupie zarówno kobiet, jak i mężczyzn.

W badaniu Turnera i wsp., w którym nieinwazyjnie oceniano zwężenie tętnic wieńcowych – metodą tomografii komputerowej (ocena kalcyfikacji tętnic wieńcowych, za istotne zwężenie uznano stenozę $\geq 50\%$ światła tętnicy wieńcowej), w grupie 298 pacjentów z bezobjawową chorobą niedokrwienną serca, stwierdzono wyższe wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi zarówno w czasie aktywności

dziennej, jak i w czasie snu pacjenta [101]. W odróżnieniu od tych danych w przeprowadzonym przeze mnie badaniu nie wykazałem istotnych statystycznie różnic w zakresie średnich wartości ciśnienia tętniczego mierzonego w czasie aktywności dziennej. Fakt ten może być związany z kilkoma różnicami w obrębie badanej grupy oraz metody badawczej. Do badania Turner i wsp. włączyli znacznie młodszą grupę pacjentów (średnia wieku 40 ± 9 lat). Ocena tętnic wieńcowych wykonywana była metodą tomografii komputerowej z oceną kalcyfikacji tętnic wieńcowych (czułość metody 97%, natomiast specyficzność 72% dla wykazania zwężenia światła naczynia o $\geq 50\%$). W odróżnieniu od przeprowadzonych analiz w pracy własnej, Turner i wsp. za istotną uznali zmianę zwężającą światło tętnicy wieńcowej o $\geq 50\%$.

Jak już wspomniałem we wstępie, stwierdzenie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w badaniu angiograficznym znacznie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe chorego. Zaburzona dobową regulacją ciśnienia tętniczego krwi związana z zaburzeniami funkcji śródbłonna, może przyspieszyć rozwój miażdżycy, także w tętnicach wieńcowych, czego konsekwencją jest choroba wieńcowa oraz jej powikłania. Ponadto kilka dotychczas przeprowadzonych badań wykazało związek między brakiem fizjologicznego spadku ciśnienia tętniczego w czasie snu z zaburzeniami funkcji rozkurczowej lewej komory serca [102-104].

Podwyższone nocne wartości ciśnienia tętniczego krwi mogą wynikać z obniżenia jakości snu związanej z wykonywanymi przez aparat pomiarami (inflacja i deflacja mankietu, praca pompki napełniającej mankiety) lub aktywnością nocną związaną z wybudzaniem się ze snu. Jednak badanie przeprowadzone przez Hermida i wsp. w grupie 800 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w którym w czasie ambulatoryjnych pomiarów ciśnienia tętniczego w ciągu 48 godzin jednocześnie wykonywano pomiary aktywności pacjenta aparatem nadgarstkowym Actigraph, wykazało brak istotnych różnic w aktywności

nocnej między grupą pacjentów z podwyższonymi wartościami nocnymi ciśnienia tętniczego oraz grupą z prawidłowymi wartościami nocnymi [105]. Zatem nocna aktywność pacjenta nie jest jedynym czynnikiem związanym z występowaniem braku spodziewanego spadku ciśnienia tętniczego krwi w czasie snu. Wielu badaczy zwraca uwagę na rolę autonomicznego układu nerwowego (zwłaszcza istnienie dysproporcji między aktywnością układu współczulnego i przywspółczulnego) w nieprawidłowej regulacji nocnego ciśnienia tętniczego krwi. Wzrost aktywności układu współczulnego lub spadek aktywności układu przywspółczulnego w godzinach snu może przywrócić nocny spadek wartości ciśnienia tętniczego krwi [106, 107]. Inną, szeroko dyskutowaną przyczyną podwyższonych wartości nocnych ciśnienia tętniczego krwi wydaje się być sódowrażliwość. W tej grupie chorych redukcja spożycia soli kuchennej może spowodować normalizację nocnych wartości ciśnienia tętniczego [108, 109].

Obserwowane przeze mnie wyższe nocne wartości ciśnienia tętniczego krwi w podgrupie pacjentów z istotną miażdżycą w tętnicach wieńcowych mogą być też częściowo związane z leczeniem farmakologicznym nadciśnienia tętniczego w oparciu o pomiary wykonywane w czasie czuwania (w gabinecie lekarskim lub na podstawie pomiarów wykonywanych przez pacjenta w domu). Tylko niewielka część chorych miała wykonany ABPM przed włączeniem do mojego badania. Taki stan rzeczy spowodowany był brakiem dostępności lekarzy do aparatów służących całodobowemu pomiarowi ciśnienia tętniczego. Jak wykazały dotychczas przeprowadzone analizy, podwyższone wartości ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych, nawet przy prawidłowej regulacji ciśnienia tętniczego krwi w czasie czuwania, pozwalają zakwalifikować tą grupę chorych jako pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, a nieleczone podwyższone nocne

wartości ciśnienia tętniczego wiążą się ze złym rokowaniem związanym z powikłaniami narządowymi nadciśnienia tętniczego [88, 110, 111].

Analizując wartości ciśnienia tętniczego krwi w podgrupach zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, stwierdziłem istotnie wyższe wartości nocne skurczowego oraz średniego ciśnienia tętniczego krwi w podgrupie z przynajmniej trzema oraz w podgrupie z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami miażdżycowymi w porównaniu z podgrupą bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Ponadto podgrupa z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi charakteryzowała się wyższymi wartościami nocnymi rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi. W podgrupie z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami miażdżycowymi tętnic wieńcowych stwierdziłem wyższe wartości 24 h skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z podgrupą bez zmian miażdżycowych. Fakt, że pacjenci z zaawansowaną miażdżycą tętnic wieńcowych, w przypadku których ryzyko sercowo-naczyniowe jest już i tak wysokie, wykazują wyższe nocne wartości ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z chorymi bez istotnych zmian miażdżycowych, sprawia że ta grupa chorych powinna być objęta szczególną opieką medyczną. Stąd wniosek, że farmakoterapia nadciśnienia tętniczego powinna być ustalana również na podstawie wartości nocnych ciśnienia tętniczego krwi. Wartym podkreślenia jest też fakt, że podgrupy z 1 i/lub 2 istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych oraz z przynajmniej 3 istotnymi zmianami miażdżycowymi nie różniły się między sobą wartościami średniego gabinetowego, 24 h, dziennego oraz nocnego SBP oraz DBP. Brak istotnych różnic w zakresie tych parametrów ciśnienia tętniczego krwi może być związany z brakiem uwzględnienia w takiej klasyfikacji bardziej precyzyjnej metody oceny zaawansowania miażdżycy (wymiaru naczynia tętniczego oraz jego znaczenia dla funkcjonowania mięśnia sercowego).

W pracy własnej pacjenci zakwalifikowani do III i IV kwartyla wg punktacji skali Gensiniego charakteryzowali się wyższymi wartościami nocnymi skurczowego, rozkurczowego oraz średniego ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z kwartylem I. Ponadto jedynie w kwartylu III obserwowałem wyższe wartości 24-godzinnego skurczowego, 24-godzinnego średniego oraz skurczowego dziennego ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z kwartylem I. Zatem badanie potwierdziło związek parametrów wartości nocnych ciśnienia tętniczego krwi z zaawansowaniem miażdżycy tętnic wieńcowych ocenianej w skali punktowej Gensiniego. Nie ma natomiast jednoznacznych podstaw do stwierdzenia takiej zależności w zakresie wartości 24 h oraz dziennych ciśnienia tętniczego krwi.

Skala punktowa Gensiniego, choć posiadająca kilka mankamentów (m.in. brak oceny morfologicznej blaszki miażdżycowej), dzięki uwzględnieniu zarówno zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych (stopień zwężenia światła naczynia), jak i jakości zwężonego naczynia (segmentu tętnicy wieńcowej), wydaje się dokładniejszą od oceny ilościowej zmian miażdżycowych (choroba jedno-, dwu- lub trójnaczyniowa) w tętnicach wieńcowych w szacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta ze stabilną chorobą wieńcową [112].

6.3 Profil dobowy średnich godzinowych wartości ciśnienia tętniczego krwi

Dane z dotychczas przeprowadzonych badań potwierdziły wpływ wielu czynników egzo- i endogennych na rozkład wartości ciśnienia tętniczego krwi w ciągu 24 godzin. Do czynników zewnętrznych mających największy wpływ na wartości ciśnienia tętniczego krwi w ciągu doby należą: temperatura i wilgotność środowiska zewnętrznego, aktywność fizyczna, stan emocjonalny, spożycie kofeiny i alkoholu, jakość posiłków, rytm snu i czuwania [113-120]. Najistotniejszym czynnikiem endogennym jest natomiast aktywność

autonomicznego układu nerwowego, a zwłaszcza dysproporcja między aktywnością współczulną i przywspółczulną w czasie czuwania i snu. Jak udowodniono, podczas aktywności dziennej dominuje wzmożone napięcie układu współczulnego, natomiast w nocy układu przywspółczulnego [6, 121-124]. Do innych czynników endogennych regulujących ciśnienie tętnicze krwi zalicza się: aktywność krążących amin katecholowych, głównie adrenaliny i noradrenaliny, aktywność reninową osocza i związane z nią stężenia angiotensyny I i II, aldosteronu oraz wielu czynników wpływających na układ krzepnięcia i fibrynolizy [125-129]. Zatem rytm dobowy ciśnienia tętniczego jest swoistą funkcją wypadkową wpływu czynników egzo- i endogennych, których rozdzielenie wydaje się rzeczą niemożliwą. Zależność między wieloma z tych czynników a rytmem dobowym ciśnienia tętniczego obserwowano zarówno u osób normotensyjnych, jak i pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym [125].

Analizując pomiary ciśnienia tętniczego krwi zarejestrowane w ciągu 24 godzin, podjąłem próbę oceny zależności między średnimi godzinowymi wartościami ciśnienia tętniczego a miażdżycą tętnic wieńcowych. W podgrupie pacjentów bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych stwierdziłem statystycznie niższe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w godzinach od 22:00 do 8:00 oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w godzinach od 0:00 do 6:00 w porównaniu z podgrupą z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych. Po wyodrębnieniu podgrupy z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych, stwierdziłem u tych chorych wyższe godzinowe wartości skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego od 0:00 do 8:00 w porównaniu z podgrupą bez istotnych zmian miażdżycowych. Co więcej, w podgrupie z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi wykazałem statystycznie wyższe godzinowe wartości rozkurczowego

ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z podgrupą z jedną i/lub dwiema zmianami miażdżycowymi w godzinach od 1:00 do 5:00.

Wyniki pracy własnej dostarczają istotnych informacji dotyczących regulacji ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych u pacjentów z chorobą wieńcową. Jak wykazałem, w godzinach snu, chorzy z zaawansowaną chorobą wieńcową charakteryzują się wyższymi wartościami skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z chorymi bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Co więcej, najbardziej zaawansowana angiograficznie postać miażdżycy tętnic wieńcowych jest związana z wyższymi wartościami ciśnienia rozkurczowego w nocy w porównaniu z postacią mniej zaawansowaną. Mając na uwadze wysokie ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie chorych z najbardziej zaawansowaną miażdżycą tętnic wieńcowych, nieprawidłowa regulacja ciśnienia tętniczego w nocy może dodatkowo przyczynić się do zwiększenia tego ryzyka. Z tego powodu ABPM wydaje się istotnym elementem w ocenie ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych ale także może stanowić istotne narzędzie diagnostyczne w prewencji wtórnej i trzeciorzędowej w tej grupie pacjentów.

6.4 Różnica dziennie-nocna ciśnienia tętniczego krwi a miażdżycy tętnic wieńcowych (dipping effect)

Ocena dobowego profilu ciśnienia tętniczego krwi stanowi istotny element w oszacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Na podstawie wartości procentowej nocnego spadku ciśnienia tętniczego (ang. diurnal/nocturnal BP ratio), można dokonać arbitralnego podziału populacji, używając anglosaskiej nomenklatury na: extreme dippers – nadmierny nocny spadek ciśnienia

tętniczego krwi (diurnal/nocturnal BP ratio $\geq 20\%$), dippers – prawidłowy nocny spadek ciśnienia tętniczego krwi (diurnal/nocturnal BP ratio 10%-20%), non-dippers – brak nocnego spadku ciśnienia tętniczego krwi (diurnal/nocturnal BP ratio 0%-10%) oraz reverse dippers – odwrócony nocny spadek ciśnienia tętniczego krwi (diurnal/nocturnal BP ratio $< 0\%$). Warty zaznaczenia jest fakt, że wg niektórych badaczy owa nomenklatura powinna dotyczyć zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi.

W pracy własnej w podgrupie z potwierdzoną angiograficznie istotną miażdżycą tętnic wieńcowych statystycznie częściej występował profil non-dipper DBP. W tej podgrupie stwierdzono statystycznie mniejszą częstość występowania profilu dipper SBP oraz dipper DBP w porównaniu z podgrupą bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Po określeniu nocnego spadku SBP i DBP jednocześnie u każdego pacjenta wykazano, że w podgrupie bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych znamienne częściej występuje profil SBP dipper/ DBP dipper.

Analizując profile ciśnienia tętniczego krwi w podgrupach różnego zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, stwierdziłem istotnie mniejszą częstość jednoczesnego występowania profilu dippers SBP i DBP w podgrupie z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą bez istotnych zmian. Choć istniała tendencja do częstszego występowania tego profilu w podgrupie z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą z przynajmniej trzema istotnymi zmianami, to odsetki nie różniły się istotnie statystycznie.

Jak potwierdziły niektóre badania, częściowo za brak prawidłowej regulacji wartości ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych oraz występowanie profilu non-dipper może odpowiadać farmakoterapia związana ze zwyczajowym stosowaniem leków hipotensyjnych

w godzinach porannych, których dawki ustalane są przez lekarzy na podstawie pomiarów gabinetowych ciśnienia tętniczego krwi [110, 130]. Jakkolwiek analiza hiszpańskiego rejestru pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz wykonanym ABPM obejmującego powyżej 30 000 chorych wykazała, że grupy non-dippers i dippers nie różnią się między sobą pod względem częstości przyjmowania leków hipotensyjnych w godzinach wieczornych [131].

Jak wykazały dotychczas przeprowadzone badania, niekorzystny dobowy profil ciśnienia tętniczego krwi stanowi dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. Istnieje najwięcej dowodów na związek profilu non-dipper z podwyższonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Włoskie badanie o akronimie PIUMA, przeprowadzone w grupie 1187 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, potwierdziło w trwającej średnio 3.2 lata obserwacji prawie 3-krotnie większe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie non-dippers w porównaniu z grupą dippers [132]. W badaniu Syst-Eur donoszono o większej częstości występowania udarów mózgu oraz zawałów mięśnia sercowego w grupie non-dippers w porównaniu z grupą dippers [110, 133]. Ingelsson w przeprowadzonym badaniu stwierdził istotnie większą częstość występowania niewydolności serca u starszych osób z profilem non-dippers [134]. Istnieją też dowody na związek profilu non-dippers z przerostem mięśnia lewej komory serca, czy mikroalbuminurią [47, 135, 136]. Natomiast w raporcie JNC-VII profil dipper określono jako profil, z którym, w odróżnieniu od innych profili ciśnienia tętniczego krwi, nie jest związane podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe [137]. Zatem biorąc pod uwagę wyniki własnych badań pacjenci z zaawansowaną miażdżycą tętnic wieńcowych stanowią grupę o podwyższonym ryzyku niekorzystnych zdarzeń również z uwagi na zmniejszoną częstość występowania profilu dippers u tych chorych. Praca własna ma charakter retrospektywny. Stąd trudno jednoznacznie ocenić, czy typ profilu ciśnienia tętniczego krwi wpływa na rokowanie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.

Prowadzone obecnie badanie prospektywne dotyczące analizowanej przeze mnie grupy chorych być może przyczyni się do precyzyjnej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z typem dobowego profilu ciśnienia tętniczego.

Analizując wyniki pracy własnej, stwierdziłem częstsze występowanie profilu reverse dipper SBP i DBP w podgrupie pacjentów z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą bez istotnych zmian. Co więcej po określeniu jednocześnie nocnego spadku SBP i DBP u każdego pacjenta okazało się, że podgrupa z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych charakteryzuje się większą częstością jednoczesnego występowania profilu reverse dipper SBP/reverse dipper DBP w porównaniu z podgrupą bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Tendencja związana ze wzrastającą częstością występowania profilu reverse dipper w zależności od zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych (podgrupa bez istotnych zmian, z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami oraz z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi) została zachowana zarówno w odniesieniu do SBP, jak i DBP. Jednak istotne statystycznie różnice stwierdzono tylko w występowaniu profilu reverse dipper między podgrupą bez istotnych zmian oraz z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami i przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi w zakresie SBP. Natomiast w zakresie DBP stwierdzono znamiennej różnicę występowania profilu reverse dipper jedynie między podgrupą bez istotnych zmian i podgrupą z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych. Po jednoczesnym określeniu profilu reverse dipper SBP/ reverse dipper DBP stwierdziłem jego statystycznie częstsze występowanie w podgrupie z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi w porównaniu z podgrupą bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych.

Analizując profil reverse dipper SBP w kwartylach wg punktacji skali Gensiniego, stwierdziłem częstsze jego występowanie w III oraz IV kwartylu w porównaniu z kwartylem I i II. Natomiast profil reverse dipper DBP również istotnie częściej występował w kwartylu III i IV w porównaniu z kwartylem I. Podobnie analiza występowania profilu reverse dipper SBP/reverse dipper DBP wykazała większy odsetek pacjentów w kwartylu III i IV w porównaniu z kwartylem I i II.

Jak wykazały dotychczas przeprowadzone badania, profil reverse dippers wiązał się z częstszym występowaniem powikłań narządowych pierwotnego nadciśnienia tętniczego takich jak: udary mózgu, niewydolność nerek i mikroalbuminuria [93, 138, 139]. We wspomnianym już badaniu Ohasama profil reverse dipper był związany ze zwiększoną śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych [140]. Kilka badań z udziałem pacjentów z rozpoznaną cukrzycą potwierdziło większą śmiertelność w grupie chorych o profilu reverse dipper [141, 142]. Zatem nie tylko brak prawidłowego spadku ciśnienia tętniczego, ale przede wszystkim wyższe wartości w godzinach nocnych w porównaniu z okresem aktywności dziennej charakteryzują grupę pacjentów z zaawansowaną miażdżycą tętnic wieńcowych. W kontekście przeprowadzonych dotychczas badań prospektywnych właśnie ci chorzy wydają się być grupą podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego wymagającą szybkiej interwencji farmakologicznej.

Analizując wyniki badania, wykazałem częstsze występowanie nadmiernego spadku rozkurczowego nocnego ciśnienia tętniczego (profil extreme dipper) w podgrupie bez istotnych zmian w porównaniu z podgrupą z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych. Oceniając różny stopień zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych, wykazałem większą częstość występowania profilu extreme dipper w podgrupie bez istotnych zmian w porównaniu z podgrupą z jedną i/lub dwiema istotnymi

zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych. W kwartylach zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych wg punktacji skali Gensiniego nie wykazałem istotnych statystycznie różnic w częstości występowania tego profilu, choć istniała tendencja do częstszego występowania w kwartylu I w porównaniu z innymi kwartylami.

W pracy własnej, profil extreme dippers charakteryzował się najmniejszą częstością występowania w każdej z podgrup zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych. Również w większości przeprowadzonych dotychczas badań, chorzy z tym profilem stanowili najmniejszy odsetek pacjentów. Niektórzy autorzy donoszą o większej częstości występowania epizodów niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza u osób starszych charakteryzujących się profilem extreme dipper [138]. Pierdomenico wskazywał na większą częstość występowania epizodów niedokrwienych mięśnia sercowego u chorych z profilem non-dipper w porównaniu z profilem extreme dipper i dipper. Co więcej, zastosowanie leku przeciwdławicowego (beta bloker, nitrat czy bloker kanału wapniowego) w grupie extreme dippers związane było ze zwiększoną częstością epizodów niedokrwienia mięśnia sercowego w tej grupie chorych [143]. Muller wykazał natomiast, że obniżenie nocnego ciśnienia rozkurczowego poniżej 70 mmHg (co ma miejsce najczęściej w grupie extreme dippers) wiąże się ze wzrostem częstości i czasu trwania epizodów niedokrwienych mięśnia sercowego [144]. To zjawisko związane jest z istnieniem tzw. krzywej J, a ściślej z istnieniem punktu przegięcia krzywej odpowiadającemu wartości ciśnienia rozkurczowego krwi, poniżej której wzrasta ryzyko niedokrwienia mięśnia sercowego. Patofizjologiczne założenia mechanizmu krzywej J wskazują na możliwość powstania deficytu tlenowego i niedokrwienia mięśnia sercowego w wyniku nadmiernego obniżenia rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi przekraczającego możliwości autoregulacji krążenia wieńcowego [145]. Zatem profil extreme dipper, choć najrzadziej występujący, może stanowić wskazanie

do modyfikacji terapii hipotensyjnej polegającej bądź na redukcji dawki leków, przede wszystkim u osób starszych zwłaszcza po przebytych epizodach niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego bądź może stanowić wskazanie do modyfikacji terapii lekami przeciwdławicowymi (zwłaszcza u chorych z niedokrwieniem mięśnia sercowego wywołanym miażdżycą tętnic wieńcowych) polegającej na unikaniu ich przyjmowania w godzinach wieczornych. Należy zatem zapobiegać przekroczeniu dolnej granicy dostatecznego mózgowego przepływu krwi i perfuzji wieńcowej w nocy, szczególnie u starszych pacjentów oraz u osób z jawną chorobą wieńcową.

6.5 Dobowa zmienność ciśnienia tętniczego krwi a miażdżycza tętnic wieńcowych

Odchylenie standardowe będące najprostszą statystyczną miarą zmienności wykorzystywane było w wielu badaniach klinicznych, w których przeprowadzano ABPM. W wielokrotnie przytaczanym już w mojej pracy japońskim badaniu Ohasama, jedynie odchylenia standardowe szacowane oddzielnie dla wartości dziennych i nocnych SBP i DBP okazały się niezależnymi predyktorami zgonów z powodów sercowo-naczyniowych. Jak przyznają autorzy badania, średnie wartości dziennego i nocnego SD wzrastały wraz ze wzrostem wartości ciśnienia tętniczego oraz z wiekiem chorych [146]. Natomiast, jak wykazali ci sami autorzy, odchylenia standardowe szacowane na podstawie wartości 24 h ciśnienia tętniczego nie były dobrą miarą zmienności krótkoterminowej ciśnienia tętniczego krwi [147]. Zatem wyniki dotychczasowych badań sugerują, że nadmierna zmienność ciśnienia tętniczego w okresie snu i aktywności dziennej jest czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Najprostszą metodą szacowania tej zmienności jest wyliczenie odchylenia standardowego wszystkich wartości zarejestrowanych w czasie dnia i nocy.

W pracy własnej, analizując średnie wartości odchylenia standardowego skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi stwierdziłem, że podgrupa chorych z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych, charakteryzuje się znamienne niższymi średnimi wartościami SD dla wartości 24-godzinne skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz istotnie wyższymi średnimi wartościami SD dla nocnych wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Biorąc pod uwagę zaawansowanie miażdżycy tętnic wieńcowych w porównaniu z podgrupą bez istotnych zmian miażdżycowych, chorzy z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami miażdżycowymi charakteryzowali się niższymi średnimi wartościami 24-godzinnymi SD dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz wyższymi średnimi wartościami nocnymi SD dla skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Analiza zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych w kwartylach punktacji skali Gensiniego, potwierdziła wyższe średnie wartości 24-godzinne SD dla skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz niższe średnie wartości nocne SD dla skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w kwartyle I w porównaniu z kwartylem IV. Wyższe średnie wartości 24-godzinne SD świadczące o większej zmienności w podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą z istotną miażdżycą tętnic wieńcowych mogą być wynikiem zaobserwowanego większego spadku dziennie-nocnego ciśnienia tętniczego krwi w tej grupie.

W kontekście danych z Ohasama wyniki mojego badania wskazują, że pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową, wykazując większą zmienność wartości ciśnienia tętniczego krwi szczególnie w nocy, są grupą o podwyższonym ryzyku zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych z powodu zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Toczące się badanie prospektywne być może wyjaśni czy obserwowana zmienność wartości

nocnych SBP i DBP oceniana za pomocą SD może zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.

6.6 Wpływ niektórych klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego na wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz zaawansowanie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych

Uwzględniając wpływ niektórych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, wykazałem, że obecność istotnej miażdżycy w tętnicach wieńcowych stanowiła zmienną niezależną jedynie w odniesieniu do średnich wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w czasie snu, jak również w odniesieniu do wartości bezwzględnej ich nocnego spadku. Wieloczynnikowa analiza kowariancji nie ujawniła znamiennego związku miażdżycy tętnic wieńcowych z 24 h oraz dziennymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi, po uwzględnieniu niektórych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego jak: wiek, BMI, profil lipidowy czy kreatynina.

Jak wykazało niedawno opublikowane badanie przeprowadzone przez Hermida i wsp. w grupie ponad trzech tysięcy chorych obciążonych cukrzycą, średnia nocna wartość ciśnienia tętniczego krwi (niezależnie od średniej wartości dziennej oraz wartości ciśnienia tętniczego mierzonego w gabinecie lekarskim, jak również innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego) była niezależnym predyktorem wystąpienia niekorzystnego zdarzenia sercowo-naczyniowego [148]. Portugalskie badanie przeprowadzone w grupie 1200 pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego również potwierdziło wyższość średnich wartości nocnych nad dziennymi w predykcji niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Co więcej, według badaczy szczególną wartość w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego mają

pierwsze cztery godziny snu [149]. Podobnie wyniki mojego badania potwierdzają, że maksymalna różnica wartości w zakresie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi między podgrupą pacjentów bez istotnych zmian miażdżycowych oraz podgrupą z istotną hemodynamicznie miażdżycą tętnic wieńcowych występuje w pierwszej połowie okresu snu (godzina 1:00). Brak jest natomiast opublikowanych badań dotyczących związku wartości nocnych ciśnienia tętniczego z zaawansowaniem angiograficznie potwierdzonej miażdżycy tętnic wieńcowych. Przeprowadzone przeze mnie analizy wykazały związek nie tylko średnich wartości nocnych, ale także nocnego spadku ciśnienia tętniczego krwi z obecnością istotnej miażdżycy tętnic wieńcowych. Mimo, iż wykonane przeze mnie badanie jest badaniem przekrojowym, to na podstawie przeprowadzonych analiz przez innych badaczy oraz wyników mojej pracy wydaje się, że wykonanie ABPM może stanowić szczególnie ważną metodę diagnostyczną u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, przede wszystkim ze względu na możliwość rejestracji wartości ciśnienia tętniczego krwi w czasie snu.

VII. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonych analiz 24 h pomiaru ciśnienia tętniczego krwi w grupie pacjentów z chorobą niedokrwioną serca po elektywnie wykonanej koronarografii stwierdziłem, że:

1. Pacjenci z potwierdzoną angiograficznie istotną hemodynamicznie miażdżycą tętnic wieńcowych (zwężenie światła przynajmniej jednej tętnicy wieńcowej o przynajmniej 70%), w porównaniu z chorymi bez istotnych zmian miażdżycowych, charakteryzują się wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi w godzinach nocnych przy braku takich różnic w godzinach aktywności dziennej.
2. Po uwzględnieniu klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, spośród parametrów ciśnienia tętniczego krwi, jedynie wartości nocne są związane z występowaniem istotnej miażdżycy tętnic wieńcowych.
3. Chorzy z istotną miażdżycą tętnic wieńcowych charakteryzują się mniejszym nocnym spadkiem szczególnie rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z pacjentami bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych.
4. W grupie chorych z istotnymi zmianami miażdżycowymi częściej występuje profil reverse dippers oraz rzadziej profil dippers w porównaniu z pacjentami bez istotnych zmian miażdżycowych.
5. Chorzy z istotną miażdżycą tętnic wieńcowych charakteryzują się większą zmiennością nocną ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z pacjentami bez miażdżycy tętnic wieńcowych.

VIII. Streszczenie

Choroba niedokrwienna serca jest zespołem objawów związanych z dysproporcją między podażą a zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen oraz związki energetyczne. Najczęstszą przyczyną choroby niedokrwiennej serca jest miażdżyca tętnic wieńcowych, a nadciśnienie tętnicze jest jednym z wielu czynników sprzyjających rozwojowi blaszek miażdżycowych. Mimo dużego postępu w leczeniu niefarmakologicznym oraz w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego, nadal istnieje grupa pacjentów z nieprawidłowo regulowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z nieprawidłową regulacją wartości ciśnienia tętniczego zwłaszcza u pacjentów z chorobą wieńcową może przyczynić się do poprawy rokowania w jej przebiegu. Metodą pomiaru ciśnienia tętniczego krwi, która wnosi wiele cennych informacji jest całodobowy automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego krwi (ABPM).

Celem przeprowadzonych badań była próba oceny związku między dobowym profilem ciśnienia tętniczego krwi mierzonego metodą ABPM a rozległością miażdżycy tętnic wieńcowych potwierdzoną w badaniu angiograficznym u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.

Badaniem objęto grupę 1908 pacjentów hospitalizowanych w okresie od sierpnia 2003 r. do sierpnia 2006 r. w I Klinice Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku w celu wykonania planowej koronarografii. Na podstawie kryteriów włączenia oraz wykluczenia z badania wyselekcjonowano grupę 1345 pacjentów. Ze względu na wskazania do wykonania jednoczasowej angioplastyki tętnic wieńcowych ostatecznie badaniami objęto grupę 1022 pacjentów.

Angiografie tętnic wieńcowych wykonywano w latach 2003-2006 w Pracowni Kardiologii Inwazyjnej AMG. W ocenie zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach

wieńcowych wykorzystano ocenę ilościową istotnych hemodynamicznie zmian (za istotną zmianę uznano taką, która zwężała światło tętnicy wieńcowej o przynajmniej 70%) oraz ocenę w skali punktowej Gensiniego. Po angiografii tętnic wieńcowych przeprowadzono wizytę ambulatoryjną pacjenta, w czasie której wykonano tradycyjny oraz 24 godzinny automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego krwi.

Na podstawie analiz przeprowadzonych w grupie 1022 pacjentów, stwierdzono wyższe średnie wartości nocne ciśnienia tętniczego krwi w podgrupie z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych w porównaniu z podgrupą bez zmian w zakresie średniego skurczowego ciśnienia tętniczego - SBP (120.3 ± 15.9 mmHg vs. 116.4 ± 14.0 mmHg, $p < 0.001$), średniego rozkurczowego ciśnienia tętniczego - DBP (67.1 ± 9.3 mmHg vs. 65.6 ± 8.5 mmHg, $p < 0.001$) oraz średniej wartości średniego ciśnienia tętniczego – MAP (84.8 ± 10.4 mmHg vs. 82.5 ± 9.3 mmHg, $p < 0.001$). Oceniając zależność między zaawansowaniem miażdżycy tętnic wieńcowych a wartościami ciśnienia tętniczego krwi zaobserwowano niższe średnie nocne wartości SBP w podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych w porównaniu z podgrupą z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami (116.4 ± 14.0 mmHg vs. 120.3 ± 15.4 mmHg, $p < 0.01$) oraz podgrupą z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi (116.4 ± 14.0 mmHg vs. 120.2 ± 16.5 mmHg, $p < 0.01$), jak również niższe średnie nocne wartości MAP w podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych w porównaniu z podgrupą z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami miażdżycowymi (82.5 ± 9.3 mmHg vs. 84.7 ± 10.3 mmHg, $p < 0.01$) oraz podgrupą z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi (82.5 ± 9.3 mmHg vs. 85.0 ± 10.5 mmHg, $p < 0.01$). Wykazano wyższą średnią nocną wartość DBP w podgrupie z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi w porównaniu z podgrupą bez istotnych zmian (67.5 ± 9.1 mmHg vs. 65.6 ± 8.5 mmHg, $p < 0.02$). Biorąc pod uwagę kwartyle wg punktacji skali Gensiniego, stwierdzono wyższe średnie wartości nocne

w kwartylu IV oraz III w porównaniu z kwartylem I w zakresie: SBP (119.6 ± 16.0 mmHg vs. 116.1 ± 13.8 mmHg, $p < 0.01$ oraz 121.0 ± 16.2 mmHg vs. 116.1 ± 13.8 mmHg, $p < 0.01$), DBP (67.3 ± 9.4 mmHg vs. 65.5 ± 8.4 mmHg, $p < 0.01$ oraz 67.3 ± 8.9 mmHg vs. 65.5 ± 8.4 mmHg, $p < 0.01$), MAP (84.7 ± 10.6 mmHg vs. 82.4 ± 9.3 mmHg, $p < 0.01$ oraz 85.2 ± 10.3 mmHg vs. 82.4 ± 9.3 mmHg, $p < 0.01$). Stwierdzono istotnie niższe średnie wartości ciśnienia tętniczego krwi w podgrupie bez zmian w porównaniu z podgrupą z jedną i/lub dwiema istotnymi zmianami w zakresie SBP w godzinach od 23:00 do 7:00 oraz DBP w godzinach od 0:00 do 2:00, jak również w podgrupie z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi w zakresie SBP oraz DBP w godzinach 0:00-8:00. Ponadto w podgrupie z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi wykazano wyższe wartości DBP w porównaniu z podgrupą z jedną i/lub dwiema zmianami miażdżycowymi w godzinach od 1:00 do 5:00. W podgrupie bez istotnych zmian miażdżycowych w porównaniu z podgrupą z istotnymi zmianami miażdżycowymi, stwierdzono częstsze występowanie profilu dippers oraz rzadsze występowanie profilu reverse dippers, odpowiednio (25.4% vs. 18.9% , $p < 0.01$) oraz (8.5% vs. 5.1% , $p < 0.04$). Oceniając zmienność ciśnienia tętniczego w warunkach aktywności dziennej oraz w czasie snu jako odchylenie standardowe (SD), wykazano znamienne wyższe wartości SD w podgrupie z istotnymi zmianami w porównaniu z podgrupą bez istotnych zmian miażdżycowych jedynie w nocy w zakresie: SD SBP (8.8 ± 3.8 mmHg vs. 8.2 ± 3.7 mmHg, $p < 0.03$) oraz SD DBP (6.8 ± 2.7 mmHg vs. 6.4 ± 2.6 mmHg, $p < 0.04$). Stwierdzono większą częstość występowania profilu dippers oraz mniejszą częstość występowania reverse dippers w podgrupie bez istotnych zmian w porównaniu z podgrupą z przynajmniej trzema istotnymi zmianami miażdżycowymi (25.4% vs. 17.3% , $p < 0.02$) oraz (5.1% vs. 10.4% , $p < 0.02$).

Podsumowując, pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową i angiograficznie potwierdzoną istotną hemodynamicznie miażdżycą tętnic wieńcowych charakteryzują się wyższymi nocnymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi, większą zmiennością nocnych wartości ciśnienia krwi oraz mniejszą częstością występowania profilu dippers w porównaniu z pacjentami bez istotnej hemodynamicznie miażdżycy tętnic wieńcowych.

VIII. Summary

Ischemic Heart Disease (IHD) is a disorder caused by imbalance of oxygen supply and heart muscle demand. Hypertension that causes the endothelial dysfunction is a risk factor of atherosclerotic plaques development. There was observed continuous and linear relationship between systolic and diastolic blood pressure values and risk of stroke or cardiovascular events. Despite progress of non-pharmacological and pharmacological treatment of hypertension, there are patients with inappropriate control of the essential hypertension. The cardiovascular risk reduction due to inappropriate control of hypertension in patients with IHD can contribute to improvement of prognosis. However, the main problem is to identify disorders which are connected with inappropriate regulation of blood pressure values.

The aim of this study was to assess the relationship between 24-h profile of blood pressure and the coronary atherosclerosis confirmed in coronary angiography in patients with stable coronary artery disease.

Between August 2003 and August 2006 there were screened 1908 patients admitted to the First Department of Cardiology Medical University of Gdansk to perform elective coronary angiography. On the basis of inclusion and exclusion criteria, there were included

1345 subjects. Finally, 323 patients were excluded from the main study because of indication for the urgent coronary angioplasty and the study group consisted of 1022 subjects.

Clinical data of cardiovascular disorders and risk factors were collected at admission to the hospital and before ABPM.

The qualitative assessment of the coronary atherosclerosis and the Gensini score were used to the coronary atherosclerosis extent evaluation. The office blood pressure measurements were performed after two to four weeks from the coronary angiography. The 24-hour ABPM was performed after the office blood pressure measurement.

The analysis revealed higher values of nighttime blood pressure in the patients with significant atherosclerosis in comparison to those without in: the mean of systolic blood pressure – SBP (120.3 ± 15.9 mmHg vs. 116.4 ± 14.0 mmHg, $p < 0.001$), the mean of diastolic blood pressure – DBP (67.1 ± 9.3 mmHg vs. 65.6 ± 8.5 mmHg, $p < 0.001$) and the mean of mean blood pressure – MAP (84.8 ± 10.4 mmHg vs. 82.5 ± 9.3 mmHg, $p < 0.001$). Moreover, there were lower mean nighttime values of SBP in patients without significant coronary atherosclerosis than those with 1 and/or 2 significant atherosclerotic stenosis and in patients with at least 3 significant atherosclerotic stenosis: (120.3 ± 15.4 mmHg vs. 116.4 ± 14.0 mmHg, $p < 0.01$ and 120.2 ± 16.5 mmHg vs. 116.4 ± 14.0 mmHg, $p < 0.01$, respectively) as well as in MAP (84.7 ± 10.3 mmHg vs. 82.5 ± 9.3 mmHg, $p < 0.01$ and 85.0 ± 10.5 mmHg vs. 82.5 ± 9.3 mmHg, $p < 0.01$, respectively). The study revealed the higher mean nighttime value of DBP in the patients with at least 3 significant atherosclerotic stenosis than those without (67.5 ± 9.1 mmHg vs. 65.6 ± 8.5 mmHg, $p < 0.02$). After division of the study group into quartiles according to Gensini score, there were higher nighttime values in quartile IV and III in comparison to quartile I in: SBP (119.6 ± 16.0 mmHg vs. 116.1 ± 13.8 mmHg, $p < 0.01$ and 121.0 ± 16.2 mmHg vs. 119.6 ± 16.0 mmHg, $p < 0.01$, respectively), DBP (67.3 ± 9.4 mmHg vs. 65.5 ± 8.4 mmHg, $p < 0.01$

and 67.3 ± 8.9 mmHg vs. 65.5 ± 8.4 mmHg, $p < 0.01$, respectively) and MAP (84.7 ± 10.6 mmHg vs. 82.4 ± 9.3 mmHg, $p < 0.01$ and 85.2 ± 10.3 mmHg vs. 82.4 ± 9.3 mmHg, $p < 0.01$, respectively). The study revealed the lower values of SBP in patients without significant coronary atherosclerosis than in those with 1 and/or 2 significant atherosclerotic stenosis between 23:00 and 7:00 and DBP between 0:00 and 2:00 as well as in patients with at least 3 coronary atherosclerotic stenosis (SBP and DBP). Moreover, there was higher value of DBP in the patients with at least 3 coronary atherosclerotic stenosis than in the patients with 1 and/or 2 atherosclerotic stenosis between 1:00 and 5:00. The analysis of diurnal profile of blood pressure revealed higher prevalence of dippers and lower prevalence of reverse dippers (25.4% vs. 18.9% , $p < 0.01$ and 8.5% vs. 5.1% , $p < 0.04$, respectively) in the subgroup without significant coronary atherosclerosis in comparison to the subgroup with significant atherosclerosis.

In the assessment of blood pressure variability, the study revealed higher mean values of nighttime blood pressure standard deviation in the patients with significant coronary atherosclerosis in comparison to those without for mean SD SBP (8.8 ± 3.8 mmHg vs. 8.2 ± 3.7 mmHg, $p < 0.03$) and SD DBP (6.8 ± 2.7 mmHg vs. 6.4 ± 2.6 mmHg, $p < 0.04$).

In the patients without coronary atherosclerosis in comparison to those with at least 3 coronary atherosclerotic stenosis there was observed higher prevalence of dippers and lower prevalence of reverse dippers profile: (25.4% vs. 17.3% , $p < 0.02$ and 5.1% vs. 10.4% , $p < 0.02$, respectively).

In conclusion, the patients with stable coronary artery disease and significant coronary atherosclerosis confirmed in coronary angiography have higher nighttime blood pressure values, higher nighttime blood pressure variability and lower prevalence of dippers than those without significant coronary atherosclerosis.

IX.PIŚMIENNICTWO

1. Camm J.A, L.T.F., Serruys P.W., ed. *Choroby serca i naczyń. Podręcznik Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego*. Vol. I. 2006. 409-444.
2. P., e.b.D. and Z.e. al.]. *Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Elsevier Saunders 2005. 7th ed.: p. 1281.
3. Maseri, A., et al., *Mechanisms of angina pectoris in syndrome X*. Journal of the American College of Cardiology, 1991. 17(2): p. 499-506.
4. Zahorska-Markiewicz B., M.-T.E., *Patofizjologia Kliniczna*. Volumed, 2001: p. 162.
5. *Europe in figures — Eurostat yearbook 2010*. 2010: p. 210-217.
6. Portaluppi, F. and M.H. Solensky, *Circadian rhythms and enviromental determinants of blood pressure regulation in normal and hypertensive conditions*, in: W.B. White (Ed), *Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics*, 2nd ed. Humana Press, Totowa NJ,, 2007: p. 133-156.
7. Roger, V.L., et al., *Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2011. 123(4): p. e18-e209.
8. Camm J.A, L.T.F., Serruys P.W., *Choroby serca i naczyń. Podręcznik Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego*. 2006. I: p. 445-447.
9. Graham, I., et al., *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)*. European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology, 2007. 14 Suppl 2: p. S1-113.
10. Dickstein, K., et al., *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*. European journal of heart failure, 2008. 10(10): p. 933-89.
11. Goldstein, L.B., et al., *Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke; a journal of cerebral circulation, 2011. 42(2): p. 517-84.
12. Camm J.A, L.T.F., Serruys P.W., *Choroby serca i naczyń. Podręcznik Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego*. 2006. I: p. 255-283.
13. *The European health report 2009. Health and health systems*. World Health Organization, 2009.
14. Uren, N.G., et al., *Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis*. The New England journal of medicine, 1994. 330(25): p. 1782-8.
15. Wijns, W., et al., *Guidelines on myocardial revascularization*. Eur Heart J, 2010. 31(20): p. 2501-55.
16. Scanlon, P.J., et al., *ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions*. Journal of the American College of Cardiology, 1999. 33(6): p. 1756-824.
17. Alderman EL, S.M., *The angiographic definitions of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation study (BARI)*. Coron Artery Dis, 1992(3): p. 1189 –1207.

18. Gensini, G.G., *A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease*. The American journal of cardiology, 1983. 51(3): p. 606.
19. Jenkins, P.J., R.W. Harper, and P.J. Nestel, *Severity of coronary atherosclerosis related to lipoprotein concentration*. British medical journal, 1978. 2(6134): p. 388-91.
20. Califf, R.M., et al., *Prognostic value of a coronary artery jeopardy score*. Journal of the American College of Cardiology, 1985. 5(5): p. 1055-63.
21. Serruys, P.W., et al., *Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease*. The New England journal of medicine, 2009. 360(10): p. 961-72.
22. Neaton, J.D. and D. Wentworth, *Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group*. Archives of internal medicine, 1992. 152(1): p. 56-64.
23. Kannel, W.B., *Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 1996. 275(20): p. 1571-6.
24. MacMahon, S., et al., *Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias*. Lancet, 1990. 335(8692): p. 765-74.
25. Toprak, A., et al., *Relation of pulse pressure and arterial stiffness to concentric left ventricular hypertrophy in young men (from the Bogalusa Heart Study)*. The American journal of cardiology, 2009. 103(7): p. 978-84.
26. Ikonomidis, I., et al., *Incremental value of pulse wave velocity in the determination of coronary microcirculatory dysfunction in never-treated patients with essential hypertension*. American journal of hypertension, 2008. 21(7): p. 806-13.
27. Primates, P., M. Brookes, and N.R. Poulter, *Improved hypertension management and control: results from the health survey for England 1998*. Hypertension, 2001. 38(4): p. 827-32.
28. Kocemba, J., et al., *Isolated systolic hypertension: pathophysiology, consequences and therapeutic benefits*. J Hum Hypertens, 1998. 12(9): p. 621-6.
29. Jankowski, P., et al., *Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients*. Hypertension, 2008. 51(4): p. 848-55.
30. Jankowski, P., et al., *Ascending aortic, but not brachial blood pressure-derived indices are related to coronary atherosclerosis*. Atherosclerosis, 2004. 176(1): p. 151-5.
31. O'Rourke, M.F., *From theory into practice: arterial haemodynamics in clinical hypertension*. Journal of hypertension, 2002. 20(10): p. 1901-15.
32. Mancia, G., et al., *2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension*. Journal of hypertension, 2007. 25(9): p. 1751-62.
33. Czarnecka, D., et al., *Circadian blood pressure changes and cardiac geometry in essential arterial hypertension*. Journal of human hypertension, 1996. 10 Suppl 3: p. S95-8.
34. Palatini, P., et al., *Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability*. Archives of internal medicine, 1992. 152(9): p. 1855-60.
35. Sega, R., et al., *Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni)*. Hypertension, 2002. 39(2 Pt 2): p. 710-4.
36. Devereux, R.B., et al., *Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress*. Circulation, 1983. 68(3): p. 470-6.
37. Parati, G., et al., *Advantages and disadvantages of non-invasive ambulatory blood pressure monitoring*. Journal of hypertension. Supplement : official journal of the International Society of Hypertension, 1990. 8(6): p. S33-8.
38. Hales, S., *An account of some hydraulic and hydrostatical experiments made on the blood and blood vessels of animals*. London, England: Innys and Manby, 1733.

39. Riva-Rocci, S., *Un sfigomanometro nuovo*. Gazz Med Dir Torino, 1896(47): p. 987-996.
40. Korotkow, N.S., *Med Akad*. 1905(11): p. 365-367.
41. <http://reymedzan.com> - *Reynolds Medical Diagnostyka Kardiologiczna*. 2005.
42. Hinman, A.T., B.T. Engel, and A.F. Bickford, *Portable blood pressure recorder. Accuracy and preliminary use in evaluating intradaily variations in pressure*. American heart journal, 1962. 63: p. 663-8.
43. O'Brien, E., et al., *European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the validation of blood pressure measuring devices in adults*. Blood pressure monitoring, 2010. 15(1): p. 23-38.
44. O'Brien, E., et al., *Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension*. BMJ, 2001. 322(7285): p. 531-6.
45. Mancia, G., et al., *Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy*. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. Circulation, 1997. 95(6): p. 1464-70.
46. Fagard, R.H., J.A. Staessen, and L. Thijs, *Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure*. Hypertension, 1997. 29(1 Pt 1): p. 22-9.
47. Verdecchia, P., et al., *Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension*. Circulation, 1990. 81(2): p. 528-36.
48. Mancia, G., et al., *Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA)*. Journal of hypertension, 2001. 19(11): p. 1981-9.
49. Imai, Y., et al., *Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, northern Japan*. Blood pressure monitoring, 1996. 1(3): p. 251-254.
50. Ohkubo, T., et al., *Prediction of mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama*. Journal of hypertension, 1997. 15(4): p. 357-64.
51. Clement, D.L., et al., *Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension*. The New England journal of medicine, 2003. 348(24): p. 2407-15.
52. Cesana, G., et al., *Ambulatory blood pressure normalcy: the PAMELA Study*. Journal of hypertension. Supplement : official journal of the International Society of Hypertension, 1991. 9(3): p. S17-23.
53. Mancia, G., et al., *Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study*. Journal of hypertension, 1995. 13(12 Pt 1): p. 1377-90.
54. Staessen, J.A., et al., *Short report: ambulatory blood pressure in normotensive compared with hypertensive subjects. The Ad-Hoc Working Group*. Journal of hypertension, 1993. 11(11): p. 1289-97.
55. Ohkubo, T., et al., *Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study*. Hypertension, 1998. 32(2): p. 255-9.
56. Mancia, G., et al., *2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. Journal of hypertension, 2007. 25(6): p. 1105-87.
57. Middeke, M., *Nadciśnienie tętnicze*. wyd. Czelej, 2006: p. 40-42.
58. Christensen, N.J., et al., *Catecholamines and exercise*. Diabetes, 1979. 28 Suppl 1: p. 58-62.
59. Middeke, M., J. Remien, and H. Holzgreve, *The influence of sex, age, blood pressure and physical stress on beta 2-adrenoceptor density of mononuclear cells*. Journal of hypertension, 1984. 2(3): p. 261-4.

60. Turton, M.B. and T. Deegan, *Circadian variations of plasma catecholamine, cortisol and immunoreactive insulin concentrations in supine subjects*. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 1974. 55(3): p. 389-97.
61. Kaplan, N.M., *Morning surge in blood pressure*. Circulation, 2003. 107(10): p. 1347.
62. Dodt, C., et al., *Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal*. Hypertension, 1997. 30(1 Pt 1): p. 71-6.
63. Brandenberger, G., et al., *Twenty-four-hour profiles of plasma renin activity in relation to the sleep-wake cycle*. Journal of hypertension, 1994. 12(3): p. 277-83.
64. Middeke, M., *Nadciśnienie Tętnicze*. wyd. Czelej, Lublin, 2006: p. 85.
65. O'Brien, E., *Ambulatory blood pressure monitoring: 24-hour blood pressure control as a therapeutic goal for improving cardiovascular prognosis*. Medicographia, 2010. 32(3): p. 241-249.
66. Baumgart, P., et al., *Twenty-four-hour blood pressure is not dependent on endogenous circadian rhythm*. Journal of hypertension, 1989. 7(4): p. 331-4.
67. Sundberg, S., A. Kohvakka, and A. Gordin, *Rapid reversal of circadian blood pressure rhythm in shift workers*. Journal of hypertension, 1988. 6(5): p. 393-6.
68. Muller, J.E., et al., *Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction*. The New England journal of medicine, 1985. 313(21): p. 1315-22.
69. Tofler, G.H., et al., *Modifiers of timing and possible triggers of acute myocardial infarction in the Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase II (TIMI II) Study Group*. Journal of the American College of Cardiology, 1992. 20(5): p. 1049-55.
70. Siegel, D., et al., *Circadian variation in ventricular arrhythmias in hypertensive men*. The American journal of cardiology, 1992. 69(4): p. 344-7.
71. Willich, S.N., et al., *Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population*. The American journal of cardiology, 1987. 60(10): p. 801-6.
72. Suzuki, Y., et al., *[The relation between blood pressure variation and daily physical activity in early morning surge in blood pressure]*. Nippon Ronen Igakkai zasshi. Japanese journal of geriatrics, 1993. 30(10): p. 841-8.
73. Kario, K., et al., *Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study*. Circulation, 2003. 107(10): p. 1401-6.
74. Kuwajima, I., et al., *Cardiac implications of the morning surge in blood pressure in elderly hypertensive patients: relation to arising time*. American journal of hypertension, 1995. 8(1): p. 29-33.
75. Gosse, P., et al., *Left ventricular mass is better correlated with arising blood pressure than with office or occasional blood pressure*. American journal of hypertension, 1997. 10(5 Pt 1): p. 505-10.
76. Marfella, R., et al., *Morning blood pressure peak, QT intervals, and sympathetic activity in hypertensive patients*. Hypertension, 2003. 41(2): p. 237-43.
77. Marfella, R., et al., *Regression of carotid atherosclerosis by control of morning blood pressure peak in newly diagnosed hypertensive patients*. American journal of hypertension, 2005. 18(3): p. 308-18.
78. Zakopoulos, N.A., et al., *Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness*. Hypertension, 2005. 45(4): p. 505-12.
79. Bilo G., G.F., Kawecka-Jaszcz K., *Relationship of morning blood pressure and heart rate surge with daytime blood pressure and heart rate variability*. J. Hypertens., 2003. suppl. 4: p. S9.
80. Katsch, G., Pansdorf H., *Die Schlafbewegung des Blutdrucks*. IN: Münchener Medizinische Wochenschrift, Heft 50. 1922: p. 1715 - 1718.
81. Bock K.D., K.W., *Spontaneous blood pressure variations in hypertension; the effect of antihypertensive therapy and correlations with the incidence of complications*.

- Antihypertensive therapy-principles and practice. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1966: p. 244-247.
82. Harrison, D.G., et al., *The effect of hypertension and left ventricular hypertrophy on the lower range of coronary autoregulation*. Circulation, 1988. 77(5): p. 1108-15.
 83. Polese, A., et al., *Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle*. Circulation, 1991. 83(3): p. 845-53.
 84. Bostrom, P.A., et al., *Blood pressure and myocardial perfusion in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy*. Journal of human hypertension, 1995. 9(12): p. 969-74.
 85. O'Brien, E., J. Sheridan, and K. O'Malley, *Dippers and non-dippers*. Lancet, 1988. 2(8607): p. 397.
 86. Cicconetti, P., et al., *Blunted nocturnal fall in blood pressure and left ventricular mass in elderly individuals with recently diagnosed isolated systolic hypertension*. American journal of hypertension, 2003. 16(11 Pt 1): p. 900-5.
 87. Pierdomenico, S.D., et al., *Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease*. Journal of the American College of Cardiology, 1998. 31(7): p. 1627-34.
 88. Kikuya, M., et al., *Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study*. Hypertension, 2005. 45(2): p. 240-5.
 89. Ohkubo, T., et al., *Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study*. Journal of hypertension, 2002. 20(11): p. 2183-9.
 90. Dolan, E., et al., *Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study*. Hypertension, 2005. 46(1): p. 156-61.
 91. Dolan, E., et al., *Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients--an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy*. Journal of hypertension, 2009. 27(4): p. 876-85.
 92. Fan, H.Q., et al., *Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations*. Journal of hypertension, 2010. 28(10): p. 2036-45.
 93. Kario, K., et al., *Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers*. Hypertension, 1996. 27(1): p. 130-5.
 94. Hoshida, Y., et al., *Incomplete benefit of antihypertensive therapy on stroke reduction in older hypertensives with abnormal nocturnal blood pressure dipping (extreme-dippers and reverse-dippers)*. American journal of hypertension, 2002. 15(10 Pt 1): p. 844-50.
 95. Mousa, T., et al., *Association of blunted nighttime blood pressure dipping with coronary artery stenosis in men*. Am J Hypertens, 2004. 17(10): p. 977-80.
 96. Sander, D., et al., *Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study*. Circulation, 2000. 102(13): p. 1536-41.
 97. *Standardy opieki medycznej u chorych na cukrzycę*. Diabetologia Praktyczna, 2003(supl. A): p. 45-71.
 98. Judkins, M.P., *Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technic*. Radiology, 1967. 89(5): p. 815-24.
 99. Ross, R., *Atherosclerosis--an inflammatory disease*. N Engl J Med, 1999. 340(2): p. 115-26.
 100. Hamet, P., et al., *Workshop: excess growth and apoptosis: is hypertension a case of accelerated aging of cardiovascular cells?* Hypertension, 2001. 37(2 Part 2): p. 760-6.
 101. Turner, S.T., et al., *Ambulatory blood pressure and coronary artery calcification in middle-aged and younger adults*. Am J Hypertens, 2002. 15(6): p. 518-24.
 102. Verdecchia, P., et al., *Prevalence and determinants of left ventricular diastolic filling abnormalities in an unselected hypertensive population*. Eur Heart J, 1990. 11(8): p. 679-91.

103. Galderisi, M., et al., *Impact of ambulatory blood pressure on left ventricular diastolic dysfunction in uncomplicated arterial systemic hypertension*. Am J Cardiol, 1996. 77(8): p. 597-601.
104. Andersen, N.H., et al., *Left ventricular dysfunction in hypertensive patients with Type 2 diabetes mellitus*. Diabet Med, 2005. 22(9): p. 1218-25.
105. Hermida, R.C., et al., *Relationship between physical activity and blood pressure in dipper and non-dipper hypertensive patients*. J Hypertens, 2002. 20(6): p. 1097-104.
106. Kario, K., et al., *Autonomic nervous system dysfunction in elderly hypertensive patients with abnormal diurnal blood pressure variation: relation to silent cerebrovascular disease*. Hypertension, 1997. 30(6): p. 1504-10.
107. Ragot, S., et al., *Autonomic nervous system activity in dipper and non-dipper essential hypertensive patients. What about sex differences?* J Hypertens, 1999. 17(12 Pt 2): p. 1805-11.
108. Uzu, T., et al., *High sodium sensitivity implicates nocturnal hypertension in essential hypertension*. Hypertension, 1996. 28(1): p. 139-42.
109. Uzu, T., et al., *Determinants of circadian blood pressure rhythm in essential hypertension*. Am J Hypertens, 1999. 12(1 Pt 1): p. 35-9.
110. Staessen, J.A., et al., *Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators*. JAMA, 1999. 282(6): p. 539-46.
111. Ohkubo, T., et al., *Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study*. J Hypertens, 2002. 20(11): p. 2183-9.
112. Mohagheghi, A., et al., *The Relationship of Gensini Score with the Cardiovascular Risk of Patients with Indication of Angiography*. Tehran University Medical Journal, 2011. 69(6): p. 388-392.
113. Hermida, R.C., *Time-qualified reference values for 24 h ambulatory blood pressure monitoring*. Blood Press Monit, 1999. 4(3-4): p. 137-47.
114. Millar-Craig, M.W., C.N. Bishop, and E.B. Raftery, *Circadian variation of blood-pressure*. Lancet, 1978. 1(8068): p. 795-7.
115. Baumgart, P., *Circadian rhythm of blood pressure: internal and external time triggers*. Chronobiol Int, 1991. 8(6): p. 444-50.
116. Smolensky, M.H., et al., *Role of sleep-wake cycle on blood pressure circadian rhythms and hypertension*. Sleep Med, 2007. 8(6): p. 668-80.
117. O'Brien, E., N. Atkins, and K. O'Malley, *Defining normal ambulatory blood pressure*. Am J Hypertens, 1993. 6(6 Pt 2): p. 201S-206S.
118. James, G.D. and T.G. Pickering, *The influence of behavioral factors on the daily variation of blood pressure*. Am J Hypertens, 1993. 6(6 Pt 2): p. 170S-173S.
119. Burt, V.L., et al., *Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991*. Hypertension, 1995. 25(3): p. 305-13.
120. Hermida, R.C., et al., *Modeling the circadian variability of ambulatorily monitored blood pressure by multiple-component analysis*. Chronobiol Int, 2002. 19(2): p. 461-81.
121. Cowley, A.W., Jr., J.F. Liard, and A.C. Guyton, *Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs*. Circ Res, 1973. 32(5): p. 564-76.
122. Furlan, R., et al., *Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects*. Circulation, 1990. 81(2): p. 537-47.
123. Somers, V.K., et al., *Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects*. N Engl J Med, 1993. 328(5): p. 303-7.
124. Van de Borne, P., et al., *Effects of wake and sleep stages on the 24-h autonomic control of blood pressure and heart rate in recumbent men*. Am J Physiol, 1994. 266(2 Pt 2): p. H548-54.

125. Kawano, Y., et al., *Circadian variation of haemodynamics in patients with essential hypertension: comparison between early morning and evening*. J Hypertens, 1994. 12(12): p. 1405-12.
126. Gordon, R.D., et al., *A diurnal rhythm in plasma renin activity in man*. J Clin Invest, 1966. 45(10): p. 1587-92.
127. Katz, F.H., P. Romfh, and J.A. Smith, *Diurnal variation of plasma aldosterone, cortisol and renin activity in supine man*. J Clin Endocrinol Metab, 1975. 40(1): p. 125-34.
128. Veglio, F., et al., *Circadian rhythm of the angiotensin converting enzyme (ACE) activity in serum of healthy adult subjects*. Chronobiologia, 1987. 14(1): p. 21-5.
129. Cugini, P., C. Letizia, and D. Scavo, *The circadian rhythmicity of serum angiotensin converting enzyme: its phasic relation with the circadian cycle of plasma renin and aldosterone*. Chronobiologia, 1988. 15(3): p. 229-31.
130. Fagard, R.H., et al., *Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension*. Hypertension, 2008. 51(1): p. 55-61.
131. de la Sierra, A., et al., *Diurnal blood pressure variation, risk categories and antihypertensive treatment*. Hypertens Res, 2010. 33(8): p. 767-71.
132. Verdecchia, P., et al., *Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension*. Hypertension, 1994. 24(6): p. 793-801.
133. Staessen, J.A., et al., *Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators*. Lancet, 1997. 350(9080): p. 757-64.
134. Ingelsson, E., et al., *Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure*. JAMA, 2006. 295(24): p. 2859-66.
135. Kuwajima, I., et al., *Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy*. Am Heart J, 1992. 123(5): p. 1307-11.
136. Opsahl, J.A., et al., *Correlation of office and ambulatory blood pressure measurements with urinary albumin and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase excretions in essential hypertension*. Am J Hypertens, 1988. 1(3 Pt 3): p. 117S-120S.
137. Chobanian, A.V., et al., *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report*. JAMA, 2003. 289(19): p. 2560-72.
138. Kario, K., et al., *Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives*. Hypertension, 2001. 38(4): p. 852-7.
139. Shimada, K., et al., *Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure*. Hypertension, 1990. 16(6): p. 692-9.
140. Ohkubo, T., et al., *Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study*. Am J Hypertens, 1997. 10(11): p. 1201-7.
141. Nakano, S., et al., *Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and nonfatal vascular events in NIDDM subjects*. Diabetes, 1998. 47(9): p. 1501-6.
142. Liniger, C., L. Favre, and J.P. Assal, *Twenty-four hour blood pressure and heart rate profiles of diabetic patients with abnormal cardiovascular reflexes*. Diabet Med, 1991. 8(5): p. 420-7.
143. Pierdomenico, S.D., et al., *Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease*. J Am Coll Cardiol, 1998. 31(7): p. 1627-34.
144. Muller, et al., *Nocturnal Blood Pressure and Myocardial Ischemia in Patients with CAD*. J Hypertens, 1996. 14(suppl 1): p. 252.
145. Sobiczewski, W. and A. Rynkiewicz, *Krzywa J — mit czy rzeczywistość? Nadciśnienie Tętnicze*, 2004. 8(3): p. 191-195.
146. Kikuya, M., et al., *Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study*. Hypertension, 2000. 36(5): p. 901-6.
147. Imai, Y., et al., *Factors that affect blood pressure variability. A community-based study in Ohasama, Japan*. Am J Hypertens, 1997. 10(11): p. 1281-9.

148. Hermida, R.C., et al., *Sleep-Time Blood Pressure as a Therapeutic Target for Cardiovascular Risk Reduction in Type 2 Diabetes*. Am J Hypertens, 2011.
149. Mesquita-Bastos, J., S. Bertoquini, and J. Polonia, *Cardiovascular prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in a Portuguese hypertensive population followed up for 8.2 years*. Blood Press Monit, 2010. **15**(5): p. 240-6.