

**UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
WYDZIAŁ LEKARSKI**

EWA ZIMMER-SATORA

**POWTARZALNOŚĆ WYBRANYCH
PARAMETRÓW UZYSKIWANYCH
W 24-GODZINNYM AUTOMATYCZNYM
MONITOROWANIU
CIŚNIENIA TĘTNICZEGO KRWI**

Praca doktorska

Promotor: Dr hab. n. med. Jerzy Gąsowski, prof. UJ

**Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego**

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzicki

Kraków 2012 r.

Podziękowania

Serdecznie dziękuję **Panu Profesorowi Jerzemu Gąsowskiemu** za podjęcie obowiązków Promotora, mobilizację i pomoc okazaną w trakcie pisania niniejszej pracy.

Szczególnie dziękuję **Panu Profesorowi Tomaszowi Grodzickiemu, Pani Doktor Ewie Kucharskiej** oraz **Pani Doktor Barbarze Wizner** za przychylność i cenne wskazówki w czasie powstawania tej pracy.

Mojej **Rodzinie i Przyjaciółom** dziękuję za wyrozumiałość.

Spis treści

1. Wykaz stosowanych skrótów	6
2. Wprowadzenie	8
2.1. Zmienność ciśnienia	8
2.2. Zjawisko <i>morning surge</i>	19
2.2.1. Mechanizm porannego wzrostu ciśnienia tętniczego	20
2.2.2. Kliniczne znaczenie zjawiska <i>morning surge</i>	22
2.2.2.1. Poranny skok ciśnienia a szkody narządowe- serce	22
2.2.2.2. Poranny skok ciśnienia a szkody narządowe- choroba naczyń mózgowych	25
2.2.2.3. Poranny skok ciśnienia a szkody narządowe- nerki	25
2.2.2.4. Poranny skok ciśnienia a szkody narządowe- naczynia	26
2.2.2.4.1. Duże tętnice	26
2.2.2.4.2. Małe tętnice	29
2.2.3. Prognostyczna wartość <i>morning surge</i>	29
2.2.3.1. Wyniki badań	29
2.2.3.2. Dowód pośredni - sjesta	32
2.2.3.3. Pojedyncze doniesienia o korzystnym efekcie <i>morning surge</i>	33
2.3. Definicje <i>morning surge</i>	33
3. Efekt białego fartucha	37
4. Cel pracy	39
5. Metodyka	39
5.1. Materiał badawczy	39
5.1.1. Populacja	39
5.1.2. Opis badania	40
5.1.3. Kryteria włączenia	40
5.1.4. Kryteria wyłączenia	41
5.2. Metody	41
5.2.1. Pomiary ciśnienia tętniczego krwi	41
5.2.2. Schemat badania ABPM	42
5.2.3. Definicje <i>morning surge</i> użyte w analizie	42
5.3. Analiza statystyczna	44
6. Wyniki	47
6.1. Charakterystyka podstawowa	47
6.2. Graficzna ocena powtarzalności – całość 92 osoby	49
6.2.1. Metoda Blanda-Altmana	49
6.2.1.1. Ciśnienie gabinetowe	49
6.2.1.2. 24-godzinne ABPM	51

6.2.1.3. Dienne ciśnienie tętnicze	54
6.2.1.4. Nocne ciśnienie tętnicze	56
6.2.1.5. Redukcja ciśnienia tętniczego	59
6.2.1.6. <i>Morning surge</i> wyliczony wg różnych definicji	61
6.2.1.7. Zmienność dobowego ciśnienia tętniczego	66
6.2.1.8. Wyniki analizy Blanda-Altmana	68
6.2.2. <i>Mountain plot</i>	69
6.2.2.1. Ciśnienie gabinetowe.....	69
6.2.2.2. 24-godzinne ABPM.....	71
6.2.2.3. Dienne ciśnienie tętnicze	72
6.2.2.4. Nocne ciśnienie tętnicze	74
6.2.2.5. Redukcja ciśnienia tętniczego	75
6.2.2.6. <i>Morning surge</i> wyliczony wg różnych definicji	77
6.2.2.7. Zmienność dobowego ciśnienia tętniczego	80
6.3. Powtarzalność ABPM i MS- całość 92 osoby.....	82
6.3.1. Analiza średnich wartości ciśnienia tętniczego	82
6.3.2. Analiza średnich wartości <i>morning surge</i>	84
6.3.3. Ocena powtarzalności parametrów ABPM (współczynniki powtarzalności)	86
6.3.4. Ocena powtarzalności <i>morning surge</i> (współczynniki powtarzalności).....	88
6.4. Powtarzalność ABPM i <i>morning surge</i>	90
6.4.1. Osoby normotensyjne- 37 osób	90
6.4.1.1. Analiza średnich wartości ciśnienia tętniczego	90
6.4.1.2. Analiza średnich wartości <i>morning surge</i>	92
6.4.1.3. Ocena powtarzalności parametrów ABPM (współczynniki powtarzalności)	94
6.4.1.4. Ocena powtarzalności <i>morning surge</i> (współczynniki powtarzalności)	96
6.4.2. Osoby leczone z powodu nadciśnienia – 55 osób.....	98
6.4.2.1. Analiza średnich wartości ciśnienia tętniczego	98
6.4.2.2. Analiza średnich wartości <i>morning surge</i>	100
6.4.2.3. Ocena powtarzalności parametrów ABPM (współczynniki powtarzalności).....	102
6.4.2.4. Ocena powtarzalności <i>morning surge</i> (współczynniki powtarzalności)	104
6.5. Analiza regresji <i>morning surge</i>	106
6.5.1. Analiza regresji dla <i>sleep-through</i> MS.....	106
6.5.2. Analiza regresji dla <i>preawake</i> MS	110
6.5.3. Analiza regresji dla Wizner, Zimmer-Satora MS	113
6.5.4. Analiza regresji dla Bilo MS	117
7. Dyskusja.....	120
7.1. Powtarzalność parametrów ABPM i pomiarów gabinetowych.....	121

7.2. Powtarzalność <i>morning surge</i>	123
7.3. Powtarzalność redukcji dziennie-nocnej.....	129
7.4. Powtarzalność dobowej zmienności ciśnienia.....	133
7.5. Wpływ zjawiska białego fartucha na powtarzalność zjawiska <i>morning surge</i>	135
8. Podsumowanie.....	137
9. Wnioski	139
10. Streszczenie	140
11. Summary	143
12. Ograniczenia metodologiczne	146
13. Spis tabel	147
14. Spis rycin.....	147
15. Piśmiennictwo	150

1. Wykaz stosowanych skrótów

24_DBPV – (*24 hour diastolic blood pressure variability*) – dobowa zmienność ciśnienia rozkurczowego

24_SBPV – (*24 hour systolic blood pressure variability*) – dobowa zmienność ciśnienia skurczowego

ABPM – (*ambulatory blood pressure monitoring*) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego

BMI – (*body mass index*) – wskaźnik masy ciała

BP – (*blood pressure*) – ciśnienie tętnicze

BPV – (*blood pressure variability*) – zmienność ciśnienia tętniczego

BWMS1 – Wizner, Zimmer-Satora MS w I pomiarze ABPM

BWMS2 – Wizner, Zimmer-Satora MS w II pomiarze ABPM

BWMS3 – Wizner, Zimmer-Satora MS w III pomiarze ABPM

CRP – (*C-reactive protein*) – białko C reaktywne

DBP – (*diastolic blood pressure*) – ciśnienie tętnicze rozkurczowe

DBPV – (*diastolic blood pressure variability*) – zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego

EKG – badanie elektrokardiograficzne

GBMS1 – Bilo MS w I pomiarze ABPM

GBMS2 – Bilo MS w II pomiarze ABPM

GBMS3 – Bilo MS w III pomiarze ABPM

HF – (*high frequency*) – wysoka częstotliwość rytmu serca

HR – (*heart rate*) – akcja serca

IL-18 – (*interleukin-18*) – interleukina-18

IL-6 – (*interleukin-6*) – interleukina-6

IMT – (*intima-media thickness*) – grubości kompleksu intima media

LF – (*low frequency*) – niska częstotliwość rytmu serca

LVM – (*left ventricular mass*) – masa lewej komory serca

LVMi – (*left ventricular mass index*) – indeks masy lewej komory serca

MBPR – (*morning blood pressure reactivity*) – poranny wzrost ciśnienia krwi dostosowany do aktywności fizycznej

MRI – (*magnetic resonance imaging*) – rezonans magnetyczny

MS – (*morning surge*) – poranny skok ciśnienia tętniczego

MV – (*maximal variation*) – współczynnik maksymalnej zmienności

NF- κ B – (*nuclear factor- κ B*) – czynnik jądrowy - κ B

OR – (*odds ratio*) – iloraz szans

PU – przedział ufności

PWMS1 – preawake MS w I pomiarze ABPM

PWMS2 – preawake MS w II pomiarze ABPM

PWMS3 – preawake MS w III pomiarze ABPM

RC – (*repeatability coefficient*) – współczynnik powtarzalności

SBP – (*systolic blood pressure*) – ciśnienie tętnicze skurczowe

SBPV – (*systolic blood pressure variability*) – zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego

SCI – (*silent cerebral infarction*) – nieme klinicznie niedokrwienie mózgowe

SD – (*standard deviation*) – odchylenie standardowe

STMS1 – *sleep- through* MS w I pomiarze ABPM

STMS2 – *sleep- through* MS w II pomiarze ABPM

STMS3 – *sleep- through* MS w III pomiarze ABPM

TIA – (*transient ischemic attack*) – przemijający atak niedokrwienny

TNF- α – (*tumor necrosis factor -alpha*) – czynnik martwicy nowotworu- alfa

VVV – (*visit to visit variability*) – zmienność ciśnienia pomiędzy kolejnymi wizytami

WCE – (*white coat effect*) – efekt białego fartucha

WCH – (*white coat hypertension*) – nadciśnienie białego fartucha

2. Wprowadzenie

2.1. Zmienność ciśnienia

Fizjologicznie najwyższe wartości ciśnienia tętniczego krwi (*blood pressure*, BP) obserwuje się tuż po przebudzeniu i podjęciu dziennej aktywności życiowej, najniższe w nocy w trakcie snu, jednak stopień wahań BP może być różny. Wpływ na zmienność BP (*blood pressure variability*, BPV) mają różnorakie czynniki zewnętrzne i wewnętrzne. Wśród czynników egzogennych wymienia się aktywność fizyczną i umysłową, stres, palenie papierosów, kofeinę i alkohol, natomiast do czynników endogennych zalicza się m.in. aktywność układu autonomicznego oraz układu renina- angiotensyna- aldosteron (1) (2). Wykazano, że chorzy z nadciśnieniem tętniczym mają większą BPV niż osoby normotensyjne (3) (4) (5).

Można wyróżnić kilka typów zmienności: zmienność kilkugodzinną (np. poranną, dzienną i nocną), krótkoterminową – dobową, średnioterminową- tygodniową, miesięczną oraz długoterminową- roczną (sezonową). Przedstawione powyżej rozróżnienie ma charakter umowny; w literaturze spotyka się również podział z uwzględnieniem wyłącznie zmienności krótko- i długoterminowej. Zmienność krótkoterminowa w spoczynku jest głównie determinowana aktywnością układu autonomicznego, natomiast dobowa wynika przede wszystkim ze stopnia aktywności fizycznej i umysłowej. Potwierdzeniem tego są m. in. badania dotyczące pracowników zmianowych z odwróceniem 24-godzinne go profilu BP (6).

Zmienność sezonowa jest częściowo związana z układem termoregulacji- zauważono, że w okresie zimy skurczowe ciśnienie tętnicze (*systolic blood pressure*, SBP) było istotnie wyższe w grupie szczupłych normotensyjnych mężczyzn, co wynika z większej utraty ciepła i w związku z tym większej aktywacji układu termoregulacji (7). Podobnie w pracy Brennan'a i wsp. (8) wykazano, że zarówno SBP jak i rozkurczowe ciśnienie tętnicze

(*diastolic blood pressure*, DBP) były istotnie wyższe w zimie, co ściśle wiązało się z dzienną temperaturą powietrza.

W literaturze naukowej BPV wyraża się najczęściej za pomocą odchylenia standardowego (*standard deviation*, SD) od średniej z wartości BP uzyskanych zazwyczaj w 24-godzinnej ambulatoryjnej rejestracji BP (*ambulatory blood pressure monitoring*, ABPM). Zależnie od okresu doby analizowanego przez badaczy, wyróżnia się np. zmienność nocną- w takim przypadku ocenia się SD od średnich BP w nocy. Rzadziej, z uwagi na ograniczenia wynikające z inwazyjności, stosuje się ciągły monitoring BP za pomocą wewnątrz tętniczych czujników (tzw. metoda krwawa lub oxfordzka od miejsca pierwszego zastosowania). Również mało popularna (ze względu na koszty i niewielką dostępność) jest analiza BPV uzyskanej za pomocą nieinwazyjnego ciągłego monitorowania ciśnienia metodą fotopletyzmoграфiczną (zakładane na palec aparaty typu Portapres bądź Finapres).

Analiza BP rejestrowanego wewnątrz tętniczo (tzw. *beat to beat*) u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem pierwotnym wykazała, że głównymi czynnikami które wpływają na stopień BPV, są wysokość BP i intensywność wysiłku fizycznego (4). Zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego (*systolic blood pressure variability*, SBPV) wzrasta wraz ze stopniem upośledzenia odruchu z baroreceptorów znajdujących się w zatoce tętnicy szyjnej i w aorcie, natomiast DBP wzrasta wraz ze stopniem aktywności układu współczulnego, ocenianego za pomocą osoczowego stężenia noradrenaliny (4). Wykazano również bezpośredni związek pomiędzy aktywnością reninową osocza a wielkością BP i SBPV (uwzględniono obniżenie aktywności reninowej osocza wraz z wiekiem), nie stwierdzono korelacji ze stężeniem angiotensyny II. W omawianym badaniu SBPV wzrastała wraz ze skurczową odpowiedzią BP na zimno, ale nie zauważono związku z odpowiedzią na dynamiczny bądź izometryczny wysiłek. SBPV i zmienność rozkurczowego ciśnienia

tętniczego (*diastolic blood pressure variability*, DBPV) korelowały dodatnio z otyłością, lecz nie wykazano takiej zależności dla wieku, płci ani rasy.

Z kolei Verdecchia i wsp. (9) tłumaczą, że znaczna BPV może wynikać ze zmniejszonej funkcji baroreceptorów, ale prawdopodobnie jest to związane ze zwiększoną sztywnością i zmniejszoną podatnością dużych elastycznych naczyń, co wynika z miażdżycy, procesu starzenia i z nadciśnienia tętniczego. Upośledzona funkcja baroreceptorów może prowadzić do nadmiernych fluktuacji BP w odpowiedzi na bodźce fizyczne i umysłowe.

W badaniu przeprowadzonym na szczurach z pierwotnym nadciśnieniem (*spontaneously hypertensive rats*) z obustronnym odnerwieniem zatokowo- aortalnym (*sinoaortic denervation*) (10) wykazano, że połączenie nadciśnienia z dużą BPV indukuje przewlekły stan zapalny w mięśniu sercowym poprzez m.in. aktywację układu angiotensyny II, co prowadzi w efekcie do remodelingu serca w przebiegu nadciśnienia, a w przyszłości skutkuje niewydolnością serca. Również koreańskie obserwacje (11) sugerują zależność między BPV u pacjentów z nadciśnieniem a markerami stanu zapalnego tj. białkiem C-reaktywnym (*C-reactive protein*, CRP) mierzonym metodą wysoko czułą, interleukiną 6 (*interleukin-6*, IL-6) i czynnikiem martwicy nowotworów alfa (*tumor necrosis factor alpha*, TNF- α). Stąd wniosek autorów pracy, że proces zapalny może być czynnikiem pośrednim między uszkodzeniem narządów a BPV. Co interesujące, także Abramson i wsp. (12) wykazali zależność między procesem zapalnym (ocenianym na podstawie stężeń CRP i TNF- α) i BPV w grupie 140 zdrowych normotensyjnych osób.

Innym domniemanym mechanizmem jest stres hemodynamiczny działający na ścianę naczyń. Nadmierne zmiany BP mogą powodować silniejszy nacisk na ścianę naczyń, w konsekwencji prowadząc do przerostu dużych tętnic i przyspieszenia procesu miażdżycowego. Zależność taką wykazano w badaniach eksperymentalnych na szczurach (13).

W licznych badaniach klinicznych stwierdzono, że BPV koreluje ze stopniem uszkodzenia narządów docelowych (*target organ damage*) w przebiegu nadciśnienia i może mieć wartość prognostyczną w przewidywaniu śmiertelności. Stąd istniejąca od kilkunastu lat hipoteza, że nie tylko wartości BP są odpowiedzialne za powikłania nadciśnienia, ale również wielkość BPV, zwłaszcza, że jak już wspomniano, BPV jest większa u pacjentów z nadciśnieniem. Tezę tę wspierają wyniki badań wykazujące, że wśród pacjentów z nadciśnieniem z podobnymi wartościami BP stopień powikłań jest wyższy u chorych z większą BPV (14) (15) (16) (17).

W badaniu Parati'ego i wsp. (14) przeprowadzonym w grupie 108 hospitalizowanych pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym wartości BP mierzono wewnątrz tętniczo, a chorych podzielono na 5 grup w zależności od wartości średniego 24- godzinnego BP. Następnie każdą grupę podzielono na dwie podgrupy w zależności od tego czy SD dla średniego BP, mierzonego co pół godziny (nazwanego przez badaczy zmiennością krótkoterminową), było większe czy mniejsze niż SD wyliczone dla całej badanej grupy. Parati i wsp. stwierdzili, że pomimo podobnych wartości średniego dobowego BP w każdej z 5 grup, ciężkość uszkodzenia narządów była większa u pacjentów z większą zmiennością krótkoterminową. Ponadto badacze wykazali, że średnie oraz ich SD (czyli BPV) dla SBP, DBP i średniego BP korelowały dodatnio ze stopniem i ciężkością uszkodzenia narządów docelowych. Podobnie Palatini i wsp. (15), oceniając stopień przerostu mięśnia sercowego i nasilenie retinopatii, zaobserwowali, że pacjenci (zarówno kobiety jak i mężczyźni) z wyższym SD dla SBP w trakcie dnia mają większy stopień zaawansowania powikłań narządowych. W badaniu tym nie wykazano takiej zależności dla rozkurczowego dziennego SD.

Frattola i wsp. (16) oceniali wartość prognostyczną średniego dobowego BP wraz z jego SD u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem i z uszkodzeniem narządów docelowych (m.in. z chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca, przerostem lewej komory serca

(*left ventricular mass*, LVM), przewlekłą chorobą nerek), których przebadali w okresie rozpoczęcia badania m.in. poddając ich 24-godzinnej wewnątrzciężniczej rejestracji BP. Po średnio 7,4 latach (przedział 1-13 lat) oszacowali postęp stopnia uszkodzenia narządów docelowych w tym m.in. przerost mięśnia sercowego u 73 chorych. Najważniejszymi czynnikami związanymi ze stopniem postępu powikłań narządowych były: wielkość BP mierzonego po okresie obserwacji będąca równoważnikiem skuteczności długoterminowego leczenia hipotensyjnego, początkowy stopień uszkodzenia narządów oraz dobowy BPV oszacowany za pomocą SD od średniej z dobowych pomiarów dokonywanych co 30 minut w okresie rozpoczęcia całego badania (autorzy nazwali ją zmiennością długoterminową). Najważniejszy wniosek z badania stanowiła obserwacja, że powikłania narządowe mogą zależeć od 24-godzinnej BPV.

W badaniu Sander'a i wsp. (18) oceniano postęp zmian grubości kompleksu intima media tętnic szyjnych wspólnych (*intima media thickness*, IMT) jako wykładnika progresji powikłań narządowych oraz występowanie zdarzeń sercowo- naczyniowych. Dwustu osiemdziesięciu sześciu pacjentów w wieku >55 lat podzielono na dwie grupy po uwzględnieniu dziennej SBPV- 68 badanych miało zwiększoną wartość dziennej SBPV (>15 mmHg) a 204 chorych prawidłową dzienną BPV (≤ 15 mmHg). W 3,3 letnim okresie obserwacji nastąpiło 36 incydentów sercowo- naczyniowych w tym 14 zgonów. Wieloczynnikowa analiza regresji wykazała, że dzienna SBPV jest najlepszym predyktorem progresji IMT. Wielkość SD dla dziennej SBPV > 15 mmHg zwiększa ryzyko względne rozwoju wczesnej miażdżycy 3,9 razy natomiast zdarzeń sercowo- naczyniowych 1,87 razy.

Z kolei w badaniu ELSA (*European Lacidipine Study on Atherosclerosis*) (19) przeprowadzonym wśród 1663 pacjentów z nadciśnieniem (średnia wieku $56,2 \pm 7,65$ lat) wykazano, że zmienność 24- godzinnego BP silniej korelowała z grubością IMT niż dobowe SBP bądź dobowe ciśnienie tętna. Natomiast Zakopoulos i wsp. (20) analizowali profil

dobowy BP oraz IMT u 280 osób normotensyjnych i 234 z nadciśnieniem. Na podstawie modelu regresji wieloczynnikowej wykazano, że niezależnymi czynnikami determinującymi IMT w całej badanej grupie są (wymieniając w kolejności od najistotniejszej): wiek, wskaźnik dobowej zmienności ciśnienia skurczowego (*24 hour systolic blood pressure variability*, 24_SBPV), płeć męska, stężenie cholesterolu oraz palenie tytoniu. Wzrost wskaźnika 24_SBPV o 0,1 mmHg/min był związany z przyrostem IMT o 0,029 mm niezależnie od BP i akcji serca (*heart rate*, HR), BPV i zmienności HR oraz obecności nocnego spadku BP.

W japońskim badaniu Ohasama (21) oceniano wartość prognostyczną BPV i zmienności HR dla śmiertelności z przyczyn sercowo- naczyniowych. Wykonano ABPM u 1542 pacjentów w wieku ≥ 40 lat. W okresie obserwacji, który wyniósł średnio 8,5 roku zanotowano 67 zgonów z przyczyn sercowo- naczyniowych. Zauważono statystycznie istotny związek pomiędzy zwiększoną śmiertelnością sercowo-naczyniową a zwiększoną dzienną SBPV. Pacjenci dla których wartość dziennej SBPV znajdowała się w trzecim kwartylu i dla których zmienność HR była niższa niż średnie SD byli obarczeni największą śmiertelnością.

W dużym badaniu włoskim przeprowadzonym na 2649 początkowo nie leczonych pacjentach z nadciśnieniem pierwotnym obserwowanych przez średnio 6 lat wydarzyło się 167 sercowo-naczyniowych i 122 mózgowo-naczyniowych incydentów (9). Autorzy stwierdzili, że wskaźnik występowania incydentów sercowych (liczba przypadków na 100 osobołat) był wyższy w przypadku większej BPV, zarówno dziennej jak i nocnej oraz skurczowej i rozkurczowej. Analogiczna sytuacja wystąpiła dla wskaźnika incydentów mózgowych (liczba przypadków na 100 osobołat). W analizie wieloczynnikowej po uwzględnieniu czynników zakłócających, wysoka SBPV w nocy była związana z 51% wzrostem ryzyka incydentów sercowych, natomiast dzienna BPV nie miała wpływu na incydenty sercowe, podobnie jak nie stwierdzono istotnej zależności między którąkolwiek z badanych BPV a incydentami naczyniowo- mózgowymi. Autorzy konkludują, że tylko

zwiększona SBPV w trakcie nocy jest niezależnym predyktorem incydentów sercowych u początkowo nieleczonych nadciśnieniowców. W analizie innego wieloośrodkowego europejskiego badania Syst- Eur (22) wykazano, że ryzyko udaru mózgu w grupie leczonej placebo wzrasta o 80% na każdy wzrost SD dla nocnego SBP o 5 mmHg, stąd wniosek o bezpośrednim związku BPV z udarami mózgu. W pracy tej nie zaobserwowano istotnego związku między ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo- naczyniowych i zdarzeniami sercowymi a BPV. Jednak predefiniowanym punktem końcowym w badaniu Syst- Eur był udar a badanie zostało przerwane w związku z osiągnięciem istotnej redukcji ryzyka udaru. Mogło to zmniejszyć moc statystyczną do wykrycia istotnego wpływu na punkty końcowe. W badaniu Eto i wsp. (23) badano wpływ BPV na występowanie incydentów sercowo- naczyniowych u 106 starszych (wiek >60 roku życia, średnia wieku $73,9 \pm 8,1$ lat) pacjentów z nadciśnieniem w okresie średnio 34 miesięcy (zakres od 3-60 miesięcy). Autorzy zaobserwowali 39 zdarzeń sercowo naczyniowych (w tym 14 przypadków udarów mózgu i 7 zawałów serca), które znamienne częściej wystąpiły w grupie pacjentów z większą BPV.

W ostatnich latach, za sprawą obserwacji poczynionych przez profesora Rothwella i wsp. (24) (25) (26) (27) znów stało się głośno o ryzyku jakie niesie ze sobą BPV- tym razem wyrażona jako zmienność BP pomiędzy kolejnymi wizytami (*visit to visit variability*, VVV). Rothwell i wsp. (24) zauważyli że skurczowa VVV i maksymalne BP w grupie pacjentów z obecnym TIA w wywiadzie były silnym predyktorem udaru mózgu. W grupie chorych z nadciśnieniem skurczowa VVV była również silnym predyktorem incydentów wieńcowych niezależnie od średniego ciśnienia gabinetowego lub pomiarów z ABPM. BPV uzyskana z zapisów ABPM była słabszym predyktorem ale korelowała z VVV.

W innym badaniu Rothwell i wsp. (25) analizowali przyczynę dlaczego blokery kanału wapniowego (amlodypina) redukują ryzyko udaru mózgu w większym stopniu niż wynikałoby to z samego obniżenia średniego BP, tymczasem beta-blokery (atenolol) są pod

tym względem mniej efektywne niż by się mogło wydawać. Rothwell i wsp. zaobserwowali, że blokery kanału wapniowego obniżają BP bardziej jednolicie tzn. redukują BPV, podczas gdy beta-blokery zwiększają BPV. Stąd zaobserwowana różnica między tymi dwoma klasami leków w zmniejszaniu ryzyka udaru mózgu. Dlatego leki hipotensyjne powinny zmniejszać średnie BP bez zwiększania BPV lub - w idealnym przypadku - redukować równocześnie BP i BPV.

W kolejnej analizie (26) badacze stwierdzili że blokery kanału wapniowego i diuretyki najskuteczniej zmniejszają VVV i ich stosowanie jest związane z najlepszą prewencją udaru mózgu, niezależnie od średniego SBP. Beta-blokery, które w stopniu zależnym od dawki, zwiększają BPV, były najmniej skuteczne w zapobieganiu udarowi mózgu. Wpływ na BPV może odpowiadać za stopień redukcji ryzyka udaru mózgu niezależnie od redukcji średniego BP (28).

Zależność między BPV a powikłaniami narządowymi nie jest bezspornie udowodniona. Niektórzy badacze wykazali brak związku między BPV a uszkodzeniem narządów. Schillaci i wsp. (29) przebadali zależność między potencjalnie szkodliwym wpływem BPV w przebiegu nadciśnienia i strukturą lewej komory mięśnia sercowego. W tym celu przeprowadzono ABPM i badanie echokardiograficzne u 1822 pacjentów z nieleczonym pierwotnym nadciśnieniem. Badacze wykazali jedynie słabą dodatnią korelację pomiędzy SBPV a LVM w okresie dnia i w trakcie nocy, ale związek ten zanikał po uwzględnieniu wieku, płci i średniego 24 godzinnego BP. Stąd wniosek autorów, że sugerowany wpływ zmienności na serce nie istnieje. Podobny brak korelacji pomiędzy BPV i mięśniem sercowym a dokładniej indeksem masy lewej komory serca (*left ventricular mass index*, LVMI) wykazali Gosse i wsp. (30). Również Kristensen i wsp. (31) w badaniu oceniającym zależność między parametrami echokardiograficznymi serca i funkcją nerek (za pomocą

stosunku albuminy do kreatyniny w próbce porannego moczu) a BPV uzyskaną na podstawie ABPM nie stwierdzili aby pacjenci z większą BPV mieli bardziej zaawansowane zmiany narządowe niż pacjenci z mniejszą BPV.

Również około tygodniowa zmienność ciśnienia tętniczego ma wpływ na występowanie powikłań. W analizie obejmującej ponad 24 tysiące nagłych, niespowodowanych urazem zgonów w latach 1987-1991 w Berlinie stwierdzono dobową, tygodniową i sezonową zmienność z największym ryzykiem wystąpienia niekorzystnego zdarzenia w poniedziałek rano w porze zimowej (32).

Przykładem dobowej BPV jest profil nocnego spadku BP. Fizjologicznie nocny spadek BP wynosi 10-20% w stosunku do wartości mierzonych w ciągu dnia, a osoby o takim profilu BP określa się angielską nazwą: *dippers* (33). Pacjentów z niedostatecznym spadkiem nocnego BP, tj. <10% określa się terminem *non-dippers*, natomiast osoby wykazujące nadmierne obniżenie BP w trakcie snu (>20%) – *extreme dippers*. Uważa się, że nieprawidłowe dobowe profile ciśnienia typu *non-dipping* bądź *extreme dipping* uznane wykładniki zmienności krótkoterminowej- korelują dodatnio z obecnością powikłań narządowych w przebiegu nadciśnienia bądź z występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych (34) (35) (36) (37) (38). W badaniu Kuwajimy i wsp. (34) zaobserwowano, że zmniejszony spadek nocnego BP u starszych pacjentów z nadciśnieniem wiązał się z przerostem LVM. Również Cuspidi i wsp. (35) wykazali, że u osób z nadciśnieniem i z nocnym profilem BP typu *non-dipping* występuje większy stopień przerostu LVM oraz wzrost IMT. Autorzy nie stwierdzili tej zależności w przypadku retinopatii i mikroalbuminurii. Z kolei w badaniu Shimady i wsp. (37) dowiedziono, że brak lub niski spadek BP w nocy u starszych chorych z nadciśnieniem wiąże się z niemym naczyniopochodnym uszkodzeniem mózgu potwierdzonym badaniem rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI). W badaniu obejmującym 1542 osoby

z populacji japońskiej w którym średni okres obserwacji wynosił 9,2 lat (maksymalna obserwacja wyniosła 12,6 lat) stwierdzono odwrotną liniową zależność pomiędzy śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych i wielkością nocnego spadku BP, niezależnie od dobowych wartości BP i innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (39). Każde zmniejszenie wielkości nocnego spadku SBP lub DBP o 5% wiązało się z 20% wzrostem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Związek ten obserwowano nie tylko wśród chorych z nadciśnieniem ale również w grupie osób normotensyjnych (średnie 24-godzinne BP dla całej grupy wynosiło 118/69 mmHg). Nawet gdy wartości 24-godzinnego BP były podobne, osoby ze zmniejszonym nocnym spadkiem BP były obciążone większym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z osobami które należały do grupy *dippers*. Jak podkreślają autorzy nie tylko dobowe wartości BP ale również niewystarczający spadek BP jest czynnikiem ryzyka-sercowo naczyniowego.

Szczególnie w ostatnich latach pojawiło się coraz więcej dowodów na to, że właśnie nocne BP jest jednym z najczulszych predyktorów występowania incydentów sercowo-naczyniowych i przewyższa pod tym względem dzienne lub dobowe BP. W badaniu Ben-Dov i wsp. (40) analizowano zgony w grupie 3957 pacjentów w wieku 55 ± 16 (58% leczonych z powodu nadciśnienia). W okresie obserwacji wynoszącym 27750 osobołat wydarzyły się 303 zgony; autorzy korzystali z izraelskiego rejestru zgonów, niezawierającego informacji o sercowo-naczyniowej przyczynie zgonu. W modelu uwzględniającym dzienne SBP ryzyko zgonu z wiązane ze spadkiem SBP wzrastało od osób typu *dippers* ($> 10\%$ spadek nocnego SBP; HR= 1,0) poprzez *non-dippers* (spadek nocnego SBP w granicach 0%-9,9%; HR:1,3) do osób z profilem typu *risers* (wzrost SBP w nocy; HR= 1,96).

W badaniu Fagarda i wsp. (41) celem było oszacowanie prognostycznego znaczenia dziennego i nocnego BP u chorych z nadciśnieniem. Fagard i wsp. przeprowadzili

metaanalizę w grupie 3 468 pacjentów z 4 europejskich badań obserwacyjnych u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Średnia wieku badanych wynosiła 61 ± 13 lat, 61% było leczonych hipotensyjnie w momencie przeprowadzania ABPM, wykluczono osoby z przebyłym zawałem serca, udarem lub z zastoinową niewydolnością serca. Całkowity okres obserwacji wyniósł 23 164 osobo-lat. Dienne i nocne SBP miało istotną przydatność w przewidywaniu zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu, niezależnie od gabinetowego BP i czynników zakłócających. Gdy w modelu uwzględniono równocześnie dienne i nocne BP, nocne BP miało istotną wartość prognostyczną dla wszystkich ocenianych punktów końcowych podczas gdy dienne BP nie zwiększało wartości prognostycznej nocnego BP. Autorzy wnioskują, że nocne BP jest ogólnie lepszym predyktorem dla punktów końcowych niż dienne BP u pacjentów z nadciśnieniem a współczynnik nocne-dienne BP ma istotną wartość w przewidywaniu śmiertelności nawet po uwzględnieniu 24 godzinnego BP.

Również Hansen i wsp. (42) w swoim niedawnym przeglądzie systematycznym, obejmującym 23 856 chorych z nadciśnieniem i 9641 uczestników badań populacyjnych przeprowadzonych w Europie, Azji i w Ameryce Południowej zauważyli, że nocne BP jest istotnym czynnikiem ryzyka zgonu i zapadalności na chorobę sercowo-naczyniową zarówno wśród osób z nadciśnieniem jak i w populacji ogólnej, nawet po uwzględnieniu dziennego BP. Ryzyko względne związane ze wzrostem nocnego SBP o każde 10 mmHg wynosiło dla zgonu z jakiegokolwiek przyczyny 1,16 wśród pacjentów z nadciśnieniem i 1,14 w całej populacji. Z kolei ryzyko względne związane ze wzrostem nocnego SBP wynosiło dla zdarzeń sercowo-naczyniowych odpowiednio 1,19 i 1,15 (wszystkie $p < 0,001$). Przeciwnie, po uwzględnieniu nocnego BP wpływ dziennego BP na wspomniane wcześniej punkty końcowe zanikał, z wyjątkiem niekorzystnego wpływu dziennego BP na wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych w ogólnej populacji (ryzyko względne 1,09; 95% PU:

1,03— 1,16, $p < 0,001$). Stąd wniosek autorów, że nocne BP jest lepszym predyktorem niż dzienne BP.

Jednak nie tylko brak nocnego spadku BP jest niekorzystny. Również nadmierny spadek nocnego BP ($> 20\%$ w stosunku do wartości mierzonych w ciągu dnia, *extreme dippers*) okazał się być związany z niemym klinicznie niedokrwieniem mózgu (*silent cerebral infarction*, SCI), większym stopniem uszkodzenia istoty białej mózgu i częstszym bezobjawowym niedokrwieniem mięśnia sercowego (38) (43) (44) (45) (46). Prawdopodobnie nocna hipoperfuzja mózgu i/lub serca występująca u osób z profilem typu *extreme dippers*, prowadzi do uszkodzenia narządów (46).

2.2. Zjawisko *morning surge*

Wzrost BP w godzinach porannych jest określanej angielską nazwą *morning surge* (MS). Brak powszechnie uznawanej definicji MS i jednoznacznej zgodności odnośnie metody obliczania MS. Nie uzgodniono również w jaki sposób ustalić progi odcięcia pomiędzy fizjologiczną reakcją adaptacyjną a patologicznym, nadmiernym wzrostem BP w godzinach porannych. W licznych badaniach wykazano, że wielkość porannego wzrostu BP koreluje dodatnio ze stopniem uszkodzenia narządów u chorych na nadciśnienie tętnicze (47) (48) (49) oraz w sposób niezależny wpływa na ryzyko sercowo- naczyniowe i naczyniowo- mózgowe, w tym na zwiększone ryzyko nagłego zgonu sercowego (50) (51). Z drugiej strony istnieją pojedyncze doniesienia o korzystnych efektach większego MS (52) (53).

2.2.1. Mechanizm porannego wzrostu ciśnienia tętniczego

Mechanizm nagłego wzrostu ciśnienia w godzinach porannych nie został do końca wyjaśniony. Mechanizm ten jest prawdopodobnie heterogeny, wynikający ze zwiększonej aktywności fizycznej i czynników endogennych takich jak współczulny układ nerwowy, aktywność śródbłonka i aktywność reninowa osocza. Pozostanie w pozycji leżącej przez 1–1,5 h po przebudzeniu, powoduje tylko nieznaczny wzrost BP (54).

Dotł i wsp. (55), analizowali poranne wartości stężenia katecholamin (wykładnik aktywności układu współczulnego) w grupie 13 zdrowych mężczyzn. Bezpośrednio po obudzeniu u badanych wykazano nieznaczny wzrost stężenia adrenaliny w surowicy krwi, nie odnotowano zaś istotnego wzrostu stężenia noradrenaliny. Natomiast wstanie z łóżka spowodowało wzrost stężenia noradrenaliny o 180% ($p < 0,001$) oraz dalszy wzrost stężenia adrenaliny o 46% ($p < 0,05$). Na tej podstawie autorzy wnioskują, że poranne przebudzenie tylko nieznacznie zwiększa napięcie układu sympatycznego, dopiero zmiana pozycji ciała z leżącej na stojącą jest przyczyną znacznej aktywacji współczulnej.

Leary i wsp. (56) oceniali w grupie 420 osób natężenie aktywności fizycznej przy użyciu aktygrafu. Wzrost aktywności o 1 jednostkę (na 253 możliwe) wiązał się ze wzrostem SBP i DBP oraz HR odpowiednio o 3,5 mmHg, 1,4 mmHg i 2,7 uderzeń/minutę.

Marfella i wsp. (47) porównywali stężenia amin katecholowych w grupie osób z MS („MS+” zdefiniowanego jako przyrost SBP godzinach porannych ≥ 50 mmHg i/lub DBP ≥ 22 mmHg) i w grupie bez MS. Nie wykazano znamiennych różnic w stężeniu amin katecholowych, zarówno w surowicy krwi oraz w moczu, w dzień (10.00–22.00) i w nocy (22.00–6.00). Zaobserwowano natomiast, że w moczu zebrany w godzinach 6.00–10.00 od osób z nadmiernym MS (grupa „MS+”), stężenie katecholamin było znacząco wyższe

($p < 0,02$). Wyniki te wskazują na większą aktywność układu współczulnego u osób z wysokimi wartościami ciśnienia w godzinach porannych.

W cytowanej pracy Marfella i wsp. (47) oceniali również stopień aktywacji współczulnej przy pomocy badania zmienności HR. Przeprowadzona przez autorów analiza spektralna umożliwiła oszacowanie wskaźnika LF/HF (*low frequency*, LF - niska częstotliwość rytmu serca; *high frequency*, HF - wysoka częstotliwość rytmu serca), który odzwierciedla równowagę współczulno-przywspółczulną (LF: 0,05–0,15 Hz; HF: 0,15–0,50 Hz); wzrost tego wskaźnika jest markerem przewagi układu współczulnego. Stosunek LF/HF był istotnie wyższy w grupie „MS+” ($p < 0,02$) tylko w godzinach porannych (6.00–10.00); w pozostałym okresie doby nie wykazano statystycznie znamiennej różnicy między grupami. Ohisa i wsp. (57) uzyskali podobne wyniki w grupie 80 pacjentów z pierwotnym, nieleczonym nadciśnieniem tętniczym. Osoby, określone jako "*surge type*" (średnie BP ≥ 170 mmHg w okresie od 6.00 do 9.00 rano i przynajmniej o 30 mmHg wyższe w stosunku do średniego BP w godzinach 3.00-6.00 rano), charakteryzowały się znaczącym wzrostem wskaźnika LF/HF w godzinach porannych w porównaniu z pozostałymi badanymi.

Według Kario (58) szczególnie istotna z punktu widzenia klinicznego jest alfa-adrenergiczna komponenta MS, którą można ocenić, podając wieczorem alfa-bloker - doksazosynę. W efekcie zmniejsza się poranny wzrost BP i redukuje wydalanie albumin z moczem.

U osób z nadciśnieniem i z wysokim MS zależnym od komponenty alfa-adrenergicznej stwierdza się większą częstość SCI (59).

2.2.2. Kliniczne znaczenie zjawiska *morning surge*

Od blisko 20 lat kardiolodzy i hipertensjologowie wykazują duże zainteresowanie okresem porannym z uwagi na zaobserwowany dobowy rytm występowania incydentów sercowo- naczyniowych. Niekorzystne zdarzenie w tym nagły zgon, zawał serca i udar są najbardziej prawdopodobne w godzinach porannych, w ciągu pierwszych 4 do 6 godzin po obudzeniu (60). Ponieważ zauważono, że BP i HR również wykazują podobny rytm stąd wniosek, że istnieje patofizjologiczny związek pomiędzy hemodynamicznymi aberracjami (takimi jak MS) i uszkodzeniem naczyń (61). Potwierdzeniem tej teorii są liczne prace naukowe, wykazujące dodatnią korelację między wielkością MS oraz obecnością powikłań narządowych i wystąpieniem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zjawisko MS stanowi również przedmiot dyskusji nad optymalizacją terapii nadciśnienia i zapewnieniem efektu hipotensyjnego przez ponad 24 godziny w celu uniknięcia porannej zwyczajki ciśnienia.

2.2.2.1. Poranny skok ciśnienia a szkody narządowe- serce

Związek między wielkością MS a nieprawidłowościami stwierdzanymi w echokardiografii bądź elektrokardiografii został potwierdzony w licznych badaniach obejmujących zarówno osoby normotensyjne jak i z nadciśnieniem. Uważa się, że poranny wzrost BP zwiększa obciążenie następcze i sztywność tętnic, prowadząc do progresji przerostu LVM (62). Prawie 2 dekady temu Kuwajima i wsp. (63) stwierdzili, że wzrost SBP po przebudzeniu i wstaniu z łóżka koreluje dodatnio z przerostem LVM wyrażonym za pomocą LVMI ($p < 0,02$) oraz ze współczynnikiem A/E, odzwierciedlającym funkcję rozkurczową ($p < 0,01$) u chorych z nadciśnieniem. Przeciwnie, zmiana SBP bezpośrednio przed wstaniem nie korelowała z żadnym parametrem echokardiograficznym. Podobne wyniki uzyskali Gosse i wsp. (48) w grupie 181 nieleczonych pacjentów z nadciśnieniem. Wartość SBP, zarejestrowana po przebudzeniu i pionizacji, korelowała dodatnio z LVMI

i grubością tylnej ściany lewej komory serca ($p < 0,001$). Na tej podstawie autorzy wnioskują, że gwałtowne i powtarzające się codziennie poranne skoki BP mogą prowadzić do przerostu LVM. Również późniejsze prace obserwacyjne Gosse i wsp. (64), obejmujące w miarę upływu lat stopniowo zwiększaną francuską populację z okolic Bordeaux, potwierdziły wcześniejsze doniesienia. Badanie przeprowadzone w grupie 237 pacjentów z nadciśnieniem wykazało, że wyższe SBP po wstaniu koreluje dodatnio z większą LVM. Kolejna, nowsza analiza obejmująca dwa razy większą grupę (507 chorych z nadciśnieniem) była zgodna z wcześniejszymi obserwacjami- zmiana SBP po wstaniu (różnica między SBP bezpośrednio po wstaniu i SBP 30 min przed wstaniem) wiązała się z większą LVM (65).

Potwierdzeniem badań Gosse i wsp. (48) (64) (65) są obserwacje Ikedy i wsp. (66) dotyczące 297 pacjentów z nadciśnieniem leczonych przewlekle amlodypiną. Chorzy dokonywali pomiarów samodzielnie w domu średnio przez 3 miesiące: 2 pomiary tuż po wstaniu, w pozycji siedzącej przed śniadaniem i przed podaniem amlodypiny oraz 2 pomiary wieczorem tuż przed udaniem się na spoczynek, również w pozycji siedzącej. Ikeda i wsp. zauważyli że poranny wzrost SBP $> 10\text{mmHg}$ w porównaniu z wieczornym SBP jest silnym predyktorem przerostu mięśnia sercowego niezależnie od wieku i stopnia insulinooporności. Yano i wsp. (67) zwrócili uwagę na ryzyko jakie niesie ze sobą obecność MS nawet w grupie osób z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem, kiedy średnie 24 godzinne BP są niższe niż 130/80 mmHg. Osoby takie cechują znacząco wyższe wartości LVMI w porównaniu z osobami z porannym MS $<48\text{ mmHg}$. Dzienna zmienność SBP, stopień nocnego spadku BP, stężenie cholesterolu LDL i stosowanie diuretyków nie miały wpływu na tę zależność.

W cytowanej wcześniej pracy Marfelli i wsp. (47), także oceniano parametry echokardiograficzne u osób z grupy „MS+”. W porównaniu z pozostałymi badanymi, osoby te charakteryzowały się większym rozkurczowym wymiarem jamy lewej komory, grubszą

przegrodą międzykomorową oraz tylną ścianą lewej komory ($p < 0,01$). Ponadto stwierdzono, że u pacjentów ze znacznym porannym wzrostem BP występuje większa długość oraz rozrzut skorygowanych odstępów QT w godzinach między 6.00 a 10.00 rano (odpowiednio $p < 0,001$ i $p < 0,01$), nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic w zapisie EKG wykonanym w pozostałej części doby. Jest to o tyle ważne, że wydłużenie odstępu QT stanowi jeden z czynników ryzyka arytmii komorowych i nagłej śmierci sercowej wśród osób z nadciśnieniem tętniczym (68). W przeprowadzonym w Niemczech badaniu, obejmującym 344 osoby z podejrzanym bądź zdiagnozowanym nadciśnieniem (69) zauważono, że obniżki odcinka ST obserwowane w dobowym zapisie EKG były związane ze znacząco wyższymi wartościami BP w godzinach porannych. Badanie przeprowadzono z wykorzystaniem urządzenia CardioTens- aparatu rejestrującego równocześnie BP i EKG. Przyrząd zaprogramowano tak, by inicjował dodatkowy pomiar BP w przypadku stwierdzenia obniżenia odcinka ST, spełniającego kryteria niedokrwienia w zapisie EKG. Umożliwiło to analizę wzajemnych zależności pomiędzy BP i EKG w tych krytycznych momentach.

Związek pomiędzy MS i parametrami echokardiograficznymi został także zauważony w grupie osób z prawidłowymi wartościami BP. W analizie Kanedy i wsp (70), w której wśród 120 uczestników znajdowało się 71 osób normotensyjnych, zaobserwowano, że MS dostosowany do aktywności fizycznej (tzw. *morning blood pressure reactivity*, MBPR) znacząco koreluje z LVMI. Wysoka wartość MBPR (najwyższy kwartyl), nawet po uwzględnieniu wieku, BMI, płci i dobowego SBP, w dalszym ciągu pozostaje silnym predyktorem przerostu lewej komory serca. Podobnego spostrzeżenia dokonali Soyulu i wsp. (71) w grupie 70 normotensyjnych badanych- średnie poranne SBP z 4 godzin po przebudzeniu korelowało dodatnio z LVMI.

2.2.2.2. Poranny skok ciśnienia a szkody narządowe- choroba naczyń mózgowych

SCI uznaje się za silny predyktor wystąpienia udaru objawowego w przyszłości [iloraz szans (*odds ratio*, OR) wg różnych źródeł waha się w granicach pomiędzy 6 do 10] i może być uważane za najistotniejszy dla mózgu marker uszkodzenia narządowego w przebiegu nadciśnienia (49). Kario i wsp. wykonali MRI mózgu u 519 pacjentów z nadciśnieniem, zauważając, że SCI było statystycznie częściej stwierdzane w grupie osób z MS w porównaniu z grupą bez MS. W analizie regresji poranny wzrost BP był niezależnym czynnikiem mnogich SCI (≥ 2 udarów). W innej pracy opartej na stopniu redukcji MS po wieczornym podaniu alfa-blokera- doksazosyny Kario i wsp. (59) zauważyli, że obecność SCI jest ściśle związana z występowaniem MS, a zwłaszcza z jego komponentą alfa-adrenergiczną.

2.2.2.3. Poranny skok ciśnienia a szkody narządowe- nerki

Istnieją pojedyncze doniesienia sugerujące negatywny wpływ MS na funkcję nerek. W większości dotyczą one pacjentów z cukrzycą a głównym punktem oceny jest mikroalbuminuria- udowodniony wykładnik uszkodzenia nerek oraz predyktor incydentów sercowo-naczyniowych i zgonu u pacjentów z nadciśnieniem (72) (73).

W badaniu Kamoi i wsp. (74) przeprowadzonym w grupie 53 chorych z cukrzycą typu 1 częstość nefropatii u pacjentów z porannym nadciśnieniem była znacząco wyższa w porównaniu z osobami bez porannego nadciśnienia, nawet gdy ci ostatni mieli nadciśnienie w pomiarach klinicznych. Podobne wyniki uzyskali Kamoi i wsp. (75) w grupie 170 chorych z cukrzycą typu 2: częstość nefropatii była ściśle związana z porannym nadciśnieniem zdefiniowanym jako średnie SBP ≥ 130 mmHg i/lub średnie DBP ≥ 85 mmHg. W trakcie wyliczania wartości średnich wzięto pod uwagę wszystkie poranne pomiary wykonane w trakcie miesięcznej obserwacji.

Również Marfella i wsp. (76), oceniając związek pomiędzy wydalaniem albumin z moczem i zmianami BP w godzinach porannych w grupie normotensyjnych pacjentów z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 zauważyli, że w grupie osób z mikroalbuminurią wartości porannego BP były znacząco wyższe w porównaniu z grupą bez mikroalbuminurii. Autorzy nie zaobserwowali różnic pomiędzy średnimi SBP bądź DBP w nocy lub w pozostałej części dnia. Związek między porannym BP i mikroalbuminurią utrzymywał się nawet po uwzględnieniu wieku i płci. Prawdopodobnie poranny wzrost w zakresie ciśnienia systemowego może pośrednio indukować poranny wzrost ciśnienia wewnątrzklębuszkowego któremu dodatkowo sprzyja cukrzycowe zaburzenie autoregulacji tętniczek doprowadzających kłębuszka nerkowego (62).

We wspomnianym wcześniej badaniu Soyulu i wsp. (71) poświęconemu zdrowym osobom (osoby z prawidłowym BP, bez cukrzycy) wydalanie albumin z moczem korelowało dodatnio ze średnim 4-godzinnym SBP po przebudzeniu. Związek ten był obserwowany w analizie wieloczynnikowej. Stąd wniosek autorów, że utrzymujące się wysokie wartości porannego BP mogą być przyczyną subklinicznego uszkodzenia nerek.

2.2.2.4. Poranny skok ciśnienia a szkody narządowe- naczynia

2.2.2.4.1. Duże tętnice

W licznych pracach donoszono o związku pomiędzy porannym wzrostem BP a niekorzystnymi zmianami w tętnicach szyjnych zwłaszcza pogrubieniem kompleksu intima-media w tętnicy szyjnej wspólnej oraz tętnicy szyjnej wewnętrznej. IMT jest markerem służącym do oceny stopnia miażdżycy i równocześnie niezależnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo- naczyniowej. Wielkość IMT koreluje dodatnio z liczbą zwężonych naczyń wieńcowych (77) i jest uważana za niezależny predyktor rozsianego procesu miażdżycowego, wykazujący się dużą czułością i specyficznością w wykrywaniu bardziej zaawansowanego

zajęcia łożyska naczyniowego przez proces miażdżycowy (78). Ocena IMT pozwala prognozować wystąpienie incydentów sercowo- naczyniowych w przyszłości (79).

Zakopoulos i wsp. (20) analizowali współczynnik zmiany SBP w godzinach od 6.00 do 10.00 rano (*rate of SBP variation during the morning BP surge*), badaniem objęto 280 osób normotensyjnych i 234 osoby z niepowikłanym nadciśnieniem. Wzrost współczynnika zmiany SBP w okresie porannym o 0,1 mmHg/min korelował ze wzrostem IMT tętnicy szyjnej wspólnej o 0,01 mm (95% PU: 0,003 – 0,017; $p=0,008$). Stąd wniosek badaczy, że nasilone zmiany BP mogą powodować większy nacisk na ścianę naczyń i w efekcie przerost błony środkowej dużych tętnic. Yano i wsp. (67) zauważyli że wyższy MS jest związany z większą grubością tętnicy szyjnej wewnętrznej. Zależność ta występowała zarówno gdy analizowano MS jako zmienną ciągłą (wzrost MS o 10 mmHg był niezależną determinantą wysokiej wartości IMT tętnicy szyjnej wewnętrznej z ilorazem szans: 1,36; 95% PU: 1,05–1,77; $p<0,05$) jak i wówczas gdy wielkość MS została ustalona arbitralnie (za punkt odcięcia przyjęto wielkość $MS>48$ mmHg). Wyniki te zauważono w grupach z dobrze oraz ze słabo kontrolowanym nadciśnieniem.

Interesującą analizę blaszek miażdżycowych uzyskanych podczas endarterektomii wykonanej u chorych z nadciśnieniem opublikowali Marfella i wsp. (80). W grupie chorych z MS blaszki cechowały się większą zawartością makrofagów, limfocytów T, TNF- α , czynnika jądrowego κB (*nuclear factor- κB* , NF- κB , centralnego czynnika transkrypcji regulującego geny uczestniczące w procesie zapalnym), nitrotyrozyny, metaloproteinazy-9 (jeden z ważniejszych enzymów w procesie pęknięcia blaszki miażdżycowej) i wyższą aktywnością szlaku ubikwityna- proteasomy oraz większą ekspresją antygenów HLA-DR. W blaszkach tych była mniejsza zawartość mięśniówki gładkiej naczyń i śródmiaższowego kolagenu. Autorzy podejrzewają, że obecność MS powoduje wzrost aktywności szlaku ubikwityna- proteasomy w blaszkach miażdżycowych, co powiązane jest z większą

aktywnością odpowiedzi zapalnej, zależnej od NF- κ B. Zwiększona aktywność szlaku ubikwityna- proteasomy w odpowiedzi na stres oksydacyjny, związany z porannym wzrostem ciśnienia tętniczego, może wpływać na przekształcenie blaszki w formę niestabilną. Niestabilna blaszka miażdżycowa może łatwo pęknąć pod wpływem czynnika spustowego jakim jest nadmierny wzrost BP w godzinach porannych, co mogłoby wyjaśniać obserwowaną w licznych badaniach epidemiologicznych zwiększoną liczbę incydentów sercowo- naczyniowych w tej części doby.

Z kolei skuteczne leczenie hipotensyjne powoduje regresję IMT i zmniejszenie wskaźników zapalnych, co wykazano w innej analizie Marfelli i wsp. (81). W grupie 128 chorych z początkowo nie leczonym nadciśnieniem i stwierdzonym MS, wyjściowo zauważono wyższe wartości IMT, większe wydalanie katecholamin z moczem jak również wyższe stężenie wskaźników zapalnych we krwi: CRP, Il-6 i interleukiny-18 (*interleukin-18*, Il-18). Po roku efektywnej kontroli hipotensyjnej beta-blokerem zaobserwowano istotne zmniejszenie się IMT dotyczące obu tętnic szyjnych. Zmiany IMT istotnie korelowały z obniżeniem stężeń CRP, Il-6, Il-18 i ze zmniejszeniem wydalania katecholamin z moczem. Obniżenie MS było związane ze zmniejszeniem IMT, jak również ze zmniejszeniem stężeń Il-6, Il-18 i CRP, ale nie ze zmianami konwencjonalnych pomiarów BP. Porównując pacjentów którzy osiągnęli ten sam poziom redukcji BP mierzonego metoda konwencjonalną, pacjenci z wyższym MS mieli wyższe stężenia markerów zapalnych w surowicy i wyższe stężenia katecholamin w moczu. Marfella i wsp. oszacowali związek zmian IMT ze zmianami BP wykonując analizę wieloczynnikową w której IMT było zmienną zależną a konwencjonalne BP, poranny wzrost BP, poranne wydalanie katecholamin z moczem, HR, Il-6, Il-18 i CRP zmiennymi niezależnymi. Tak skonstruowany model odpowiadał za 65% zmienności IMT. Autorzy twierdzą, że MS jest czynnikiem kluczowym predysponującym do

procesu miażdżycowego, prawdopodobnie przez nadaktywność układu współczulnego i nieadekwatną sekrecję cytokin.

2.2.2.4.2. Małe tętnice

Nadciśnienie powoduje zmiany nie tylko w dużych tętnicach lecz również w małych naczyniach. Rizzoni i wsp. (82) pobrali małe tętniczki oporowe od 64 chorych z pierwotnym nadciśnieniem a następnie obliczali wykładnik ich remodelingu- współczynnik M/L czyli stosunek grubości błony środkowej (*tunica media*, M) do światła wewnętrznego naczynia (*internal lumen*, L). We wcześniejszych badaniach prospektywnych wykazano, że współczynnik M/L dla małych tętnic jest niezależnym predyktorem zdarzeń sercowo naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem (83) (84). Rizzoni i wsp. zauważyli, że remodeling małych tętnic istotnie koreluje z wielkością MS prawdopodobnie dlatego, i zwiększy MS może powodować uszkodzenie obwodowego łożyska naczyniowego lub odwrotnie zmieniona budowa naczyń może wzmacniać zmiany BP i powodować wyższe wartości MS.

2.2.3. Prognostyczna wartość *morning surge*

2.2.3.1. Wyniki badań

Jak wynika z pracy Gosse i wsp. (64) już pojedynczy, poranny pomiar SBP, zaraz po wstaniu z łóżka, może posiadać wartość prognostyczną w przewidywaniu incydentów sercowo-naczyniowych. Badanie przeprowadzono w grupie 256 pacjentów z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym, z ujemnym wywiadem w kierunku incydentów sercowo-naczyniowych, u których w chwili rozpoczęcia obserwacji nie stwierdzono powikłań nadciśnienia. Po wdrożeniu terapii hipotensyjnej chorych obserwowano przez ponad 5 lat

(średni czas obserwacji 84 ± 29 miesięcy). W tym okresie odnotowano wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych u 23 osób, u których zauważono znacząco wyższe wartości SBP, zmierzonego bezpośrednio po wstaniu. W analizie statystycznej pacjentów podzielono na kwartyle w zależności od wartości SBP po porannej pionizacji; w grupie z najwyższymi wartościami SBP (tj. >152 mmHg) znacząco wzrosło prawdopodobieństwo incydentu sercowo-naczyniowego. W trakcie obserwacji zmarło 14 osób z czego 5 zgonów było spowodowanych chorobą sercowo-naczyniową. Gdy porównano 3 grupy pacjentów: zmarłych z przyczyn sercowo-naczyniowych, zmarłych z innych przyczyn oraz tych będących dalej w obserwacji, tylko SBP po wstaniu było znacząco wyższe w pierwszej grupie (odpowiednio 175 ± 23 mmHg vs 152 ± 23 mmHg vs 137 ± 23 mmHg, $p = 0,001$).

Kolejne doniesienie Gosse i wsp. (65) dotyczyło większej, 507-osobowej grupy a czas obserwacji wydłużył się do średnio 92 ± 36 miesięcy. W tym okresie wystąpiło 31 zdarzeń sercowo-naczyniowych z których 6 zakończyło się zgonem (odnotowano 10 przypadków choroby niedokrwiennej serca wymagających angioplastyki lub rewaskularyzacji, 9 udarów mózgu udokumentowanych w tomografii komputerowej, 5 przypadków choroby tętnic kończyn dolnych wymagających rewaskularyzacji lub angioplastyki, 2 tętniaki aorty brzusznej, 2 schyłkowe niewydolności nerek). Wykazano statystycznie istotną zależność pomiędzy zmianą SBP po wstaniu (*SBP change on rising*, różnica pomiędzy SBP bezpośrednio po wstaniu i SBP 30 min przed wstaniem) a wystąpieniem zdarzenia sercowo-naczyniowego tylko w kwartylu osób u których ta zmiana jest największa, niezależnie od wieku i dobowego SBP.

W 5- letniej analizie Amici i wsp. (85) obserwowano 42 starsze osoby (>60 r.ż., średnia wieku 65,92 lata) z których 10 miało prawidłowe wartości BP a 32 dobrze kontrolowane nadciśnienie. W okresie badania wszystkie 5 zdarzeń sercowo-naczyniowych wystąpiło rano pomiędzy godziną 4.00 a 12.00. Amici i wsp. stwierdzili, że nadmierny

poranny MS okazał się być niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia incydentów naczyniowych zarówno u osób normotensyjnych jak i u osób z nadciśnieniem dobrze kontrolowanym. W badaniu obejmującym populację irlandzką (86) ryzyko względne wystąpienia zgonu z powodu sercowo-naczyniowego, udaru mózgu lub incydentu sercowego na każdy wzrost MS o 10 mmHg wynosiło odpowiednio: 1,38, 1,37 i 1,39. Wyniki były również istotne po uwzględnieniu takich zmiennych jak wiek i dobowe BP.

W szeroko cytowanym doniesieniu Kario i wsp. (49), przedstawiającym wyniki prospektywnej obserwacji (średnio 41 miesięcy) 519 starszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, wykazano, że ryzyko wystąpienia udaru mózgu (rozpoznawanego metodą MRI), było 2,7 razy wyższe wśród osób, których wielkość MS przekraczała 55 mmHg ($p = 0,04$). W innym japońskim badaniu (87) w którym obserwowano 1 410 osób przez 10 lat, wystąpienie krwotocznego udaru mózgu było znacząco związane z wyższym MS ($MS > 25$ mmHg). Analiza BP jako zmiennej ciągłej wykazała, że wzrost MS jest związany ze wzrostem ryzyka krwawienia śródmózgowego (wzrost MS o 1 SD czyli 13,8 mmHg wiązał się ze zwiększeniem ryzyka krwawienia śródmózgowego o 34%).

Również pojawienie się typowych objawów choroby naczyń obwodowych, potwierdzone badaniem USG tętnic kończyn dolnych jest związane z obecnością $MS \geq 20/15$ mmHg (MS zdefiniowano jako różnicę pomiędzy średnimi odczytami BP w okresie 7.00-9.00 rano a średnim nocnym BP) (88).

Nie można nie wspomnieć o jednej z najnowszych i największych analiz poświęconych MS w której wzięło udział 5645 osób z 8 populacji z 3 kontynentów, w tym 296 osób z Krakowa. Okres obserwacji wyniósł 11,4 lat (5-95 percentyl okresu obserwacji: 2,5-15,5 lat). W tym czasie 785 osób zmarło a 611 doświadczyło poważnego powikłania sercowo-naczyniowego. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że ryzyko względne

śmiertelności całkowitej, incydentów sercowo-naczyniowych, incydentów sercowych i incydentów wieńcowych dla $MS \geq 37$ mmHg (najwyższy decyl) wynosi odpowiednio: 1,32 (95% PU: 1,09 – 1,59; $p=0,004$), 1,30 (95% PU: 1,06 – 1,60; $p=0,01$), 1,52 (95% PU: 1,15 – 2,00; $p=0,004$), 1,45 (95% PU: 1,04 – 2,03; $p=0,03$). Autorzy uważają, że prawdopodobnie dopiero wielkość $MS < 20$ mmHg nie jest związana ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Co ciekawe, w tak dużej grupie 5645 pacjentów, z których 1396 osób pochodziło z Ohasamy, nie wykazano związku między dużym MS a śmiertelnością sercowo-naczyniową bądź wystąpieniem udaru mózgu. Jest to o tyle interesujące, że wcześniejsze doniesienia japońskie (49) (87) łączyły MS z udarem mózgu.

W piśmiennictwie polskim dostępne są nieliczne informacje dotyczące zagadnienia porannego wzrostu BP. Większość dużych badań klinicznych zajmujących się porannym BP przeprowadzona została w populacji japońskiej a ich wyniki trudno ekstrapolować na populację polską m.in. ze względu na fakt, że głównym powikłaniem sercowo-naczyniowym nadciśnienia w populacjach dalekowschodnich jest udar mózgu (89) a w populacjach europejskich ostry incydent wieńcowy (90).

2.2.3.2. Dowód pośredni - sjest

Siłę postulatu o niekorzystnym efekcie porannego wzrostu BP wzmacniają obserwacje dotyczące zmian BP w trakcie sjesty i tuż po jej zakończeniu. Zauważono, że przebudzeniu się po popołudniowej drzemce również towarzyszy wzrost BP, choć nie jest on tak znaczący jak w godzinach porannych (91). W krajach południowych, gdzie sjest jest normalnym elementem dnia, zaobserwowano drugi szczyt występowania incydentów sercowo-naczyniowych (92) (93) (94). Dwie grupy badawcze, prowadzące niezależne od siebie

badania w Grecji, zauważyły zwiększone ryzyko udarów związanych z przebudzeniem się po popołudniowej drzemce (92) (95).

2.2.3.3. Pojedyncze doniesienia o korzystnym efekcie *morning surge*

W badaniu obejmującym 808 starszych (≥ 60 r.ż.) pacjentów z nadciśnieniem, Staessen i wsp. (52) zaobserwowali że wzrost porannego BP o 1 mm na godzinę był związany z 8% spadkiem częstości zdarzeń sercowo- naczyniowych. Niedawno ukazała się bardzo interesująca praca Israel i wsp. (53), w której opublikowano wyniki analizy śmiertelności całkowitej 2627 pacjentów monitorowanych przez średnio 6,5 roku (25–75 percentyl okresu obserwacji wynosił 5,6–11,5 lat). Autorzy zauważyli, że wyższy MS był związany ze znaczącym zmniejszeniem ryzyka śmierci [ryzyko względne = 0,61 (0,47–0,79), $p < 0,001$] po uwzględnieniu wpływu wieku, płci, nadciśnienia, cukrzycy i dobowego SBP. Doniesienie to jest jednym z niewielu głosów w sprawie korzyści płynących z obecności MS.

2.3. Definicje *morning surge*

Ze względu na brak jednoznacznego kryterium definiowania nadmiernego wzrostu ciśnienia tętniczego w godzinach porannych, w dotychczasowym piśmiennictwie spotkać można wiele, czasem bardzo różnych metod określania tego zjawiska. Suzuki i wsp. (96) zdefiniowali *morning surge*, (nadmierny wzrost ciśnienia tętniczego) jako przyrost powyżej 50 mmHg (90 percentyl, w grupie 35 osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia), w okresie od 4.00 do 9.00 rano, w stosunku do najniższego ciśnienia w nocy. W pracy tej 41 pacjentów (60%), spośród 68 badanych z nadciśnieniem tętniczym, spełniało kryterium tak zdefiniowanego porannego wzrostu ciśnienia. Pięciogodzinny okres poranny (4.00–9.00) określono w sposób arbitralny, nie uwzględniając indywidualnego czasu przebudzenia lub wstania z łóżka.

Marfella i wsp. (47) zdefiniowali rozmiar porannego wzrostu ciśnienia tętniczego jako różnicę między średnią wartością BP w godzinach od 6.00 do 10.00 a średnim BP w nocy (1.00–6.00). Podobnie jak w cytowanym wyżej badaniu, za nadmierny wzrost BP w godzinach porannych przyjęto wartość odpowiadającą 90. percentylowi tej różnicy - dla SBP było to ≥ 50 mmHg i/lub dla DBP ≥ 22 mmHg.

Kuwajima i wsp. (63) przebadali 23 starsze osoby z nadciśnieniem tętniczym, określając dokładny czas wstania z łóżka - pacjenci mieli założone detektory ruchu. Poranny skok BP zdefiniowano jako różnicę między najwyższą wartością BP w trakcie 3 godzinnego okresu po wstaniu a wartością BP bezpośrednio po wstaniu (średnio $32,6 \pm 18,7$ mmHg; zakres: 0–90 mmHg).

Gosse i wsp. (48) analizowali poranny wzrost ciśnienia tętniczego u 181 nieleczonych pacjentów z nadciśnieniem. Wielkość porannego skoku BP określono, wyliczając różnicę między wynikiem pojedynczego pomiaru ciśnienia tuż po wstaniu (pacjent inicjował pomiar) a średnim ciśnieniem w ciągu nocy (22.00–6.00). Średni wzrost BP kształtował się na poziomie 18 ± 19 mmHg dla SBP (zakres od -32 do $+116$ mmHg) oraz 16 ± 13 mmHg dla DBP (zakres od -25 do $+56$ mmHg). Znaczny rozrzut oraz obecność ujemnych wartości jest prawdopodobnie wynikiem przejściowego, ortostatycznego spadku ciśnienia, występującego u niektórych pacjentów tuż po pionizacji. Fakt ten utrudnia oszacowanie predykcyjnej wartości porannego wzrostu ciśnienia tętniczego. W takich przypadkach prawdopodobnie słuszniejsza jest ocena zmienności ciśnienia w okresie 2–3 godzin po przebudzeniu i pionizacji.

Leary i wsp. (56) w badaniach prowadzonych w grupie 420 osób (w tym 82 z prawidłowym ciśnieniem i 55 osób z kontrolowanym nadciśnieniem) zdefiniowali MS jako różnicę między średnim ciśnieniem w ciągu 4 godzin przed obudzeniem się a średnim

ciśnieniem z 4 godzin po obudzeniu, na podstawie 24-godzinnego monitorowania. Czas pobudki określono indywidualnie dla każdego badanego. Poranny skok ciśnienia tętniczego wynosił średnio 23 ± 13 mmHg dla SBP oraz 15 ± 10 mmHg dla DBP.

Kario i wsp. (49) przeprowadzili badanie wśród 519 starszych pacjentów z nadciśnieniem (średni wiek badanych wynosił 72 lata). Poranny wzrost ciśnienia tętniczego oznaczyli jako różnicę między średnim SBP z 2 godzin po przebudzeniu oraz średnim SBP z 3 kolejnych pomiarów w nocy (wartość minimalna ± 1 pomiar sąsiadujący). Średnia różnica wynosiła 34 ± 18 mmHg, jako nadmierny wzrost SBP (*morning surge*) określono wartość odpowiadającą 90. percentylowi różnicy (≥ 55 mmHg). W kolejnych pracach Kario i wsp., stosując tę samą definicję, zmieniali progi odcięcia dla MS. W 98 osobowej grupie starszych pacjentów (średni wiek $70 \pm 6,8$ lat) z nadciśnieniem, do grupy *surge* zakwalifikowano osoby z $MS > 45$ mmHg (59). W pracy porównującej wpływ kandesartanu i lizinoprilu na BP, osoby z grupy *surge* miały $MS > 36$ mmHg (97).

W tabeli 1 zestawiono wybrane sposoby definiowania MS, jakie pojawiły się w piśmiennictwie w ciągu ostatniego dwudziestolecia.

Tabela 1. Wybrane definicje *morning surge*

Lp	Autor (publikacja)	Badana populacja	Definicja MS
1	Suzuki i wsp. (96), 1993	n = 68; nieleczeni chorzy z nadciśnieniem	MS: wzrost BP >50 mmHg (90. percentyl w grupie 35 osób normotensyjnych) we wczesnych godzinach porannych (4.00–9.00) vs. najniższe BP w nocy (n = 41)
2	Kuwajima i wsp. (63), 1995	n = 23; osoby z nadciśnieniem	MS: różnica między maksymalnym BP w ciągu 3 godzin po wstaniu i BP w momencie wstania z łóżka
3	Gosse i wsp. (48), 1997	n = 181; nieleczeni chorzy z nadciśnieniem	MS: różnica między wartością BP bezpośrednio po wstaniu średnią wartością BP w nocy (22.00–6.00)
4	Rosito i wsp. (98), 1997	n = 13; chorzy z nadciśnieniem; wiek 21–62 lat	MS: różnica między średnią wartością BP w nocy (24.00–6.00) i średnią wartością BP rano (6.00–12.00)
5	Pasic i wsp. (99), 1998	n=32; chorzy z nadciśnieniem	MS: różnica między średnią wartością BP w ciągu 3 godzin po porannym wstaniu i średnią wartością BP w 3-godzinym przed porannym wstaniem
6	Redon i wsp. (100), 2001		MS: różnica między średnią wartością SBP w ciągu 1 godziny po porannym wstaniu i 1 godziny przed porannym wstaniem
7	Leary i wsp. (56), 2002	n = 420; wiek 15–81 lat	MS: różnica między średnią wartością BP z 4 godzin po obudzeniu i średnią wartością BP z 4 godzin przed obudzeniem
8	Marfella i wsp. (47), 2003	n = 156; nieleczeni chorzy z nadciśnieniem; wiek: 40–60 lat	MS: wzrost SBP ≥ 50 mmHg i/lub DBP ≥ 22 mmHg (90. percentyl w grupie osób z prawidłowym BP) w godzinach 6.00–10.00 vs. średnie BP w nocy (01.00–6.00)
9	Kario i wsp. (49), 2003	n = 519; chorzy z nadciśnieniem; wiek > 50	MS: 90. percentyl, tzw. <i>Sleep-through</i> MS (≥ 55 mmHg, n = 53) <i>Sleep-through</i> MS = różnica między średnią wartością SBP z 2 godzin po obudzeniu i średnią z 3 pomiarów w nocy obejmujących wartość najniższego BP (najniższe SBP w nocy ± 1 sąsiadujący pomiar) <i>preawaking MBPS</i> = różnica między średnią wartością SBP z 2 godzin po przebudzeniu i średnią wartością SBP z 2 godzin przed przebudzeniem
10	Bilo i wsp. (101), 2003	n = 2102	Rozmiar MS [mmHg]: różnica między najwyższym BP w 1 godzinie po obudzeniu (H) i najniższym BP w 1. godzinie poprzedzającej pobudkę (L) krzywa MS (nachylenie): MS rozmiar/(czas pomiaru H–czas pomiaru L)
11	Gosse i wsp. (65), 2004	n=507 nieleczeni chorzy z nadciśnieniem śr. wieku 49 okres obserwacji 92 $\pm$ 36 miesięcy (7,7 $\pm$ 3 lat)	MS: różnica między SBP bezpośrednio po wstaniu i SBP zmierzonym w ciągu ostatnich 30 min tuż przed wstaniem (pionizacją) z łóżka
12	Murakami i wsp. (102), 2004	n=135 śr. wieku 56,6 $\pm$ 11 lat	MS: różnica między średnią wartością BP w ciągu 3 godzin po przebudzeniu i średnim BP w nocy
13	Wizner, Zimmer-Satora i wsp. (103) 2004	n=320	MS: różnica między maksymalnym SPB w ciągu 2 godzin po przebudzeniu i najniższym SBP w 1 godzinie przed obudzeniem

3. Efekt białego fartucha

O fenomenie występowania wyższych wartości BP w warunkach gabinetu lekarskiego, w porównaniu z BP uzyskiwanym w pomiarach domowych, po raz pierwszy doniesiono w latach 40 tych ubiegłego wieku (104). Autorzy wiązali to z emocjami i z napięciem jakie towarzyszą wizycie w gabinecie lekarskim. W kolejnych badaniach zjawisko to potwierdzono: Sokołow i wsp. (105) wykorzystali przenośne urządzenie do nieinwazyjnego pomiaru BP stwierdzając, że ambulatoryjne pomiary BP rejestrowane w ciągu dnia były niższe niż gabinetowe, Floras i wsp. (106), dokonując ciągłych wewnątrz tętnicznych zapisów BP uzyskali podobne obserwacje. Kolejnym krokiem było zwrócenie uwagi na problem nadciśnienia białego fartucha [*white coat hypertension*, WCH (107) (108)] zdefiniowanego jako stwierdzenie podwyższonych wartości BP w gabinecie lekarskim i prawidłowych wartości w pomiarach ambulatoryjnych. Pickering i wsp. (109) obserwowali grupę 292 nieleczonych pacjentów z granicznym nadciśnieniem (gabinetowe DBP w granicach 90-104 mmHg). W przypadku 21% badanych zauważyli normalne wartości dziennego BP w pomiarach ambulatoryjnych. Badacze określili to zjawisko jako WCH i zaobserwowali, że występuje one częściej u kobiet, osób młodszych, z niższą masą ciała i z niedawno rozpoznany nadciśnieniem. Fenomen WCH jest bardziej zaznaczony jeśli pomiarów dokonuje bezpośrednio lekarz. Ciekawostką jest spostrzeżenie, że gdyby badacze stosowali aktualne (tj. <135/85 mmHg) niższe progi odcięcia prawidłowych wartości dziennego BP a nie wartości graniczne użyte w pracy (wartości <134/90 mmHg mieściły się poniżej 90 percentyla w grupie z prawidłowym BP), procent ten mógłby być mniejszy. Od czasu publikacji Pickeringa i wsp. (109) WCH stwierdzono u ok. 20% chorych z nadciśnieniem tętniczym (110) (111) (112), choć rozpiętość procentowa wahała się od 12,1% do 53,2% (113) a nawet do 60% (114).

Kolejnym krokiem była obserwacja, że osoby z „prawdziwym” nadciśnieniem również mają podwyższone wartości BP w gabinecie co określono efektem białego fartucha (*white coat effect*, WCE). WCE zdefiniowano jako występującą u leczonych chorych z nadciśnieniem różnicę między gabinetowym SBP lub DBP a dziennym BP odpowiednio ≥ 20 mmHg i/lub ≥ 10 mmHg. Kryteria te zostały określone aby zapobiegać nadmiernemu, niepotrzebnemu spotęgowaniu terapii hipotensyjnej. Innymi słowy WCE jest miarą nadciśnienia indukowanego w gabinecie u pacjenta z nadciśnieniem (115) i może dotyczyć chorego leczonego ale również nie stosującego terapii hipotensyjnej.

Jak podkreślił Pickering (116), WCH odnosi się do sytuacji rozpoznania nadciśnienia wtedy gdy wartości ambulatoryjne BP są prawidłowe, WCE to wzrost wysokości pomiarów BP w gabinecie co związane jest z wykonywaniem pomiaru.

4. Cel pracy

W piśmiennictwie polskim dostępne są nieliczne informacje dotyczące zagadnienia porannego wzrostu BP. Większość dużych badań klinicznych zajmujących się porannym BP przeprowadzona została w populacji japońskiej a ich wyniki trudno ekstrapolować na populację polską m.in. ze względu na fakt, że głównym powikłaniem sercowo-naczyniowym nadciśnienia w populacjach dalekowschodnich jest udar mózgu (89) a w populacjach europejskich ostry incydent wieńcowy (90).

Celem głównym przeprowadzanego badania była ocena powtarzalności MS oszacowanego na podstawie wybranych definicji w stosunku do powtarzalności innych parametrów uzyskanych na podstawie ABPM.

Celami dodatkowymi były:

1. Ocena powtarzalności zjawiska MS w grupie osób leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego oraz w grupie osób z prawidłowymi wartościami BP.
2. Określenie czy obecność zjawiska białego fartucha (*white coat effect*, WCE) wpływa na powtarzalność porannego wzrostu ciśnienia.

5. Metodyka

5.1. Materiał badawczy

5.1.1. Populacja

Rekrutacja uczestników badania została przeprowadzona wśród pacjentów Oddziału Klinicznego Kliniki Chorób Wewnętrznych i Geriatrii SU, Przyklinicznej Specjalistycznej Poradni Nadciśnienia Tętniczego oraz Centralnej Izby Przyjęć Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Do badania włączono również zdrowych ochotników. W sumie w badaniu

wzięło udział 55 osób ze zdiagnozowanym i leczonym farmakologicznie pierwotnym nadciśnieniem tętniczym oraz grupa 37 osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi.

Uzyskano pozytywną opinię Komisji Bioetycznej (nr KBET/83/B/2011) na przeprowadzenie badania. W każdym przypadku pacjent był informowany ustnie o celu i charakterze badania a dodatkowo przed włączeniem otrzymywał pisemną informację na temat badania. Dane nie były przetwarzane jeśli nie uzyskano świadomej zgody uczestnika.

5.1.2. Opis badania

Badanie było badaniem prospektywnym, w którym zrekrutowani pacjenci w liczbie 92 osób poddani zostali:

- pomiarom antropometrycznym (masa ciała, wzrost, obwód pasa i bioder)
- pomiarom BP metodą konwencjonalną
- 3-krotnej całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego krwi (ABPM)

Każdy z badanych wypełnił ankietę dotyczącą czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

5.1.3. Kryteria włączenia

1. wiek > 18 r.ż.
2. zgoda pacjenta na udział w proponowanym badaniu
3. w przypadku pacjentów ze zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym: brak modyfikacji leczenia hipotensyjnego w ciągu ostatnich 14 dni poprzedzających włączenie do badania oraz w trakcie trwania badania
4. początek spoczynku nocnego przed godziną 1.00
5. nieprzerwana rejestracja BP przez minimum 24 godziny
6. w zapisie ABPM uzyskano minimum 70% udanych pomiarów

7. okres braku zapisu pomiarów jest nie dłuższy niż 2 godziny

5.1.4. Kryteria wyłączenia

1. niespełnienie kryteriów włączenia
2. ostry stan zapalny
3. zła tolerancja ABPM przez pacjenta (m.in.: zaburzenia snu, drętwienia i parestezje kończyny górnej objętej mankietem do pomiaru CTK, objaw Rumpla- Leedego)
4. brak trzech kolejnych pomiarów ABPM
5. praca zmianowa

5.2. Metody

5.2.1. Pomiary ciśnienia tętniczego krwi

Do badania użyto zwalidowanych oscylometrycznych aparatów typu SpaceLabs 90207 (Spacelabs- 90207, Inc. Redmond, WA – USA), znajdujących się w Pracowni Holterowskiej Kliniki Chorób Wewnętrznych i Geriatrii SU.

Przed założeniem aparatu do ABPM, każdemu badanemu zmierzono BP na obu kończynach górnych. Pomiaru dokonywano sfigmomanometrem rtęciowym w pozycji siedzącej, po minimum 5- minutowym odpoczynku. W przypadku gdy obie różnice pomiędzy SBP i DBP mierzonym na kończynach górnych były mniejsze niż 10 mmHg, mankiet ABPM zakładano na kończynę dominującą. Jeśli różnica BP była większa niż 10 mmHg, mankiet zakładano na ramię z wyższym BP. Rozmiar mankieta dopasowywano w zależności od obwodu ramienia, zgodnie z protokołem ABPM. Aparat dokonywał pomiarów SBP, DBP i HR automatycznie co 30 min w ciągu nocy (22.00-6.00) w trybie bez dźwięku i co 15 min w ciągu dnia (6.00-22.00), sygnalizując zbliżający się pomiar ostrzeżeniem dźwiękowym.

Aparaty do ABPM zakładano w godzinach porannych między 6.00 a 12.00 i zdejmowano po minimum 24 godzinach nieprzerwanego noszenia ABPM, następnego dnia. Każdorazowo pacjent otrzymywał jednostronicowy „dzienniczek aktywności życiowej” w którym notował godziny położenia się do łóżka, porannego wstania, przyjęcia leków, ilość wypitej kawy i alkoholu, najważniejsze wydarzenia z dziennej aktywności m.in. posiłki, stres i wysiłek fizyczny. Badani zostali poinformowani o konieczności prowadzenia normalnej aktywności w czasie trwania badania. Osoby którym aparat znacznie przeszkadzał w całodobowym funkcjonowaniu, a zwłaszcza istotnie zaburzał sen, zostały wykluczone z badania.

5.2.2. Schemat badania ABPM

Pomiary ABPM wykonywane były wg następującego schematu:

- I pomiar: został wykonany w dowolnym roboczym dniu tygodnia
- II pomiar: po upływie 14 ± 7 dni od badania, w tym samym dniu tygodnia co I badanie (np. jeśli I pomiar ABPM wykonano w poniedziałek, II pomiar ABPM również wykonano w poniedziałek)
- III pomiar: badanie wykonano w dniu wolnym od pracy- z soboty na niedzielę, około 3 tygodnie od I pomiaru

5.2.3. Definicje *morning surge* użyte w analizie

W pracy wykorzystano następujące definicje *morning surge* :

Sleep-through MS: różnica między średnią wartością SBP z 2 godzin po obudzeniu i średnią z 3 pomiarów w nocy obejmujących wartość najniższego SBP (najniższe SBP w nocy ± 1 sąsiadujący pomiar). Definicja użyta po raz pierwszy przez Kario i wsp. (49).

Preawake MS: różnica między średnią wartością SBP z 2 godzin po przebudzeniu i średnią wartością SBP z 2 godzin przed przebudzeniem. Definicja użyta po raz pierwszy przez Kario i wsp. (49).

Bilo MS: różnica między najwyższym SBP w 1 godzinie po obudzeniu i najniższym SBP w 1. godzinie poprzedzającej pobudkę. Definicja użyta po raz pierwszy przez Bilo i wsp. (101).

Wizner, Zimmer-Satora MS: różnica między maksymalnym SBP w ciągu 2 godzin po przebudzeniu i najniższym SBP w 1 godzinie przed obudzeniem. Definicja użyta po raz pierwszy przez Wizner, Zimmer-Satora i wsp. (103).

W ocenie uwzględniono także procent nocnego spadku SBP wyliczony zgodnie z definicją O'Brien (33) jako iloraz różnicy pomiędzy średnim dziennym SBP i średnim nocnym SBP do średniego dziennego SBP. Wynik ilorazu pomnożono przez 100. Analogicznie uzyskano procent nocnego spadku DBP.

Zjawisko białego fartucha (WCE) oceniono na podstawie pierwszego pomiaru SBP uzyskanego z każdego 24- godzinnego zapisu monitorowania ciśnienia. Obecność zjawiska białego fartucha stwierdzano, jeśli różnica między pierwszym pomiarem SBP w I zapisie ABPM a średnim dziennym SBP w I pomiarze ABPM była większa niż 10 mmHg.

Następujące dane zostały uwzględnione w przypadku większości pacjentów: wiek, wzrost, masa ciała, płeć, konwencjonalne BP, obecność czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (palenie, cukrzyca, wywiad w kierunku obecności chorób sercowo-naczyniowych).

5.3. Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego SAS v. 9.2 (licencja dla Uniwersytetu Jagiellońskiego). Rozkład zmiennych mierzalnych analizowano graficznie i testem Shapiro-Wilka wykorzystując procedurę UNIVARIATE, w przypadkach wątpliwych wykorzystano regułę dwóch sigm: $2 \times SD$ od średniej nie przekracza wartości średniej analizowanej zmiennej.

Powtarzalność zmiennych

Graficzne analizy powtarzalności pomiarów za pomocą metody Blanda-Altmana (117) i *Mountain plot* (118) przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego MedCalc v. 11.3.0.0.

Dla porównania wartości średnich $\pm SD$ między dwoma powtórzonymi pomiarami ABPM (drugi vs pierwszy) zastosowano test t-Studenta dla prób zależnych. Różnice między trzema kolejnymi pomiarami określono przy użyciu jednoczynnikowej analizy wariancji dla pomiarów powtarzanych z wykorzystaniem procedury GLM w pakiecie SAS.

Do oceny powtarzalności zastosowano współczynnik powtarzalności (*repeatability coefficient*, RC), który określono jako 2-krotność SD różnicy powtórzony vs pierwszy pomiar. Następnie RC został wyrażony jako procent średniej z powtózonego pomiaru czyli współczynnik M. W analizie użyto też współczynnika maksymalnej zmienności (*maximal variation*, MV) zdefiniowanego jako 4-krotność SD średniej z pierwszego i z powtózonego pomiaru (119).

Modele regresji

Jako zmienną zależną w modelach regresji standardowej, prostej lub wieloczynnikowej, przyjmowano:

1. wielkość porannego wzrostu ciśnienia tętniczego ocenianą w pierwszym pomiarze ABPM, według przyjętych w pracy definicji tego zjawiska;

2. powtarzalność porannego wzrostu ciśnienia tętniczego (MS), za którą przyjęto:
 - a. różnicę między wielkością MS w II pomiarze ABPM minus MS w I pomiarze ABPM z zachowanym znakiem tj. $\Delta (MS2 - MS1)$;
 - b. różnicę między wielkością MS w II pomiarze ABPM minus MS w I pomiarze ABPM, wyrażoną wartością bezwzględną tj. $\Delta |MS2 - MS1|$;
 - c. logarytm naturalny z bezwzględnej wartości różnicy między wielkością MS w II pomiarze ABPM minus MS w I pomiarze ABPM tj. $\log_n \Delta |MS2 - MS1|$.

W modelach regresji logistycznej za zmienną zależną przyjęto górny, 75 percentyl bezwzględnej wartości różnicy między MS w drugim pomiarze ABPM minus MS w pierwszym pomiarze ABPM tj. 75 perc. $\Delta |MS2 - MS1|$.

Za główne zmienne niezależne uznano te, które wynikały z założeń prezentowanej pracy tj. obecność WCE lub te, których wpływ na badane zmienne był istotny statystycznie w większości przeprowadzonych analiz regresji krokowej (tzw. *stepwise regression*) tj. dobowy zmienność ciśnienia tętniczego skurczowego (24_SBPV), wartość ciśnienia tętniczego skurczowego w pomiarze gabinetowym (gabinetowe SBP), a także dobowy częstość akcji serca (dobowy HR).

W odniesieniu do każdej z przyjętych w pracy definicji porannego wzrostu ciśnienia tętniczego oraz zmiennych odzwierciedlających powtarzalność tego zjawiska, zastosowano następujący schemat analiz:

1. analiza niestandardyzowana obejmująca modele regresji liniowej i regresji logistycznej;
2. analiza standaryzowana do płci, wieku i wartości ciśnienia tętniczego skurczowego w pomiarze gabinetowym lub do efektu białego fartucha (w przypadku modelu z pomiarem gabinetowym ciśnienia tętniczego) – obejmująca modele regresji wieloczynnikowej liniowej i logistycznej;

3. analiza w pełni standaryzowana do wieku, płci, wartości gabinetowego SBP, obecności WCE, prowadzonego leczenia hipotensyjnego, palenia tytoniu, dodatniego wywiadu w kierunku cukrzycy, incydentów sercowo-naczyniowych oraz do 24_SBPV, wyrażonej SD od wartości średniej BP z całej doby i średniej dobowej HR – obejmująca modele regresji wieloczynnikowej, liniowej i logistycznej.

Za istotny statystycznie przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$

6. Wyniki

6.1. Charakterystyka podstawowa

W badaniu wzięły udział 92 osoby w tym 55 (59,8%) ze zdiagnozowanym i leczonym farmakologicznie pierwotnym nadciśnieniem tętniczym oraz 37- osobowa grupa z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi (40,2%). Średnia wieku uczestników wynosiła $50,6 \pm 17,2$, większość badanych stanowiły kobiety (57,6% kobiet vs 42,4% mężczyzn).

Osoby z nadciśnieniem były istotnie starsze, ze znamienne wyższym odsetkiem osób > 60 roku życia w tej grupie. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic między grupą osób z nadciśnieniem a grupą normotensyjną, porównując je pod względem płci, wykształcenia, aktualnego palenia tytoniu, cukrzycy, przebytych: zawału serca, udaru mózgu lub przemijającego ataku niedokrwiennego.

Analizując stan cywilny zauważono że większość osób z nadciśnieniem stanowiły osoby które zawarły związek małżeński (75,0%) lub których współmałżonek zmarł (12,5%) podczas gdy w grupie osób normotensyjnych większość była stanu wolnego (42,9%) lub pozostawała w związku małżeńskim (53,5%); różnica ta była znamienna statystycznie.

Osoby z nadciśnieniem istotnie częściej były nieaktywne zawodowo, miały także wyższy wskaźnik masy ciała, w tej grupie był znamienne wyższy procent osób z nadwagą lub otyłością. Również wskaźniki obwodu brzucha i otyłości brzusznej były istotnie wyższe w grupie osób z nadciśnieniem. Wśród 92 osób-13 osób paliło papierosy, nie zaobserwowano istotnych różnic, analizując liczbę palaczy pomiędzy omawianymi grupami.

Na podstawie dostępnych wyników ankietowych oszacowano, że w badanej populacji 8% cierpiało z powodu choroby niedokrwiennej serca a częstość ta była istotnie wyższa w grupie chorych z nadciśnieniem, ponadto 1,3% badanych przeżyło zawał serca, 6,7% udar mózgu lub przemijające niedokrwienie a 9,9% cierpiało z powodu cukrzycy (różnice między grupami nieistotne statystycznie). Wyniki przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Charakterystyka badanych, z podziałem na grupy .

	Nw	Ogółem n=92	Nw	Leczeni z powodu nadciśnienia n=55	Nw	Nieleczeni z powodu nadciśnienia n=37	P
Wiek (lata)	90	50,6 ± 17,2	54	59,6 ± 11,0	36	37 ± 14,8	<0,0001
wiek ≥ 60 r.ż (%)	90	32,2	54	48,2	36	8,3	<0,0001
Płeć (% mężczyzn)	92	42,4	55	45,5	37	37,8	0,523
Wykształcenie (%)							
Podstawowe	76	1,3	48	2,1	28	0,0	0,297
Zawodowe	76	11,8	48	16,7	28	3,6	
Średnie	76	50,0	48	47,9	28	53,6	
Wyższe	76	36,9	48	33,3	28	42,8	
Stan cywilny (%)							
Wolny/a	76	17,1	48	2,1	28	42,9	<0,0001
żonaty/mężatka	76	67,1	48	75,0	28	53,5	
Rozwiedziony/a	76	6,6	48	10,4	28	0	
Wdowiec/wa	76	9,2	48	12,5	28	3,6	
Aktywność zawodowa(%)							
Pracuje	92	50,0	55	38,2	37	67,6	0,006
Nie pracuje	92	50,0	55	61,8	37	32,4	
BMI (kg/m ²)	73	25,3 ± 4,7	45	27,3 ± 4,5	28	22,2 ± 3,2	<0,0001
BMI ≥ 25(%)	73	49,3	45	68,9	28	17,9	<0,0001
Obwód pasa (cm)	70	88,0 ± 14,3	43	93,9 ± 12,6	27	78,7 ± 11,8	<0,0001
Otyłość brzuszna(%)#	70	52,9	43	76,7	27	14,8	<0,0001
Palący (%)	92	14,1	55	18,2	37	8,1	0,174
Cukrzyca (%)	91	9,9	54	13,0	37	5,4	0,236
Choroba niedokrwienna serca (%)	75	8,0	47	12,8	28	0	0,001
Przebyty zawał serca(%)	75	1,3	47	2,1	28	0	0,642
Udar mózgu, TIA(%)	75	6,7	47	10,6	28	0	0,095

Nw – liczba ważnych obserwacji, # Otyłość brzuszna: kobiety ≥ 80cm, mężczyźni ≥ 94 cm, TIA- przemijający atak niedokrwienny

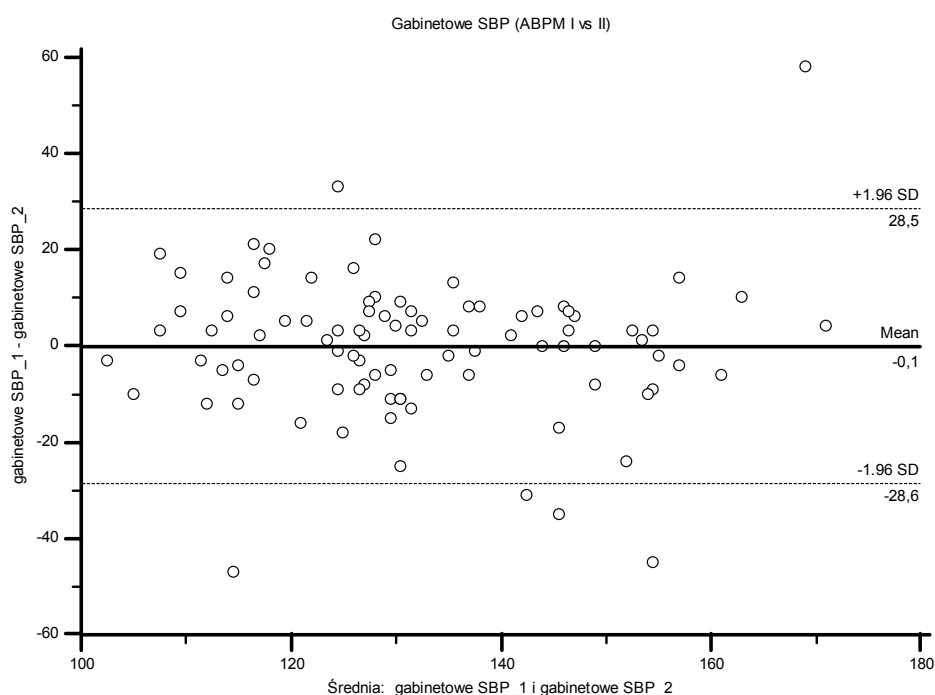
6.2. Graficzna ocena powtarzalności – całość 92 osoby

6.2.1. Metoda Blanda-Altmana

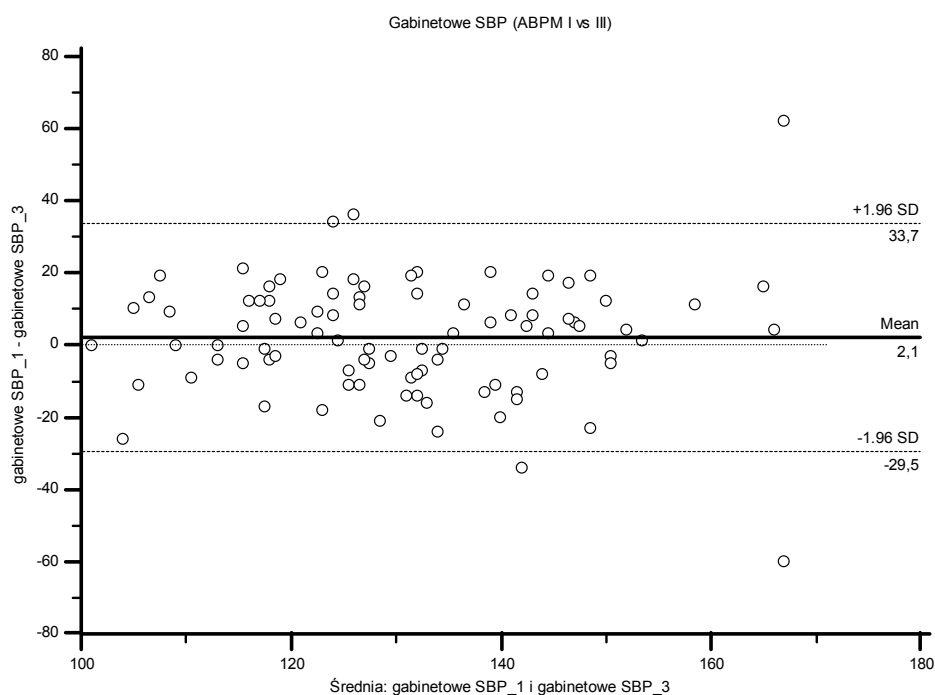
W graficznej analizie Blanda-Altmana oceniono liczbę średnich z dwóch pomiarów, znajdujących się poza zakresem średniej z różnic tych dwóch pomiarów $\pm 1,96$ SD dla poszczególnych danych uzyskanych z zapisów ABPM. Wyniki przedstawiono na rycinach poniżej. Za dopuszczalny próg powtarzalności przyjęto 5%.

6.2.1.1. Ciśnienie gabinetowe

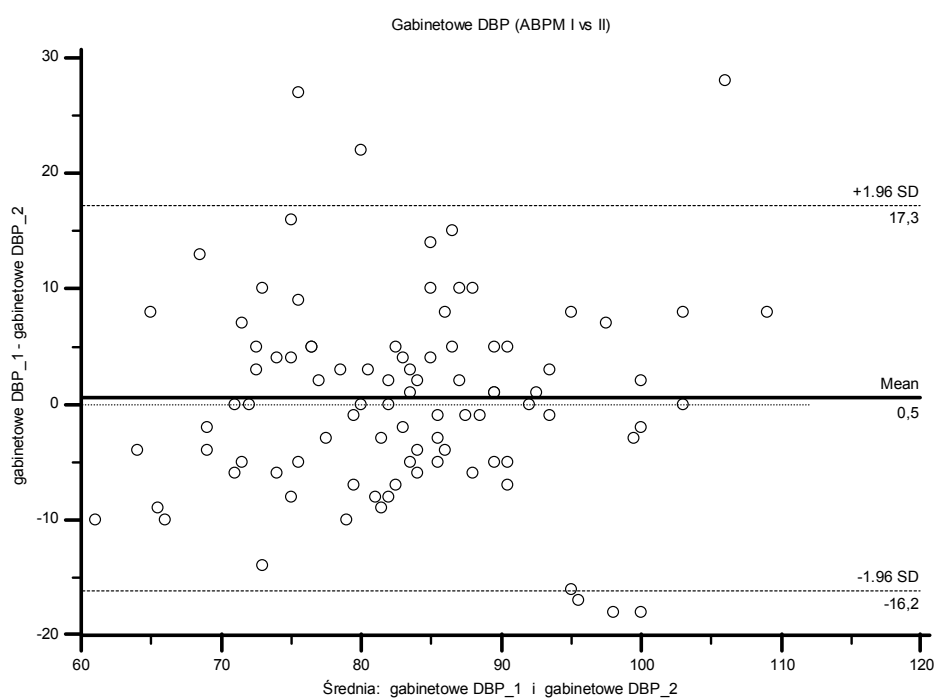
Oceniając przy pomocy wykresu Blanda-Altmana powtarzalność pomiędzy gabinetowym SBP i DBP dla I vs II pomiaru i dla I vs III stwierdzono, że poza zakres średniej $\pm 1,96$ SD wychodzi odpowiednio 6,42% i 5,43% danych dla analizy SBP oraz 6,42% i 6,42% danych dla DBP co nie spełnia kryterium powtarzalności.



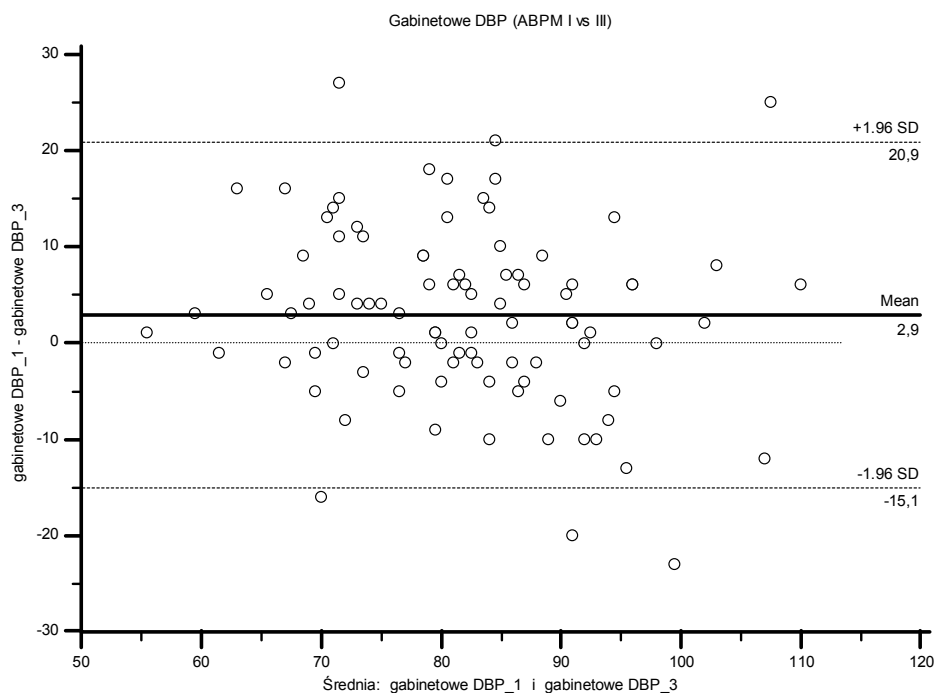
Rycina 1. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność gabinetowego SBP wykonanego w dniu I pomiaru (gabinetowe SBP_1) i w dniu II pomiaru (gabinetowe SBP_2) ABPM. Oś X- średnia z dwóch pomiarów (gabinetowe SBP_1 i gabinetowe SBP_2). Oś Y –różnica: gabinetowe SBP_1 i gabinetowe SBP_2. $p=0,07$.



Rycina 2 Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność gabinetowego SBP wykonanego w dniu I pomiaru (gabinetowe SBP_1) i w dniu III pomiaru (gabinetowe SBP_3) ABPM. Oś X - średnia z dwóch pomiarów (gabinetowe SBP_1 i gabinetowe SBP_3). Oś Y- różnica: gabinetowe SBP_1 i gabinetowe SBP_3. $p=0,05$.



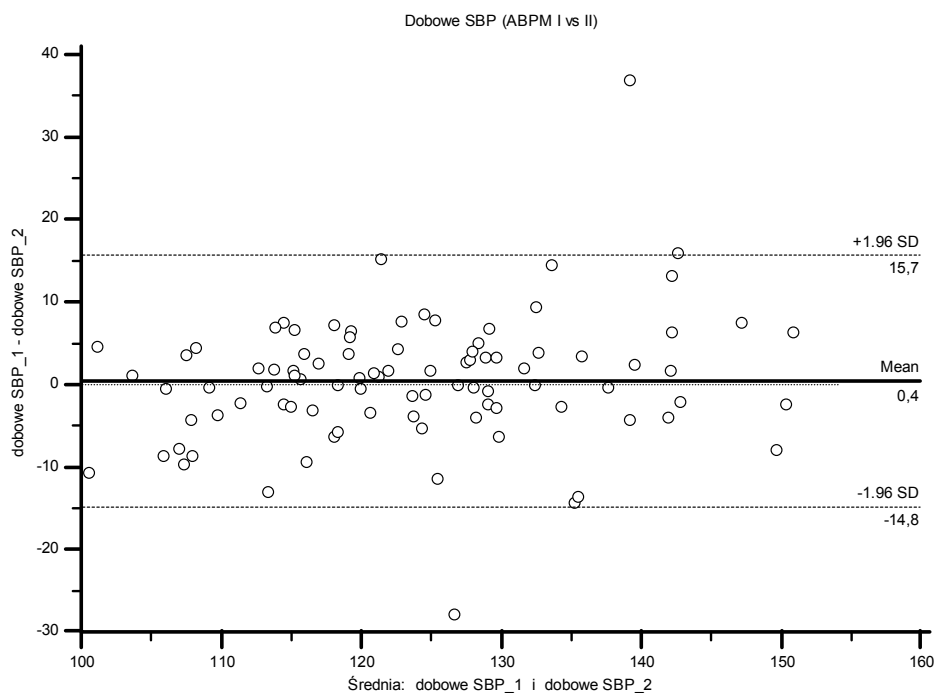
Rycina 3. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność gabinetowego DBP wykonanego w dniu I pomiaru (gabinetowe DBP_1) i w dniu II pomiaru (gabinetowe DBP_2) ABPM. Oś X - średnia z dwóch pomiarów (gabinetowe DBP_1 i gabinetowe DBP_2). Oś Y- różnica: gabinetowe DBP_1 i gabinetowe DBP_2. $p=0,07$.



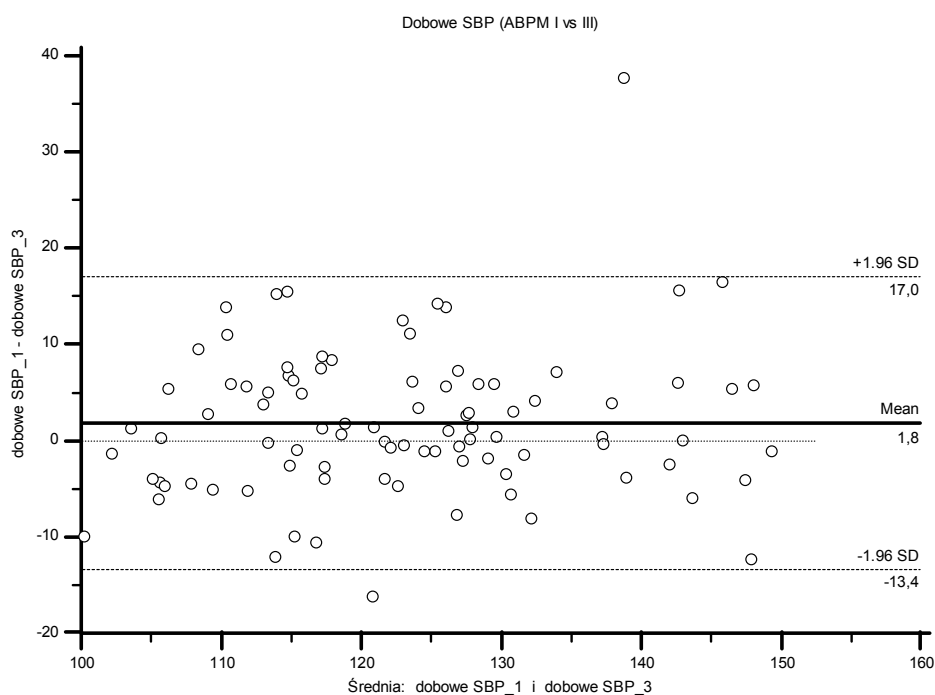
Rycina 4. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność gabinetowego DBP wykonanego w dniu I pomiaru (gabinetowe DBP_1) i w dniu III pomiaru (gabinetowe DBP_3) ABPM. Oś X - średnia z dwóch pomiarów (gabinetowe DBP_1 i gabinetowe DBP_3). Oś Y – różnica: gabinetowe DBP_1 i gabinetowe DBP_3. $p=0,07$.

6.2.1.2. 24-godzinne ABPM

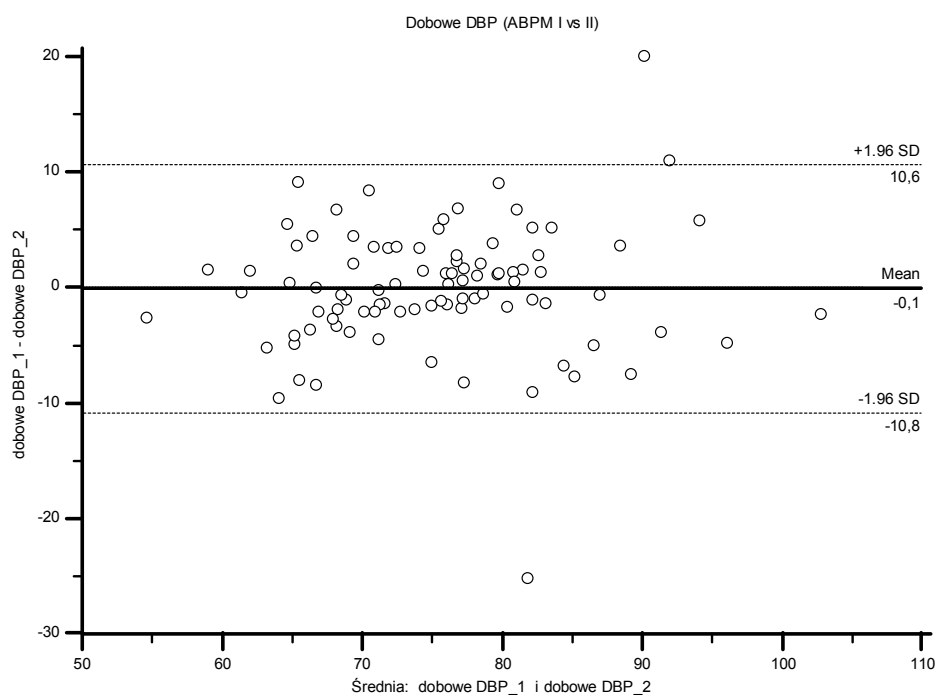
Oceniając przy pomocy wykresu Blanda-Altmana powtarzalność pomiędzy dobowym SBP i DBP stwierdzono, że poza zakres średniej $\pm 1,96$ SD wychodzi odpowiednio 3,26% danych z analizy I vs II pomiar oraz 2,17 % danych dla I vs III co spełnia kryterium powtarzalności.



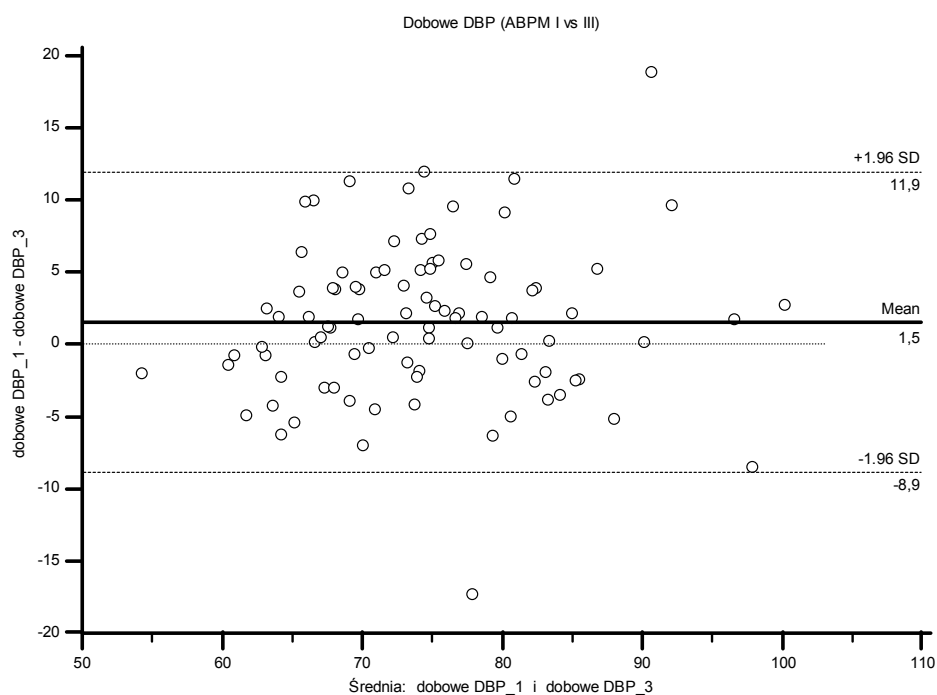
Rycina 5. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność średniego dobowego SBP w I (dobowe SBP₁) i w II pomiarze (dobowe SBP₂) ABPM. Oś X – średnia: dobowe SBP₁ i dobowe SBP₂. Oś Y – różnica: dobowe SBP₁ i dobowe SBP₂. p=0,03.



Rycina 6. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność średniego dobowego SBP w I (dobowe SBP₁) i w III pomiarze (dobowe SBP₃) ABPM. Oś X – średnia: dobowe SBP₁ i dobowe SBP₃. Oś Y – różnica: dobowe SBP₁ i dobowe SBP₃. p=0,02.



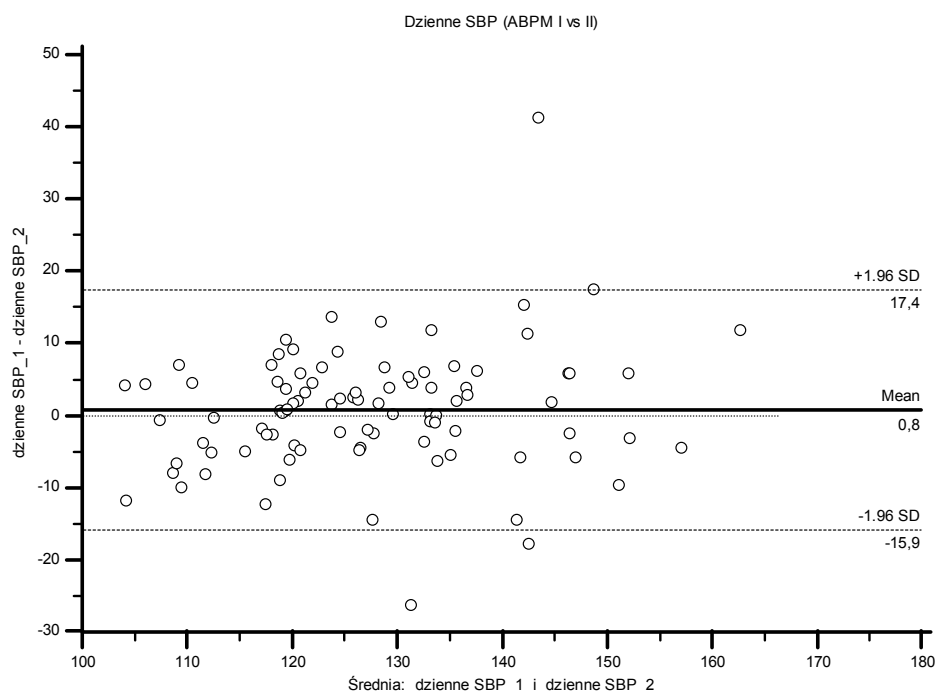
Rycina 7. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność średniego dobowego DBP w I (dobowe DBP_1) i w II pomiarze (dobowe DBP_2) ABPM. Oś X – średnia: dobowe DBP_1 i dobowe DBP_2. Oś Y – różnica: dobowe DBP_1 i dobowe DBP_2. $p=0,03$.



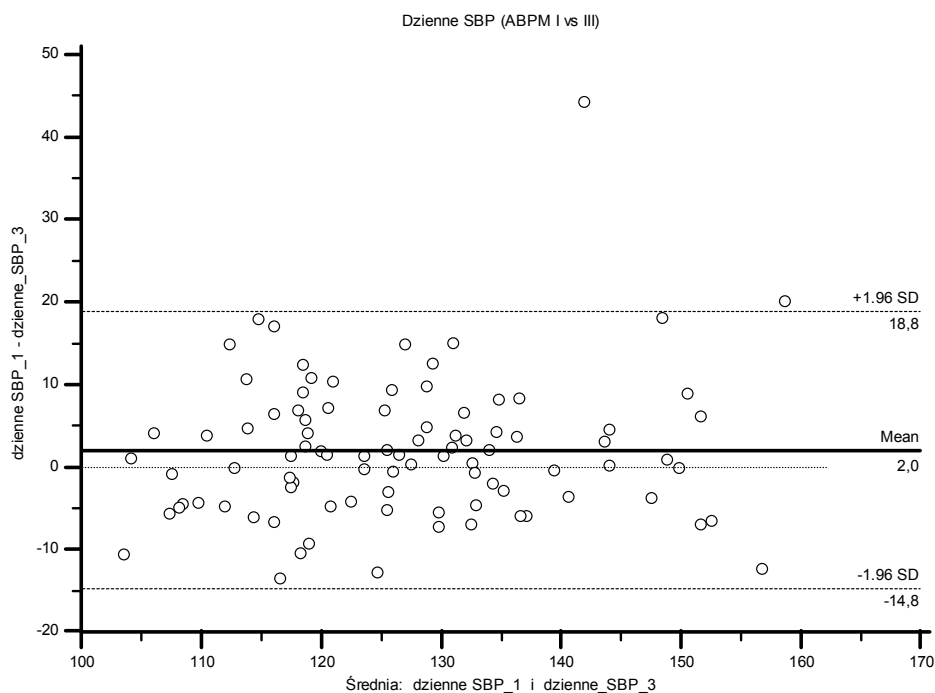
Rycina 8. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność średniego dobowego DBP w I (dobowe DBP_1) i w III pomiarze (dobowe DBP_3) ABPM. Oś X – średnia: dobowe DBP_1 i dobowe DBP_3. Oś Y – różnica: dobowe DBP_1 i dobowe DBP_3. $p=0,02$.

6.2.1.3. Dzielne ciśnienie tętnicze

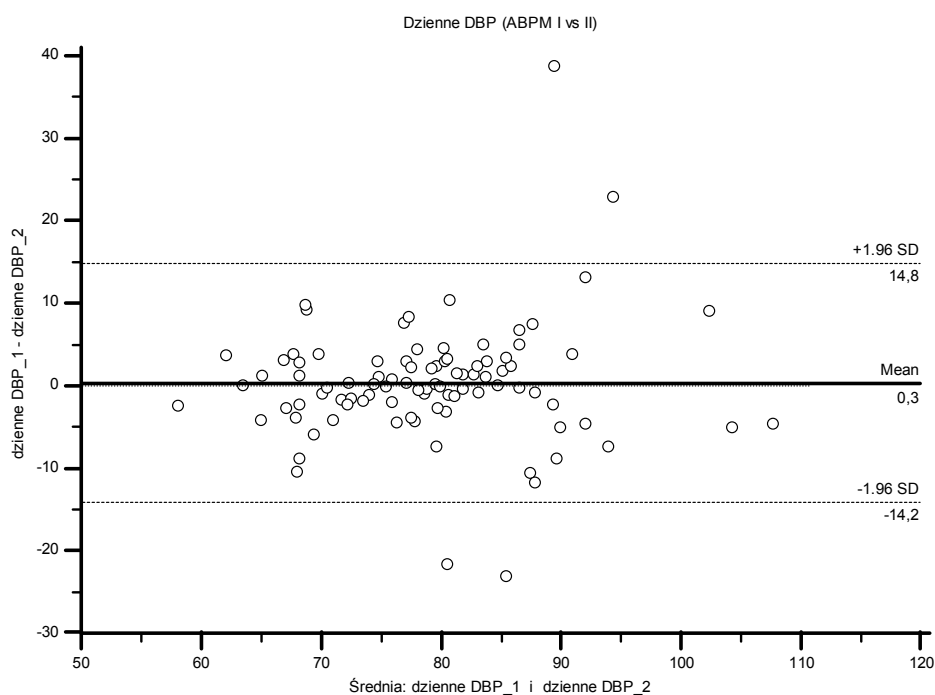
Oceniając przy pomocy wykresu Blanda-Altmana powtarzalność pomiędzy dziennym SBP i DBP dla I vs II pomiaru i dla I vs III stwierdzono, że poza zakres średniej $\pm 1,96$ SD wychodzi odpowiednio 4,35 % i 2,17 % danych dla analizy SBP oraz 4,35% danych dla DBP co spełnia kryterium powtarzalności.



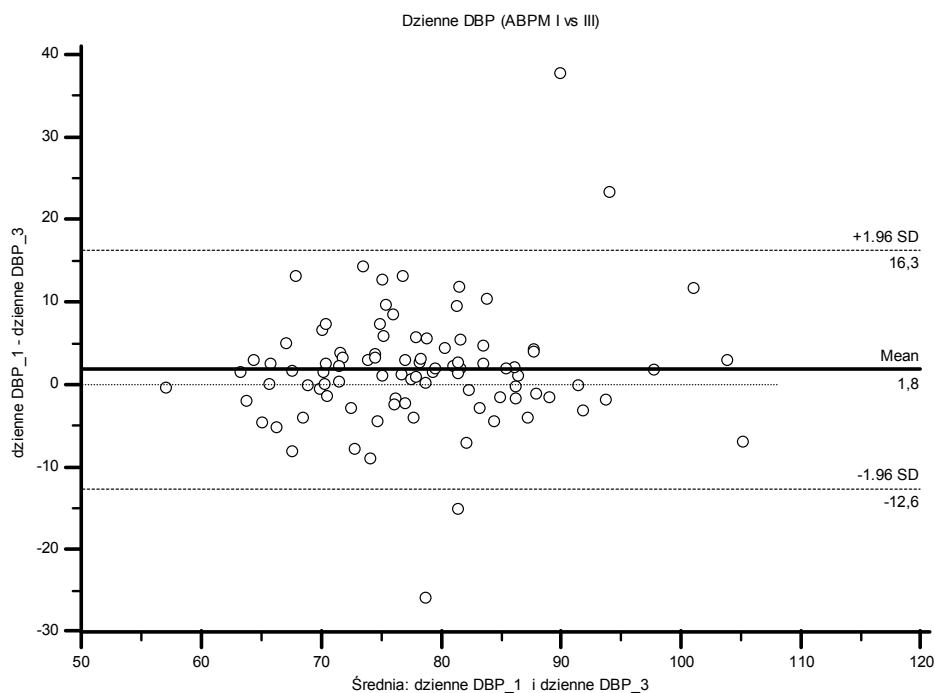
Rycina 9. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność średniego dziennego SBP w I (dziennie SBP_1) i w II pomiarze (dziennie SBP_2) ABPM. Oś X – średnia: dziennie SBP_1 i dziennie SBP_2 . Oś Y – różnica: dziennie SBP_1 i dziennie SBP_2 . $p=0,04$.



Rycina 10. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność średniego dziennego SBP w I (dzienne SBP₁) i w III pomiarze (dzienne SBP₃) ABPM. Oś X – średnia: dzienne SBP_1 i dzienne SBP_3 . Oś Y – różnica: dzienne SBP_1 i dzienne SBP_3 . $p=0,02$.



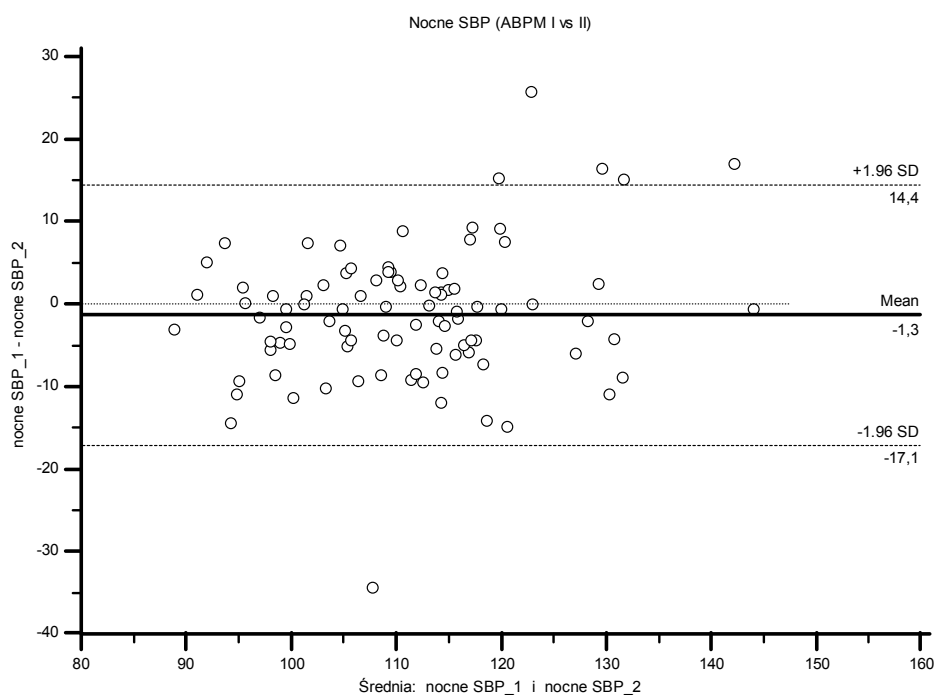
Rycina 11. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność średniego dziennego DBP w I (dzienne DBP₁) i w II pomiarze (dzienne DBP₂) ABPM. Oś X – średnia: dzienne DBP_1 i dzienne DBP_2 . Oś Y – różnica: dzienne DBP_1 i dzienne DBP_2 . $p=0,04$.



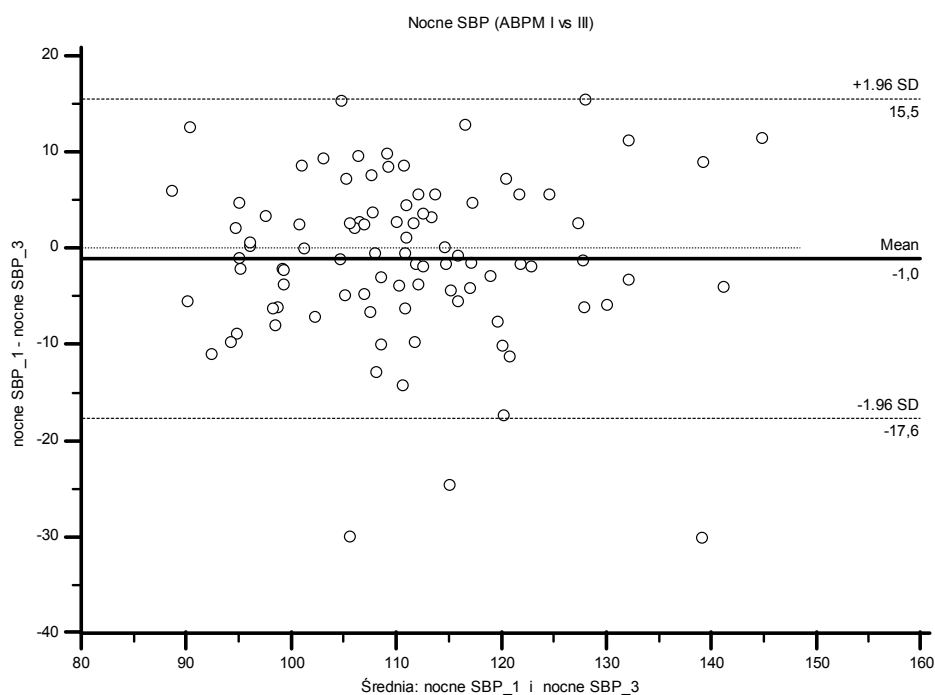
Rycina 12. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność średniego dziennego DBP w I (dziennie DBP_1) i w III pomiarze (dziennie DBP_3) ABPM. Oś X – średnia: dziennie DBP_1 i dziennie DBP_3. Oś Y – różnica: dziennie DBP_1 i dziennie DBP_3. $p=0,04$.

6.2.1.4. Nocne ciśnienie tętnicze

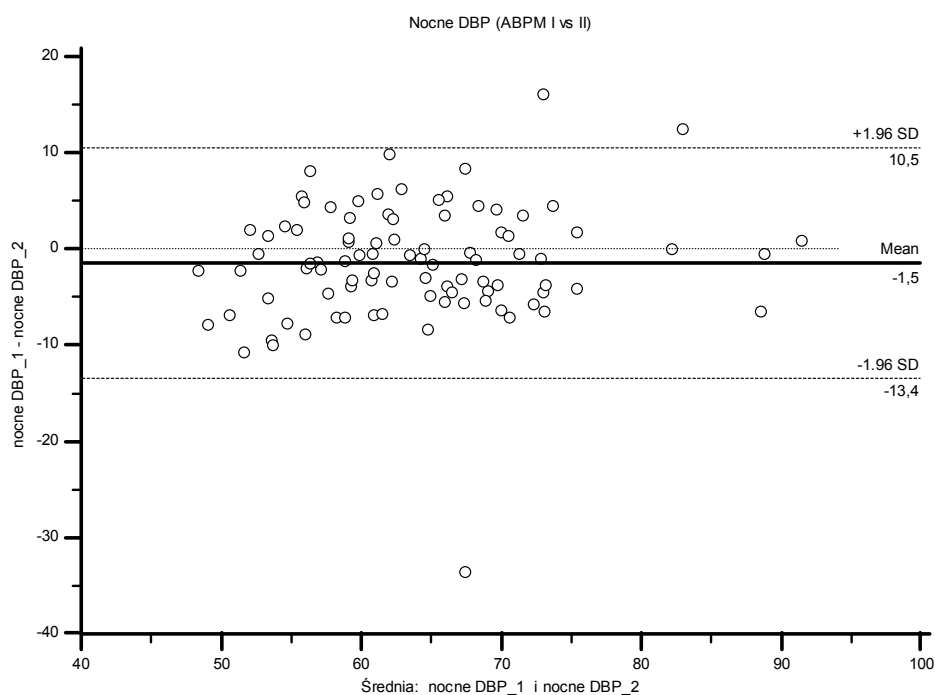
Oceniając przy pomocy wykresu Blanda-Altmana powtarzalność pomiędzy nocnym SBP i DBP dla I vs II pomiaru i dla I vs III stwierdzono, że poza zakres średniej $\pm 1,96$ SD wychodzi odpowiednio 6,52% i 3,26% danych dla analizy SBP oraz 3,26% i 2,17 % danych dla DBP. Kryterium powtarzalności spełnia zatem SBP nocne w pomiarze I vs III i DBP w obu porównaniach.



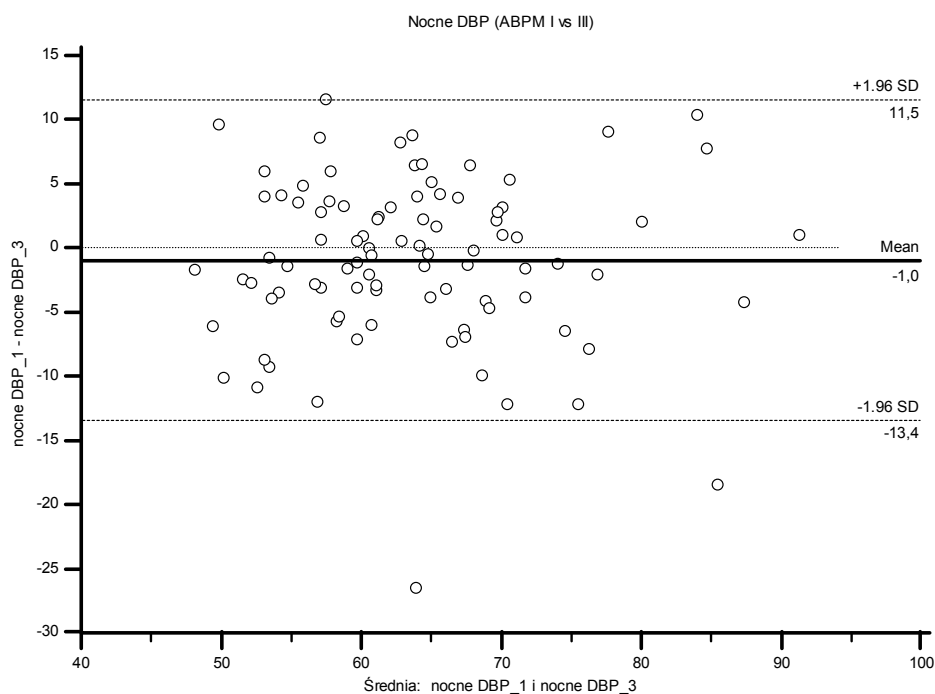
Rycina 13. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność średniego nocnego SBP w I (nocne SBP_1) i w II pomiarze (nocne SBP_2) ABPM. Oś X – średnia: nocne SBP_1 i nocne SBP_2. Oś Y – różnica: nocne SBP_1 i nocne SBP_2. $p=0,07$.



Rycina 14. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność średniego nocnego SBP w I (nocne SBP_1) i w III pomiarze (nocne SBP_3) ABPM. Oś X – średnia: nocne SBP_1 i nocne SBP_3. Oś Y – różnica: nocne SBP_1 i nocne SBP_3. $p=0,03$.



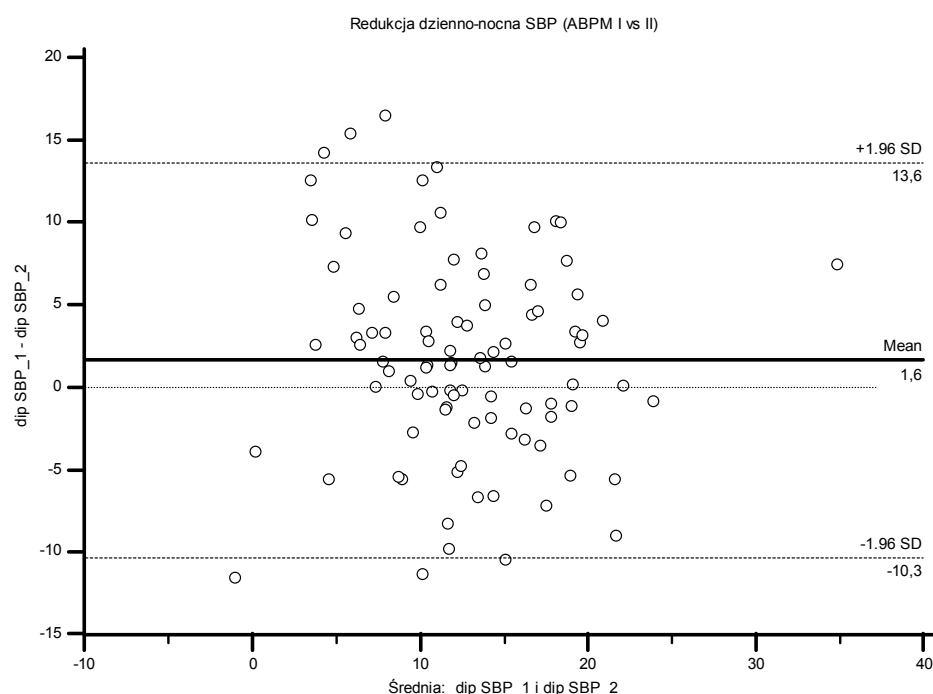
Rycina 15. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność średniego nocnego DBP w I (nocne DBP_1) i w II pomiarze (nocne DBP_2) ABPM. Oś X – średnia: nocne DBP_1 i nocne DBP_2. Oś Y – różnica: nocne DBP_1 i nocne DBP_2. $p=0,03$.



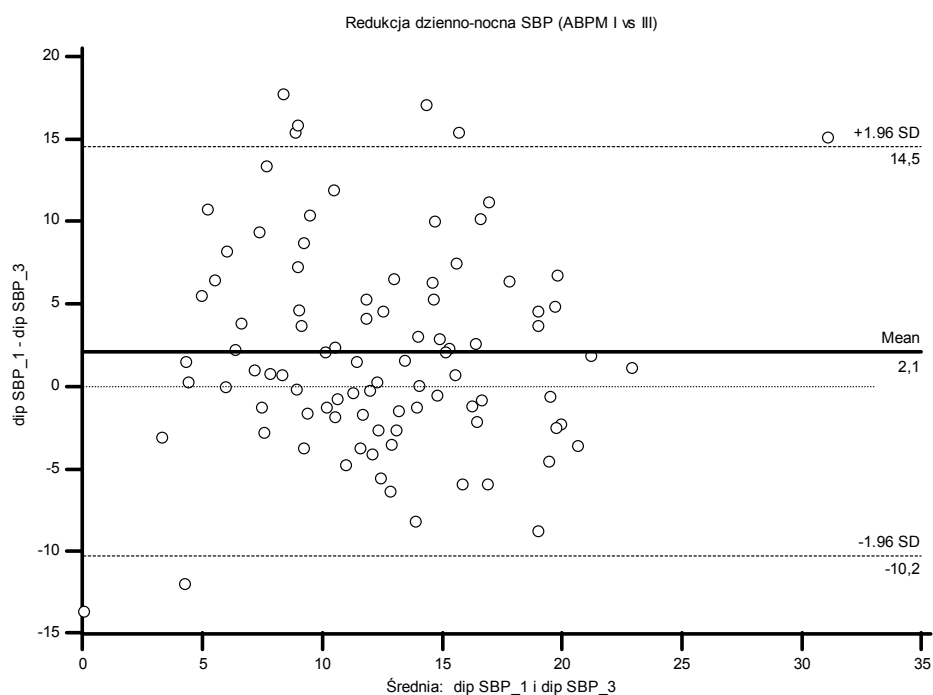
Rycina 16. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność średniego nocnego DBP w I (nocne DBP_1) i w III pomiarze (nocne DBP_3) ABPM. Oś X – średnia: nocne DBP_1 i nocne DBP_3. Oś Y – różnica: nocne DBP_1 i nocne DBP_3. $p=0,02$.

6.2.1.5. Redukcja ciśnienia tętniczego

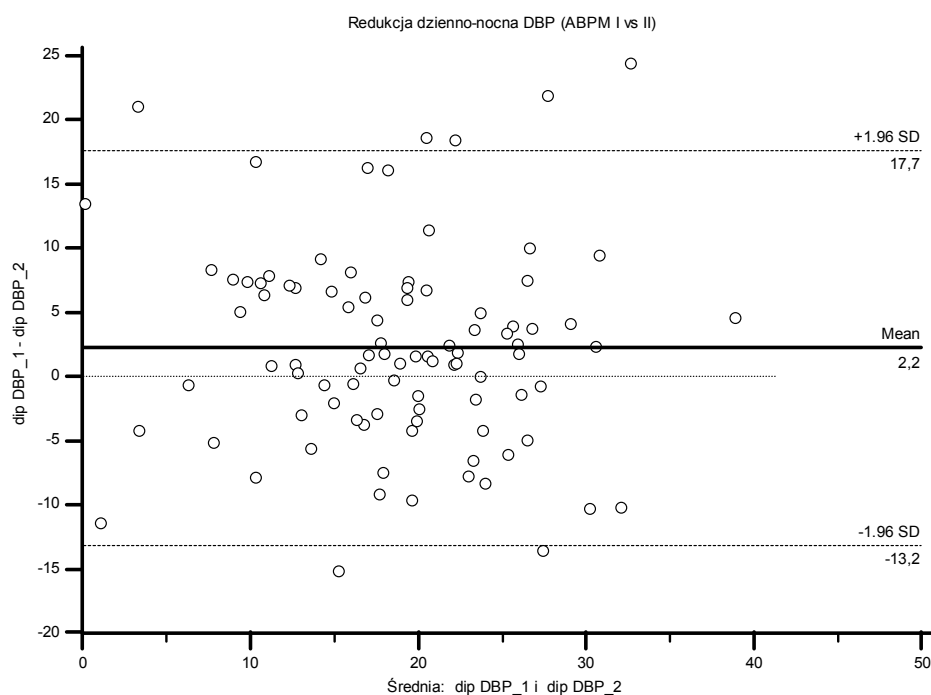
Oceniając przy pomocy wykresu Blanda-Altmana powtarzalność pomiędzy redukcją dziennie- nocną SBP i DBP dla I vs II pomiaru i dla I vs III stwierdzono, że poza zakres średniej $\pm 1,96$ SD wychodzi odpowiednio 6,42% i 8,70% danych dla analizy SBP oraz 7,61% i 6,52% danych dla DBP co nie spełnia kryterium powtarzalności.



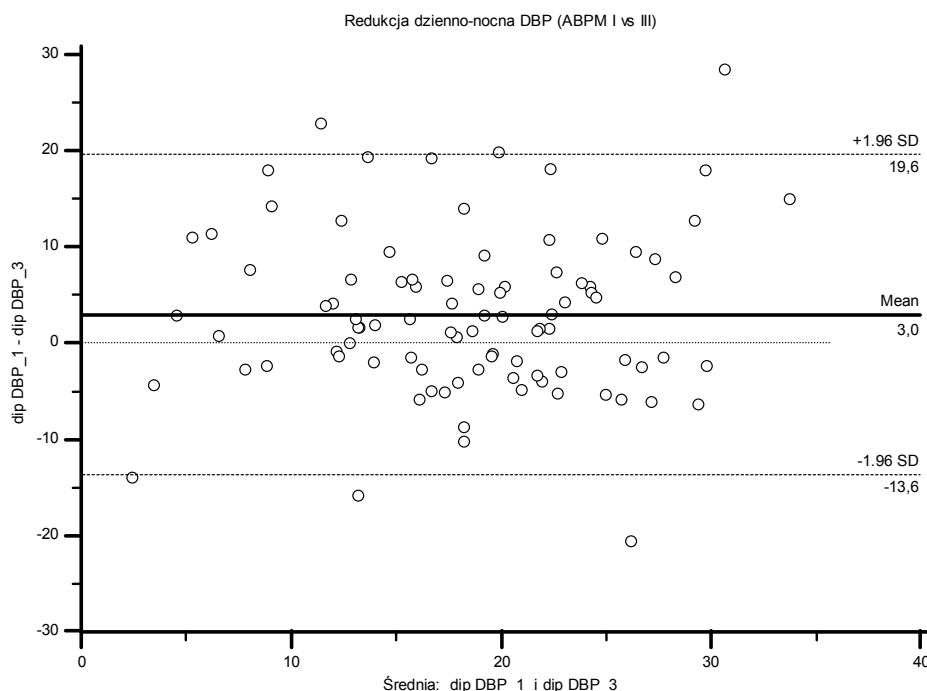
Rycina 17. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność redukcji dziennie- nocnej SBP w I (dip SBP_1) i w II pomiarze (dip SBP_2) ABPM. Oś X – średnia: dip SBP_1 i dip SBP_2. Oś Y – różnica: dip SBP_1 i dip SBP_2. $p=0,07$.



Rycina 18. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność redukcji dziennie- nocnej SBP w I (dip SBP_1) i w III pomiarze (dip SBP_3) ABPM. Oś X – średnia: dip SBP_1 i dip SBP_3. Oś Y – różnica: dip SBP_1 i dip SBP_3. $p=0,09$.



Rycina 19. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność redukcji dziennie- nocnej DBP w I (dip DBP_1) i w II pomiarze (dip DBP_2) ABPM. Oś X – średnia: dip DBP_1 i dip DBP_2. Oś Y – różnica: dip DBP_1 i dip DBP_2. $p=0,08$.



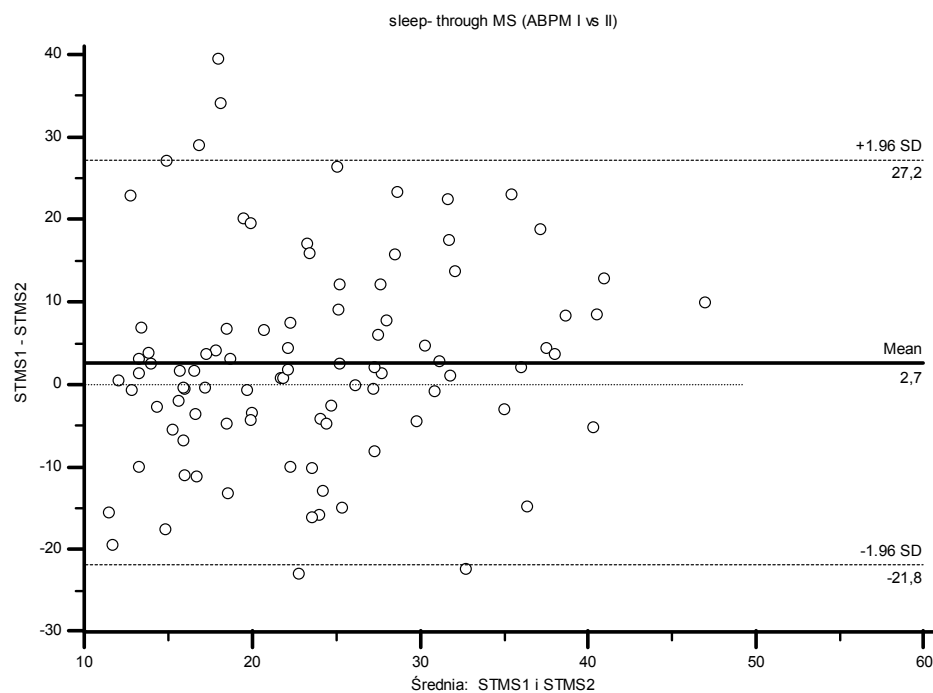
Rycina 20. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność redukcji dziennie- nocnej DBP w I (dip DBP_1) i w III pomiarze (dip DBP_3) ABPM. Oś X – średnia: dip DBP_1 i dip DBP_3. Oś Y – różnica: dip DBP_1 i dip DBP_3. $p=0,07$.

6.2.1.6. Morning surge wyliczony wg różnych definicji

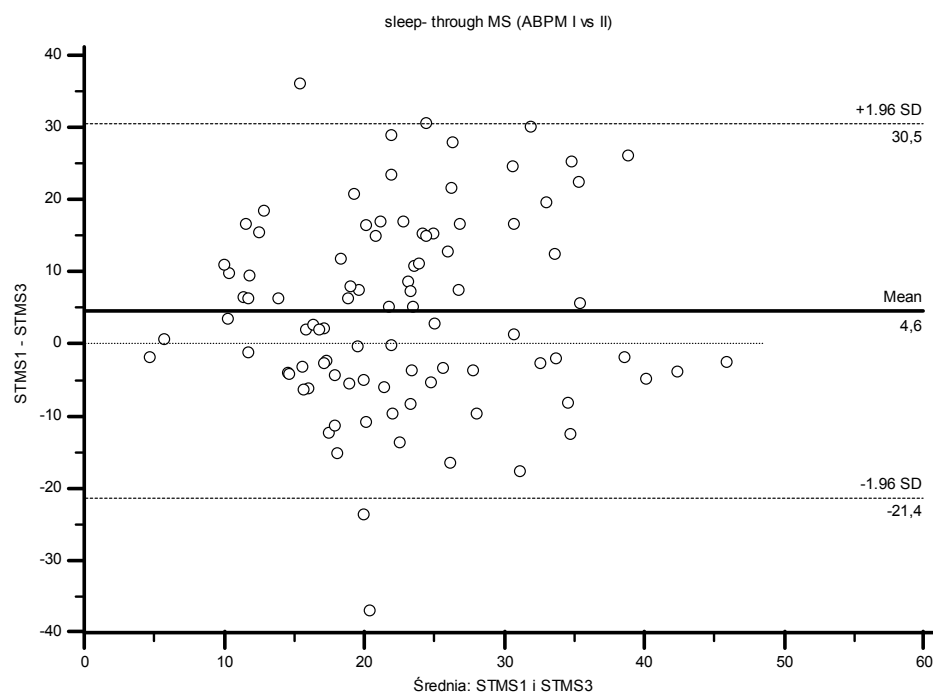
Oceniając przy pomocy wykresu Blanda-Altmana powtarzalność MS wyliczonego wg różnych definicji, zaobserwowano że tylko w przypadku *preawake* MS uzyskane wyniki są powtarzalne w obydwu analizach (poza zakres średniej $\pm 1,96$ SD wychodzi 4,35% danych dla I vs II pomiaru i tyle samo dla I vs III).

W przypadku Bilo MS oraz Wizner, Zimmer-Satora MS stwierdzono powtarzalność, kiedy porównano I vs II pomiar (poza zakres średniej $\pm 1,96$ SD wychodzi 4,35% danych). Natomiast nie wykazano powtarzalności w analizie I vs III zapis (poza zakres średniej $\pm 1,96$ SD wychodzi odpowiednio 7,61% i 5,43% danych).

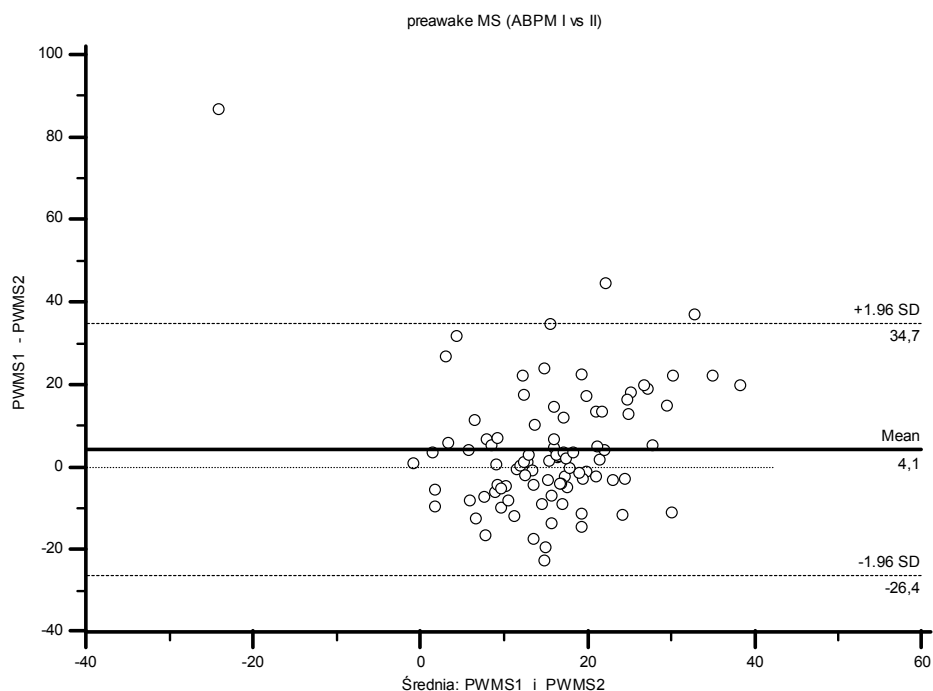
Oceniając *sleep-through* MS, zauważono, że w przypadku porównania I vs II zapis poza zakresem średniej $\pm 1,96$ SD jest 5,43% danych, co nie spełnia kryterium powtarzalności. Odwrotnie, analiza zapisu I i III wykazała powtarzalność *sleep-through* MS (tylko 4,35% danych poza zakresem).



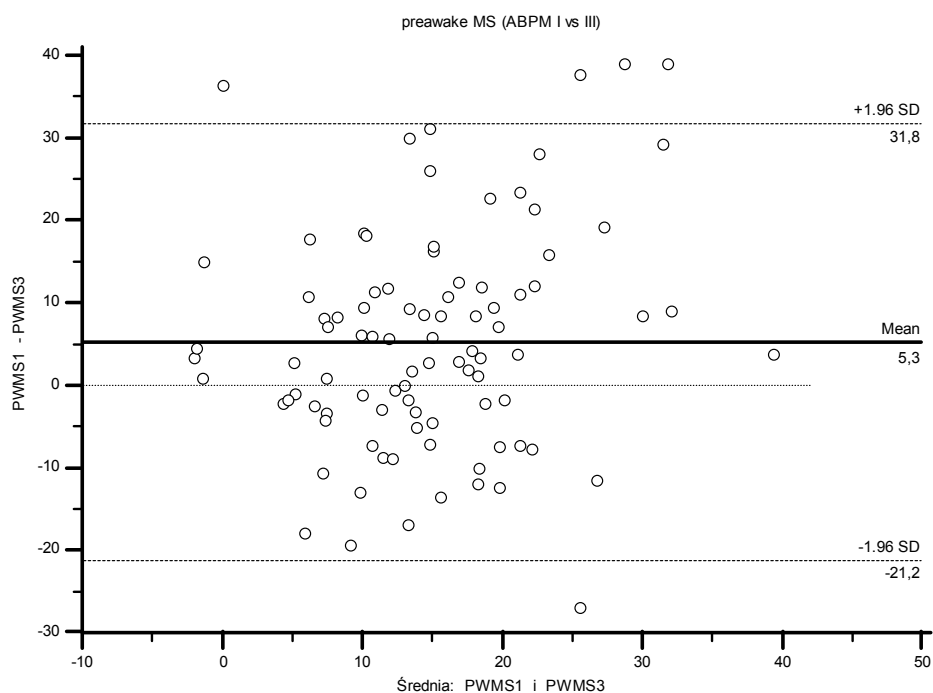
Rycina 21. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność *sleep- through* MS w I (STMS1) i w II pomiarze (STMS2) ABPM. Oś X – średnia: STMS1 i STMS2. Oś Y – różnica: STMS1 i STMS2. $p=0,05$.



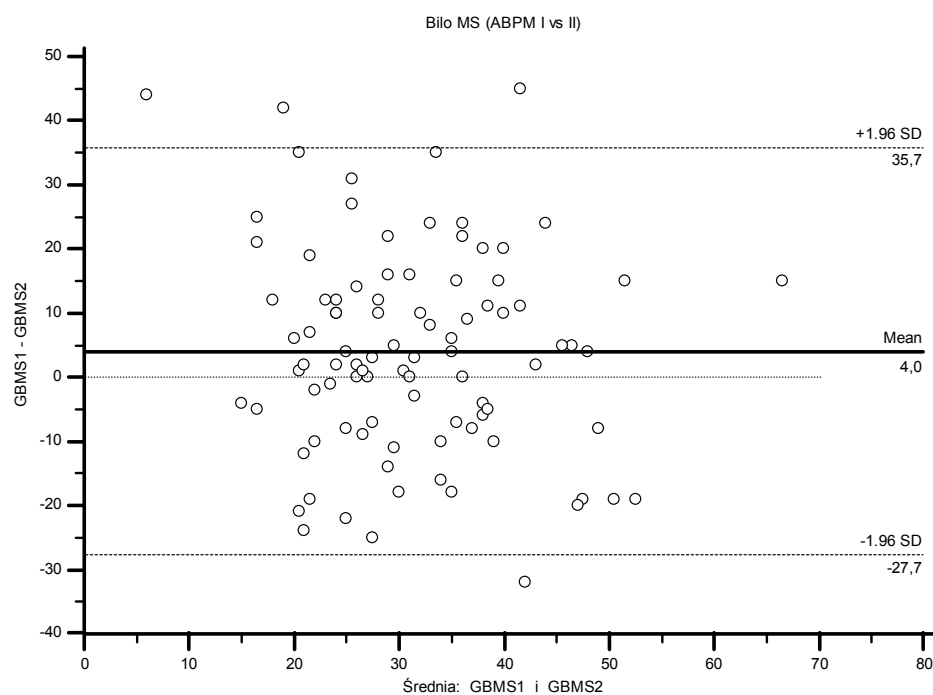
Rycina 22. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność *sleep- through* MS w I (STMS1) i w III pomiarze (STMS3) ABPM. Oś X – średnia: STMS1 i STMS3. Oś Y – różnica: STMS1 i STMS3. $p=0,04$.



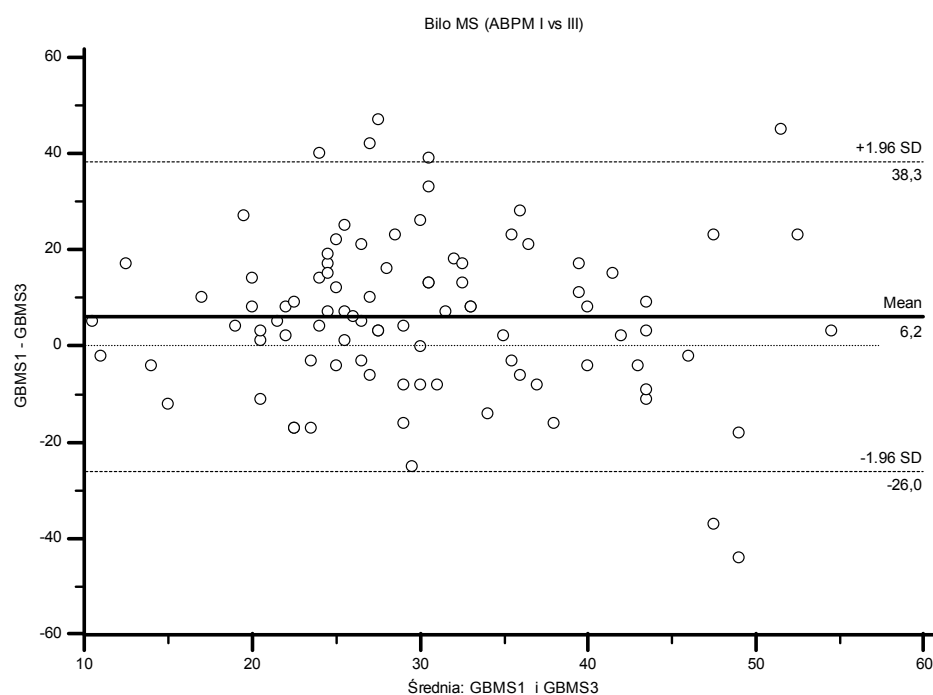
Rycina 23. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność *preawake* MS w I (PWMS1) i w II pomiarze (PWMS2) ABPM. Oś X – średnia: PWMS1 i PWMS2. Oś Y – różnica: PWMS1 i PWMS2. $p=0,04$.



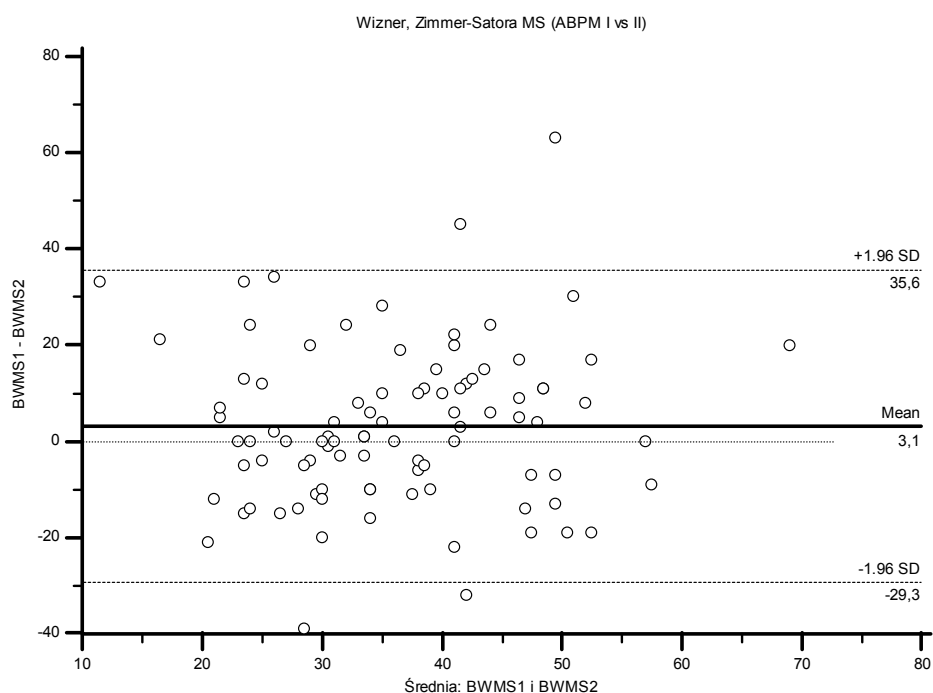
Rycina 24. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność *preawake* MS w I (PWMS1) i w III pomiarze (PWMS3) ABPM. Oś X – średnia: PWMS1 i PWMS3. Oś Y – różnica: PWMS1 i PWMS3. $p=0,04$.



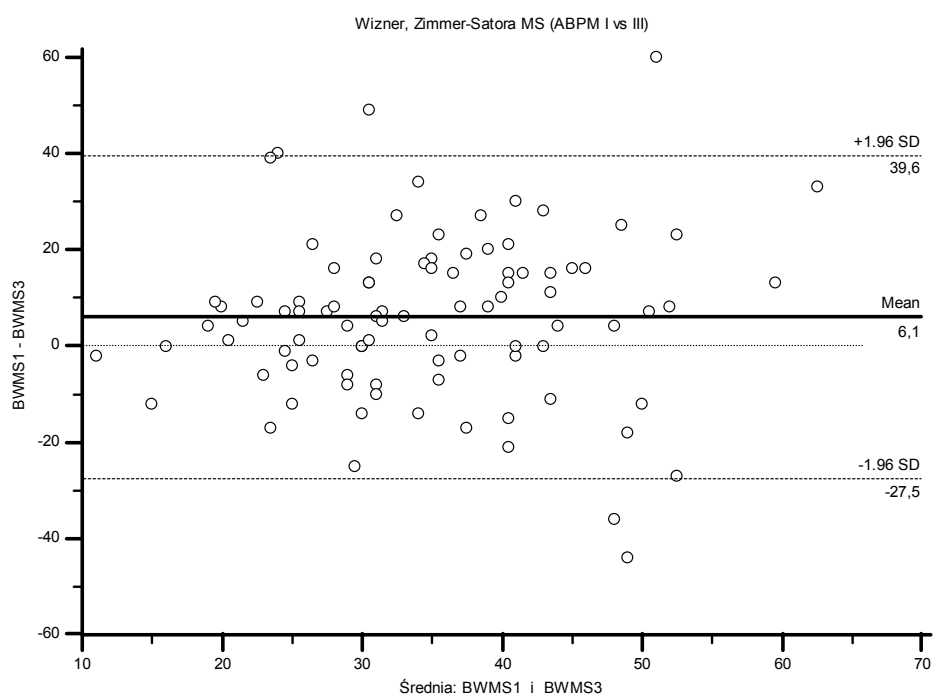
Rycina 25. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność Bilo MS w I (GBMS1) i w II pomiarze (GBMS2) ABPM. Oś X – średnia: GBMS1 i GBMS2. Oś Y – różnica: GBMS1 i GBMS2. $p=0,04$.



Rycina 26. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność Bilo MS w I (GBMS1) i w III pomiarze (GBMS3) ABPM. Oś X – średnia: GBMS1 i GBMS3. Oś Y – różnica: GBMS1 i GBMS3. $p=0,08$.



Rycina 27. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność Wizner, Zimmer-Satora MS w I (BWMS1) i w II pomiarze (BWMS2) ABPM. Oś X – średnia: BWMS1 i BWMS2. Oś Y – różnica: BWMS1 i BWMS2. $p=0,04$.

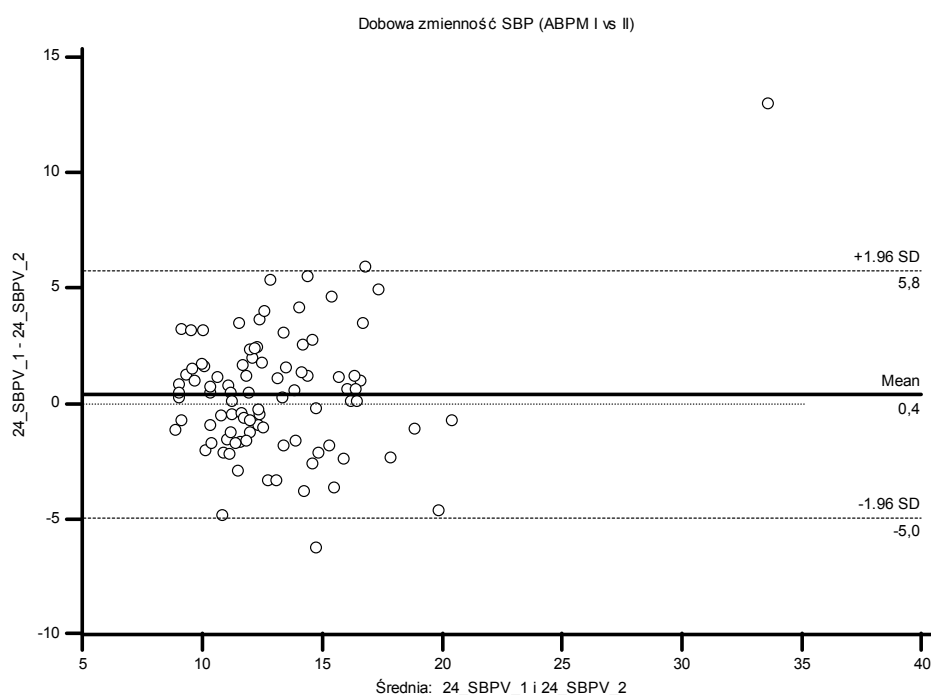


Rycina 28. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność Wizner, Zimmer-Satora MS w I (BWMS1) i w III pomiarze (BWMS3) ABPM. Oś X – średnia: BWMS1 i BWMS3. Oś Y – różnica: BWMS1 i BWMS3. $p=0,05$.

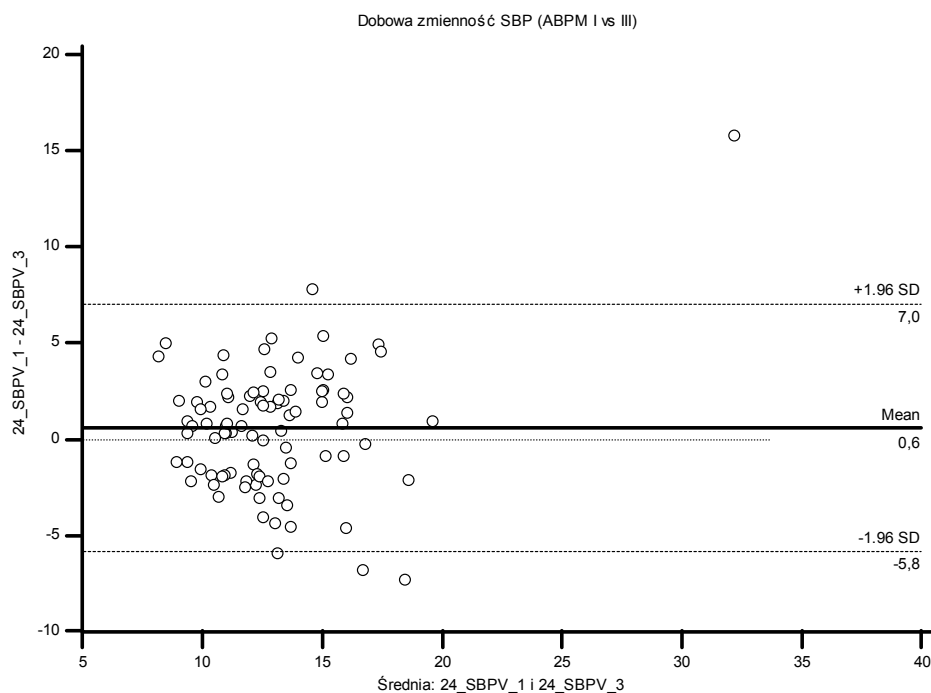
6.2.1.7. Zmienność dobowego ciśnienia tętniczego

Oceniając przy pomocy wykresu Blanda-Altmana powtarzalność pomiędzy zmiennością dobowego SBP i DBP dla I vs II pomiaru stwierdzono, że poza zakres średniej $\pm 1,96$ SD wychodzi 3,26% danych co spełnia kryterium powtarzalności. Powtarzalność wykazano także w analizie zmienności dobowego DBP w I vs III pomiar- poza zakres średniej $\pm 1,96$ SD wychodzi 4,35% wyników.

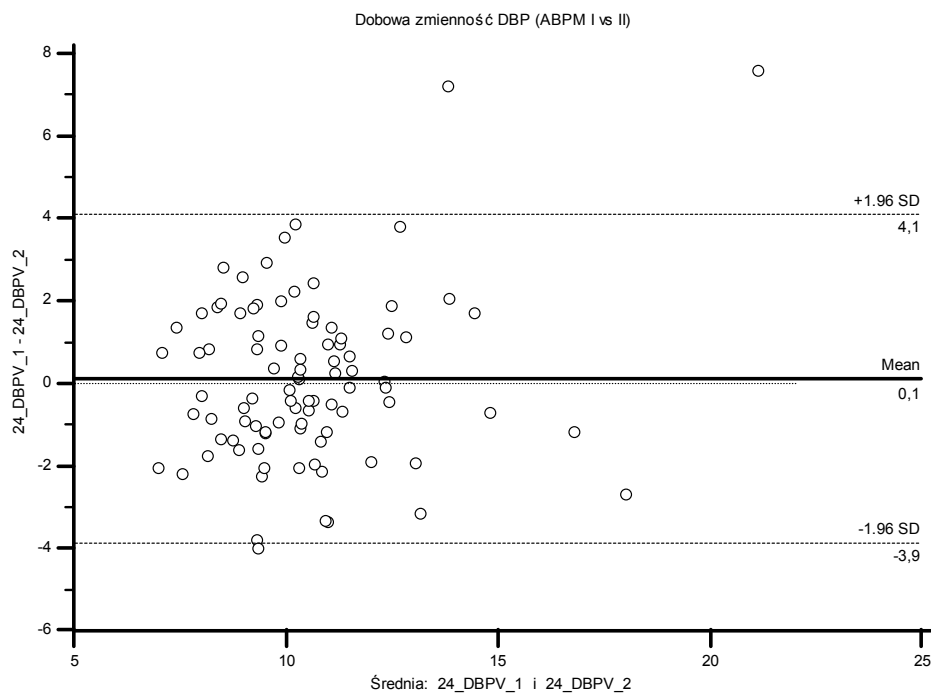
Nie stwierdzono powtarzalności zmienności SBP w I vs III pomiar (5,43% danych poza zakresem).



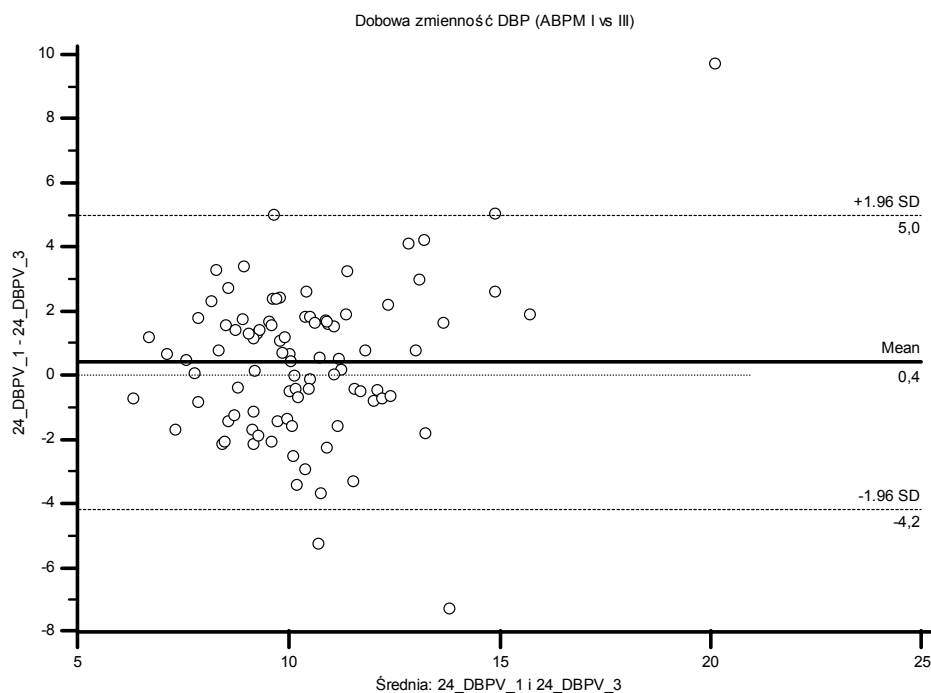
Rycina 29. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność zmienności dobowego SBP w I (24_SBPV_1) i w II pomiarze (24_SBPV_2) ABPM. Oś X – średnia: 24_SBPV_1 i 24_SBPV_2. Oś Y – różnica: 24_SBPV_1 i 24_SBPV_2. $p=0,03$.



Rycina 30. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność zmienności dobowego SBP w I (24_SBPV_1) i w III pomiarze (24_SBPV_3) ABPM. Oś X – średnia: 24_SBPV_1 i 24_SBPV_3. Oś Y – różnica: 24_SBPV_1 i 24_SBPV_3. $p=0,05$.



Rycina 31. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność zmienności dobowego DBP w I (24_DBPV_1) i w II pomiarze (24_DBPV_2) ABPM. Oś X – średnia: 24_DBPV_1 i 24_DBPV_2. Oś Y – różnica: 24_DBPV_1 i 24_DBPV_2. $p=0,03$.



Rycina 32. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność zmienności dobowego DBP w I (24_DBPV_1) i w III pomiarze (24_DBPV_3) ABPM. Oś X – średnia: 24_DBPV_1 i 24_DBPV_3. Oś Y – różnica: 24_DBPV_1 i 24_DBPV_3. $p=0,04$.

6.2.1.8. Wyniki analizy Blanda-Altmana

Posługując się metodą Blanda-Altmana, wykazano dobrą powtarzalność metody jedynie w przypadku: średniego dobowego SBP i DBP, średniego dziennego SBP i DBP, średniego nocnego DBP, *preawake* MS i 24-godzinnej zmienności DBP.

W analizie zapisów I i II wykazano ponadto istotną statystycznie powtarzalność 24-godzinnej zmienności SBP, a także Bilo MS oraz Wizner, Zimmer-Satora MS.

W przypadku średniego nocnego SBP i *sleep-through* MS wykazano dobrą powtarzalność kiedy porównano I i III pomiar.

W pozostałych przypadkach danych nie stwierdzono istotnej statystycznie powtarzalności.

6.2.2. *Mountain plot*

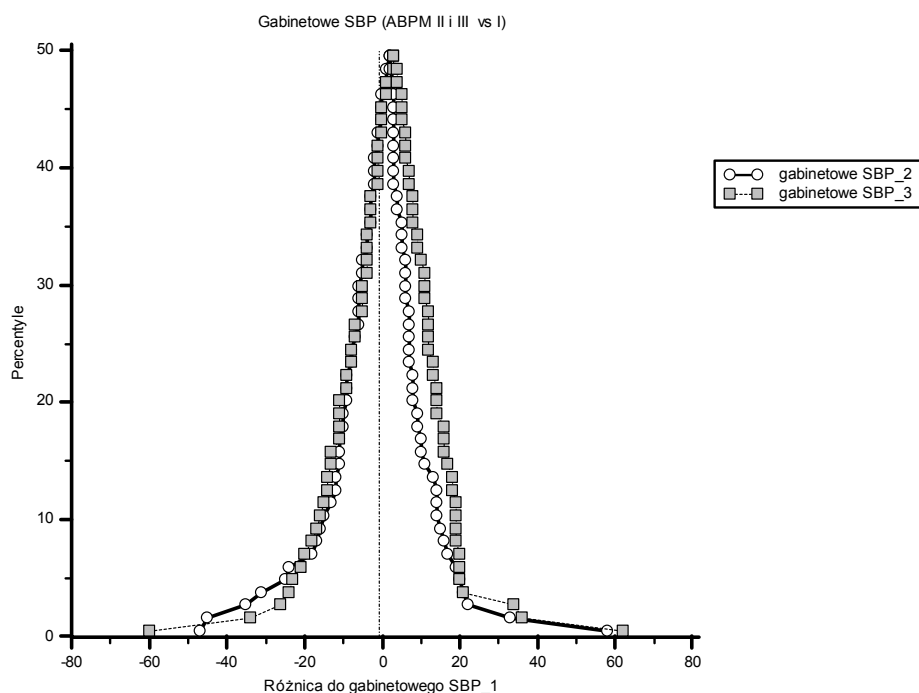
Analiza Blanda-Altmana jest często uzupełniana o analizę typu *mountain plot*. Krzywa ta dostarcza informacji o rozkładzie różnic między dwoma metodami. Na osi X oznacza się wielkość bezwzględnej różnicy wyników uzyskanych przy pomocy jednej (referencyjnej) metody i drugiej (porównywanej) metody, na osi Y percentyle dystrybucji tych różnic. Kiedy dwie metody są doskonale powtarzalne *mountain plot* rozkłada się symetrycznie względem zera na osi X a ogony wykresu są krótkie.

Wg autorów tej metody (118) główne zalety analizy typu *mountain plot* to m.in. łatwość z jaką można odnaleźć na wykresie 95% danych, nawet gdy krzywa nie ma rozkładu normalnego oraz szybkość z jaką można ocenić powtarzalność innych metod w stosunku do metody referencyjnej.

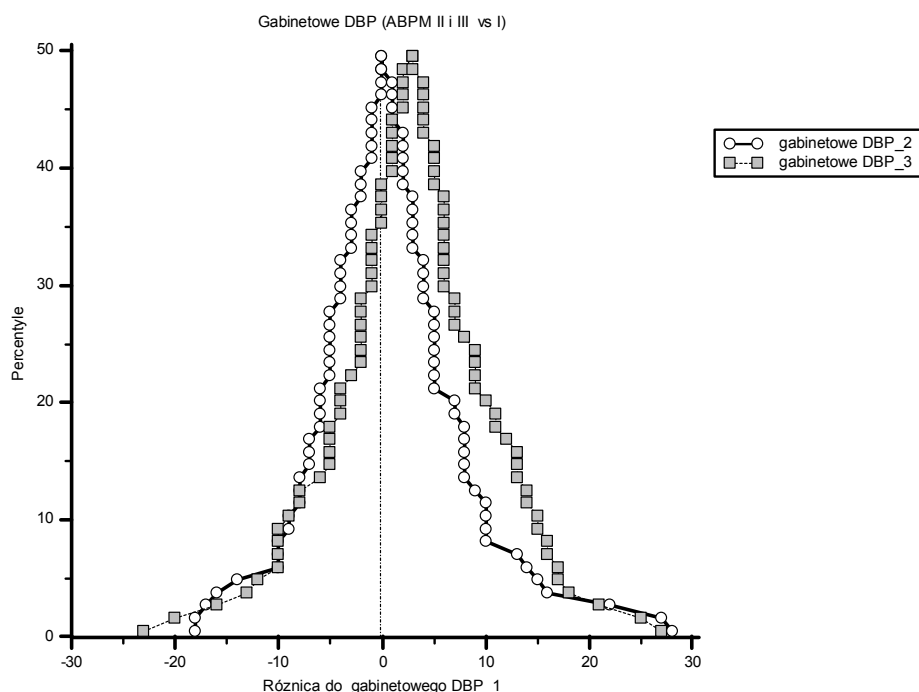
6.2.2.1. Ciśnienie gabinetowe

Powtarzalność gabinetowego SBP jest ogólnie słaba ale lepsza w przypadku II pomiaru (ramię zstępujące wykresu znajduje się bliżej środka wykresu). Wyniki III pomiaru są za bardzo przesunięte, wierzchołek wykresu nie pokrywa się z linią przechodzącą przez zero na osi X.

Powtarzalność gabinetowego DBP w II pomiarze jest dobra, wykres jest symetryczny, wierzchołek wykresu leży na linii przechodzącej przez zero na osi X. Natomiast powtarzalność gabinetowego DBP w III pomiarze niska- wykres jest za bardzo przesunięty w kierunku wartości dodatnich na osi X a wierzchołek wykresu nie leży na linii przechodzącej przez zero.



Rycina 33. Rozkład typu *mountain plot* ocenający powtarzalność gabinetowego SBP w II (○) i III dniu pomiaru (■) w stosunku do I pomiaru. Gabinetowe SBP_1- gabinetowe SBP wykonane w dniu I pomiaru, gabinetowe SBP_2- gabinetowe SBP wykonane w dniu II pomiaru, gabinetowe SBP_3- gabinetowe SBP wykonane w dniu III pomiaru. Oś X – różnica: gabinetowe SBP_1 i gabinetowe SBP_2 (○) oraz różnica: gabinetowe SBP_1 i gabinetowe SBP_3 (■). Oś Y – percentyle dla tych dwóch różnic.

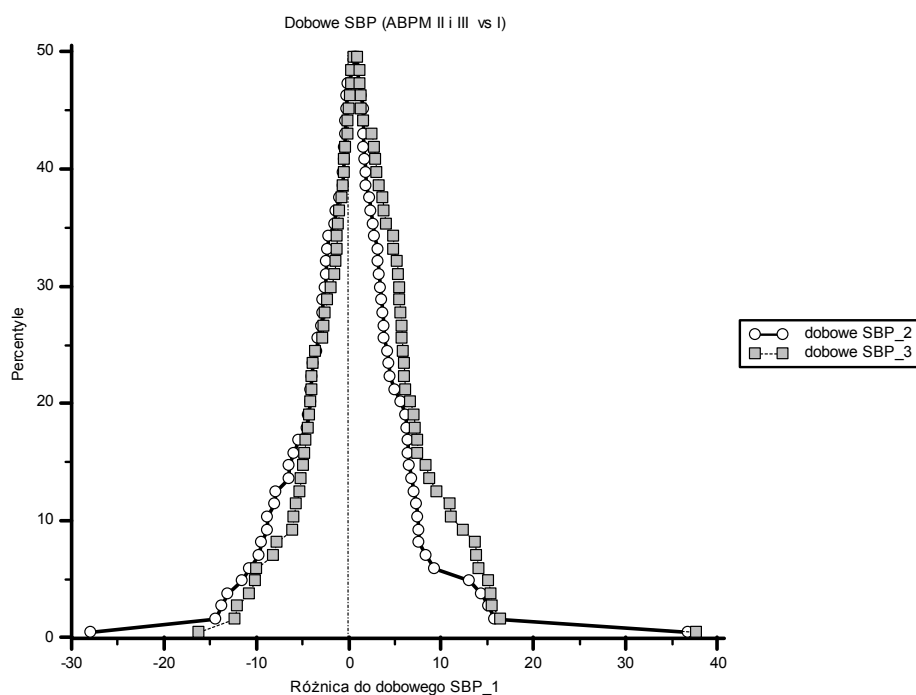


Rycina 34. Rozkład typu *mountain plot* ocenający powtarzalność gabinetowego DBP w II (○) i III dniu pomiaru (■) w stosunku do I pomiaru. Gabinetowe DBP_1- gabinetowe DBP wykonane w dniu I pomiaru, gabinetowe DBP_2- gabinetowe DBP wykonane w dniu II pomiaru, gabinetowe DBP_3- gabinetowe DBP wykonane w dniu III pomiaru. Oś X – różnica: gabinetowe DBP_1 i gabinetowe DBP_2 (○) oraz różnica: gabinetowe DBP_1 i gabinetowe DBP_3 (■). Oś Y – percentyle dla tych dwóch różnic.

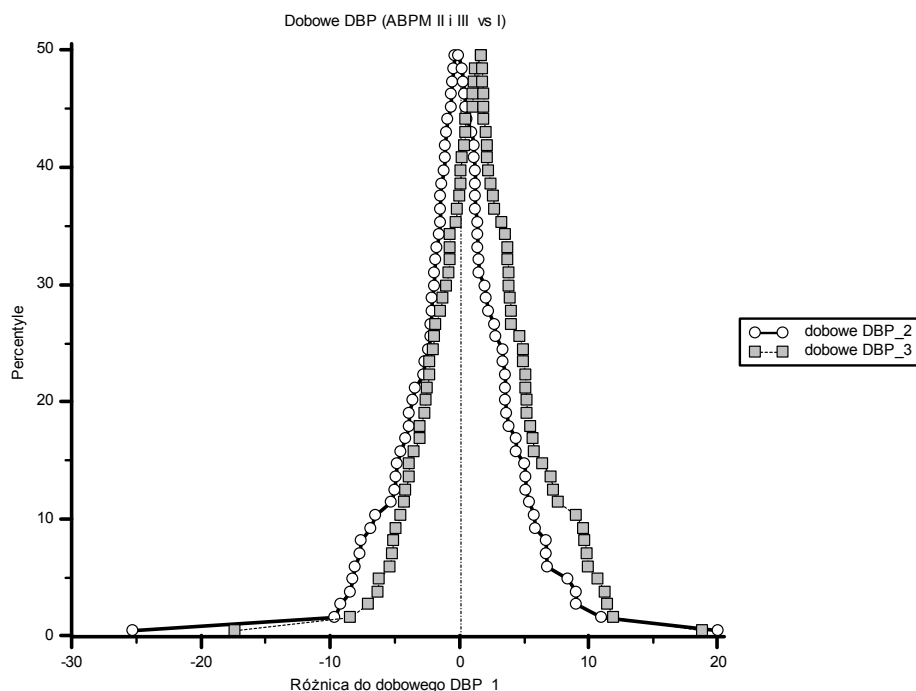
6.2.2.2. 24-godzinne ABPM

Powtarzalność dobowego SBP jest dobra w II i III pomiarze, lepsza jednak w przypadku II pomiaru, wykres jest bardziej regularny i scentrowany na linii przechodzącej przez zero na osi X.

Powtarzalność dobowego DBP w II pomiarze jest dobra- wykres jest symetryczny a jego wierzchołek leży na linii przechodzącej przez zero na osi X. Powtarzalność dobowego DBP w III pomiarze jest słaba- wierzchołek wykresu nie leży na linii przechodzącej przez zero na osi X.



Rycina 35. Rozkład typu *mountain plot* oceniający powtarzalność średniego dobowego SBP w II (○—○) i III dniu pomiaru (■—■) w stosunku do I pomiaru. Dobowe SBP_1- średnie dobowe SBP wykonane w dniu I pomiaru, dobowe SBP_2- średnie dobowe SBP wykonane w dniu II pomiaru, dobowe SBP_3- średnie dobowe SBP wykonane w dniu III pomiaru. Oś X – różnica: dobowe SBP_1 i dobowe SBP_2 (○—○) oraz różnica: dobowe SBP_1 i dobowe SBP_3 (■—■). Oś Y – percentyle dla tych dwóch różnic.

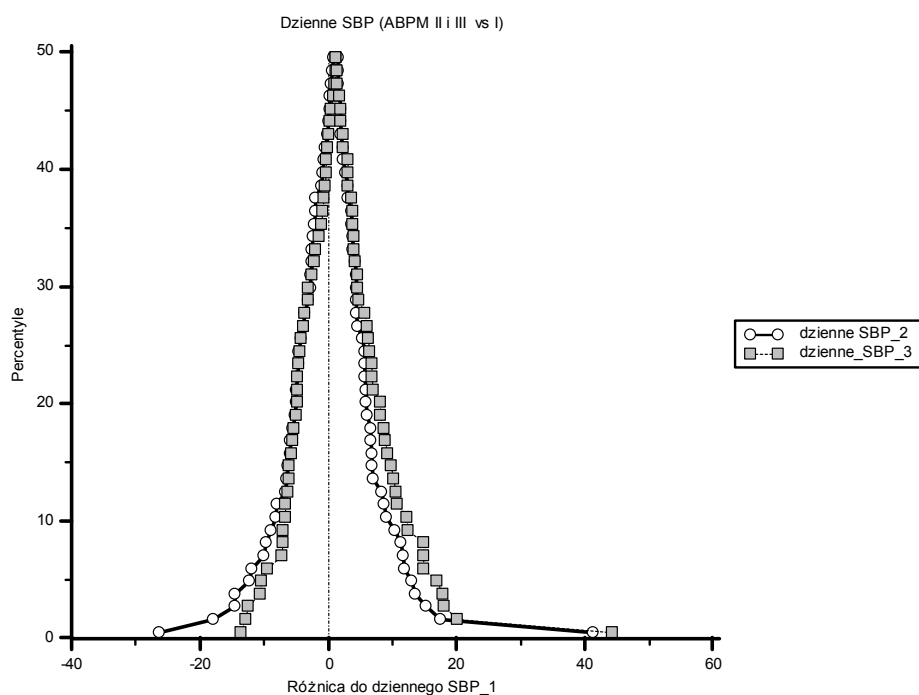


Rycina 36. Rozkład typu *mountain plot* oceniający powtarzalność średniego dobowego DBP w II (○—○) i III dniu pomiaru (□—□) w stosunku do I pomiaru. Dobowe DBP_1- średnie dobowe DBP wykonane w dniu I pomiaru, dobowe DBP_2- średnie dobowe DBP wykonane w dniu II pomiaru, dobowe DBP_3- średnie dobowe DBP wykonane w dniu III pomiaru. Oś X – różnica: dobowe DBP_1 i dobowe DBP_2 (○—○) oraz różnica: dobowe DBP_1 i dobowe DBP_3 (□—□). Oś Y – percentyle dla tych dwóch różnic.

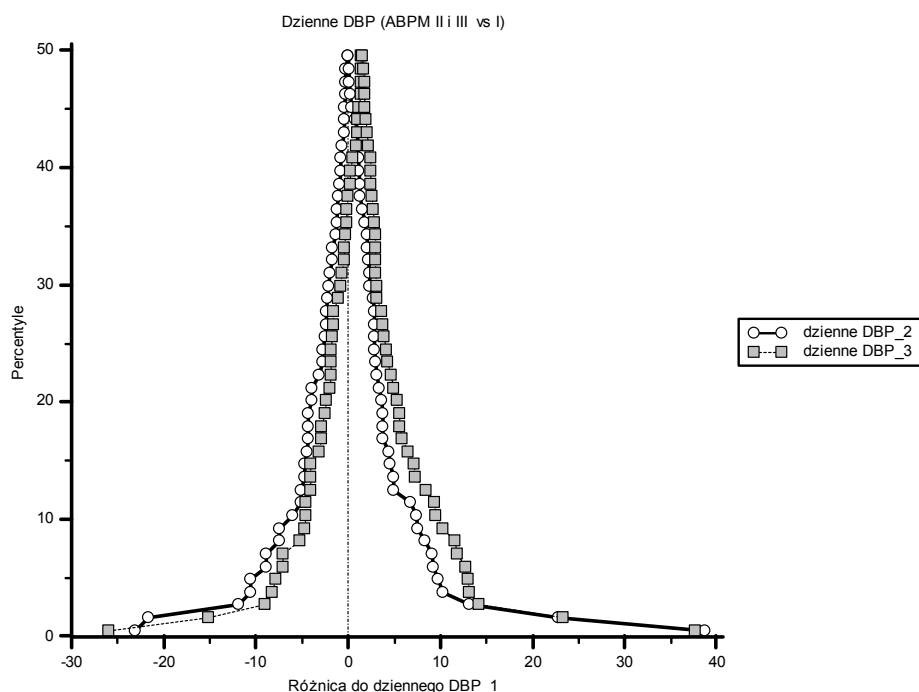
6.2.2.3. Dzielne ciśnienie tętnicze

Powtarzalność dziennego SBP w II i w III zapisie jest dobra- wykresy są symetryczne, mają szybko zanikające ogony, wierzchołki leżą na linii przechodzącej przez zero na osi X.

Powtarzalność dziennego DBP jest dobra w II pomiarze- wierzchołek wykresu leży na linii przechodzącej przez zero na osi X, wykres jest wąski. Powtarzalność dziennego DBP jest słaba w III pomiarze- wierzchołek wykresu jest przesunięty względem linii przechodzącej przez zero na osi X w kierunku dodatnich wartości.



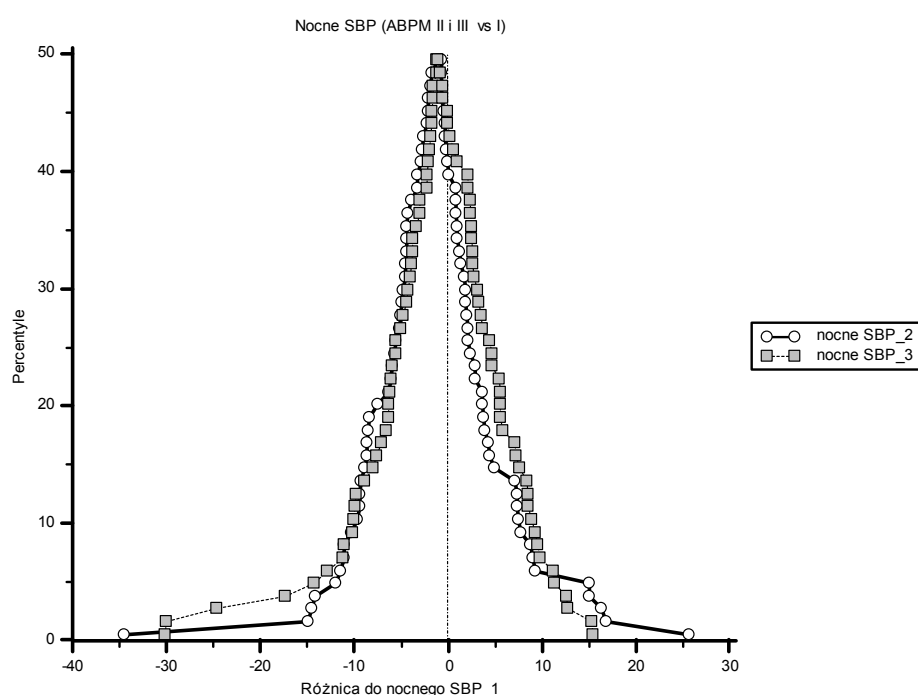
Rycina 37. Rozkład typu *mountain plot* oceniający powtarzalność średniego dziennego SBP w II (○—○) i III dniu pomiaru (■—■) w stosunku do I pomiaru. Dziennie SBP_1- średnie dzienne SBP wykonane w dniu I pomiaru, dziennie SBP_2- średnie dzienne SBP wykonane w dniu II pomiaru, dziennie SBP_3- średnie dzienne SBP wykonane w dniu III pomiaru. Oś X – różnica: dziennie SBP_1 i dziennie SBP_2 (○—○) oraz różnica: dziennie SBP_1 i dziennie SBP_3 (■—■). Oś Y – percentyle dla tych dwóch różnic.



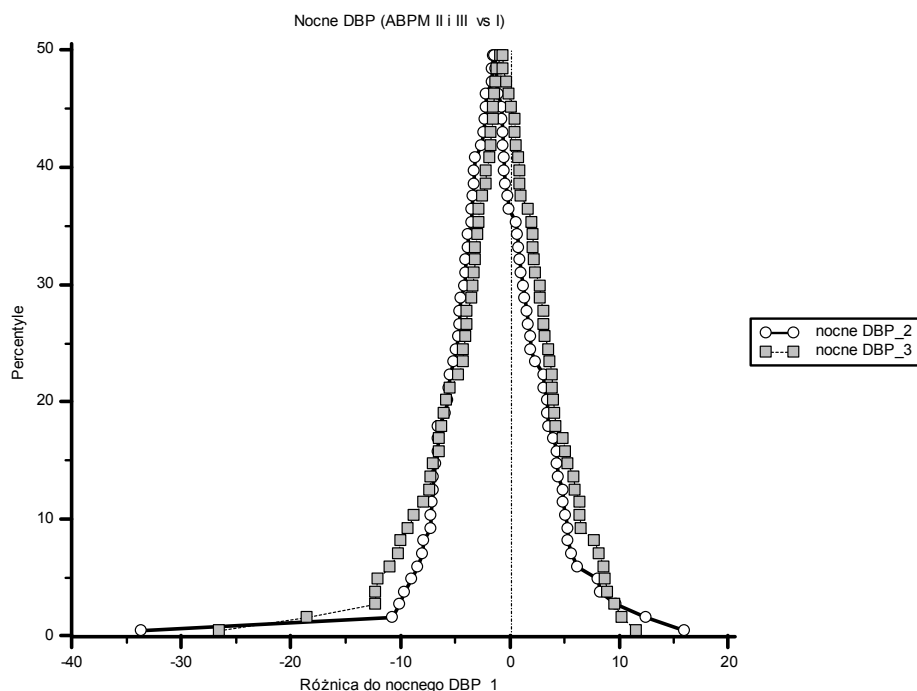
Rycina 38. Rozkład typu *mountain plot* oceniający powtarzalność średniego dziennego DBP w II (○—○) i III dniu pomiaru (■—■) w stosunku do I pomiaru. Dziennie DBP_1- średnie dzienne DBP wykonane w dniu I pomiaru, dziennie DBP_2- średnie dzienne DBP wykonane w dniu II pomiaru, dziennie DBP_3- średnie dzienne DBP wykonane w dniu III pomiaru. Oś X – różnica: dziennie DBP_1 i dziennie DBP_2 (○—○) oraz różnica: dziennie DBP_1 i dziennie DBP_3 (■—■). Oś Y – percentyle dla tych dwóch różnic.

6.2.2.4. Nocne ciśnienie tętnicze

Powtarzalność nocnego SBP oraz nocnego DBP w II i III pomiarze jest słaba-wierzchołki wykresów są przesunięte względem linii przechodzącej przez zero na osi X w kierunku ujemnych wartości, wykresy są niesymetryczne.



Rycina 39. Rozkład typu *mountain plot* oceniający powtarzalność średniego nocnego SBP w II (○—○) i III dniu pomiaru (□—□) w stosunku do I pomiaru. nocne SBP_1- średnie nocne SBP wykonane w dniu I pomiaru, nocne SBP_2- średnie nocne SBP wykonane w dniu II pomiaru, nocne SBP_3- średnie nocne SBP wykonane w dniu III pomiaru. Oś X – różnica: nocne SBP_1 i nocne SBP_2 (○—○) oraz różnica: nocne SBP_1 i nocne SBP_3 (□—□). Oś Y – percentyle dla tych dwóch różnic.

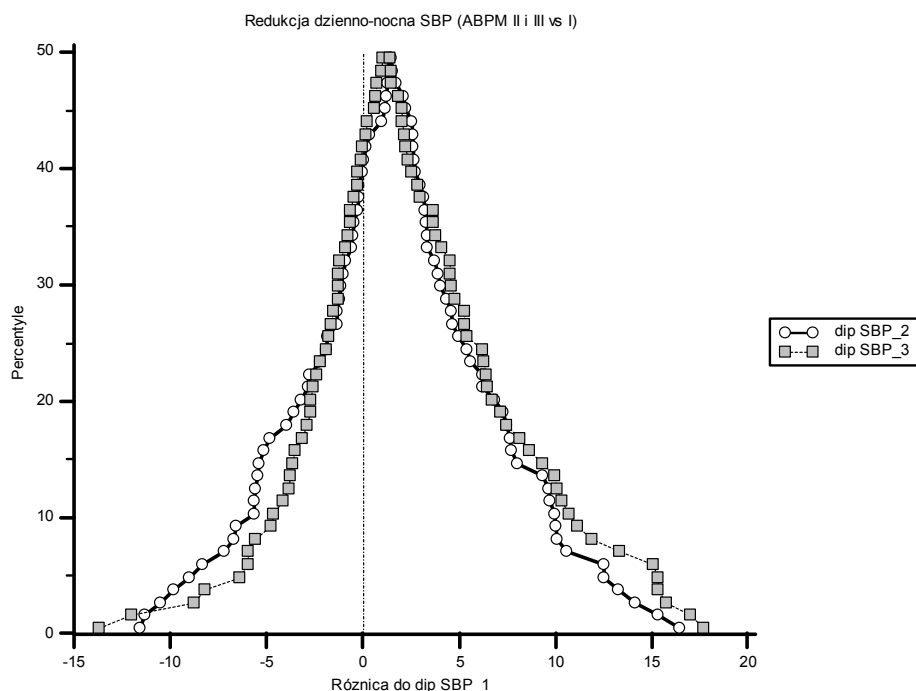


Rycina 40. Rozkład typu *mountain plot* ocenający powtarzalność średniego nocnego DBP w II (○—○) i III dniu pomiaru (□—□) w stosunku do I pomiaru. nocne DBP_1- średnie nocne DBP wykonane w dniu I pomiaru, nocne DBP_2- średnie nocne DBP wykonane w dniu II pomiaru, nocne DBP_3- średnie nocne DBP wykonane w dniu III pomiaru. Oś X – różnica: nocne DBP_1 i nocne DBP_2 (○—○) oraz różnica: nocne DBP_1 i nocne DBP_3 (□—□). Oś Y – percentyle dla tych dwóch różnic.

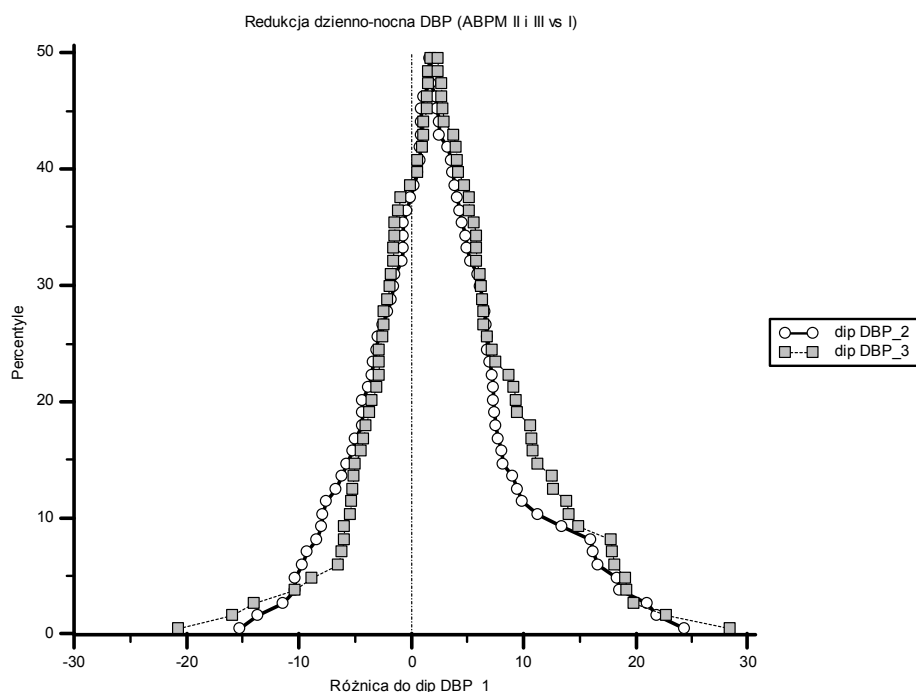
6.2.2.5. Redukcja ciśnienia tętniczego

Powtarzalność redukcji dziennie-nocnej SBP w II i III pomiarze jest słaba- wierzchołki wykresu są przesunięte względem linii przechodzącej przez zero na osi X w kierunku dodatnich wartości, wykresy są niesymetryczne i szerokie.

Powtarzalność redukcji dziennie-nocnej DBP w II i III pomiarze jest słaba- wierzchołki wykresu są przesunięte względem linii przechodzącej przez zero na osi X w kierunku dodatnich wartości, wykresy są niesymetryczne.



Rycina 41. Rozkład typu *mountain plot* oceniający powtarzalność redukcji dziennie- nocnej SBP w II ($\circ-\circ$) i III dniu pomiaru ($\square-\square$) w stosunku do I pomiaru. dip SBP_1- redukcja dziennie- nocna SBP w dniu I pomiaru, dip SBP_2- redukcja dziennie- nocna SBP w dniu II pomiaru, dip SBP_3- redukcja dziennie- nocna SBP w dniu III pomiaru. Oś X – różnica pomiędzy dip SBP_1 i dip SBP_2 ($\circ-\circ$) oraz różnica pomiędzy dip SBP_1 i dip SBP_3 ($\square-\square$). Oś Y – percentyle dla tych dwóch różnic.



Rycina 42. Rozkład typu *mountain plot* oceniający powtarzalność redukcji dziennie- nocnej DBP w II ($\circ-\circ$) i III dniu pomiaru ($\square-\square$) w stosunku do I pomiaru. dip DBP_1- redukcja dziennie- nocna DBP w dniu I pomiaru, dip DBP_2- redukcja dziennie- nocna DBP w dniu II pomiaru, dip DBP_3- redukcja dziennie- nocna DBP w dniu III pomiaru. Oś X – różnica pomiędzy dip DBP_1 i dip DBP_2 ($\circ-\circ$) oraz różnica pomiędzy dip DBP_1 i dip DBP_3 ($\square-\square$). Oś Y – percentyle dla tych dwóch różnic.

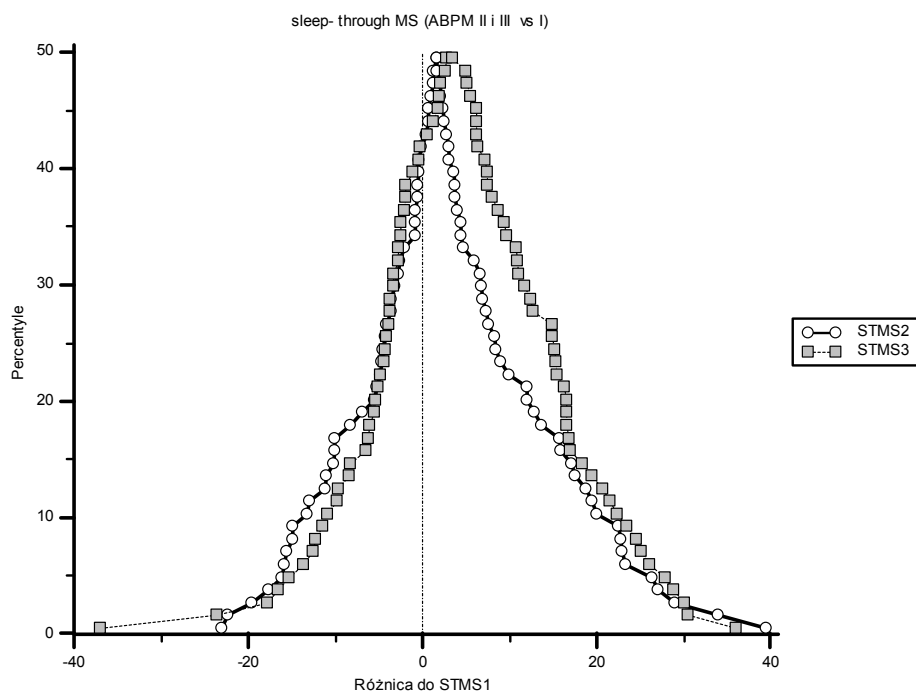
6.2.2.6. *Morning surge* wyliczony wg różnych definicji

Powtarzalność *sleep-through* MS w II i III pomiarze jest słaba, wierzchołki wykresu są znacznie przesunięte względem linii przechodzącej przez zero na osi X w kierunku dodatnich wartości, wykresy są niesymetryczne i szerokie.

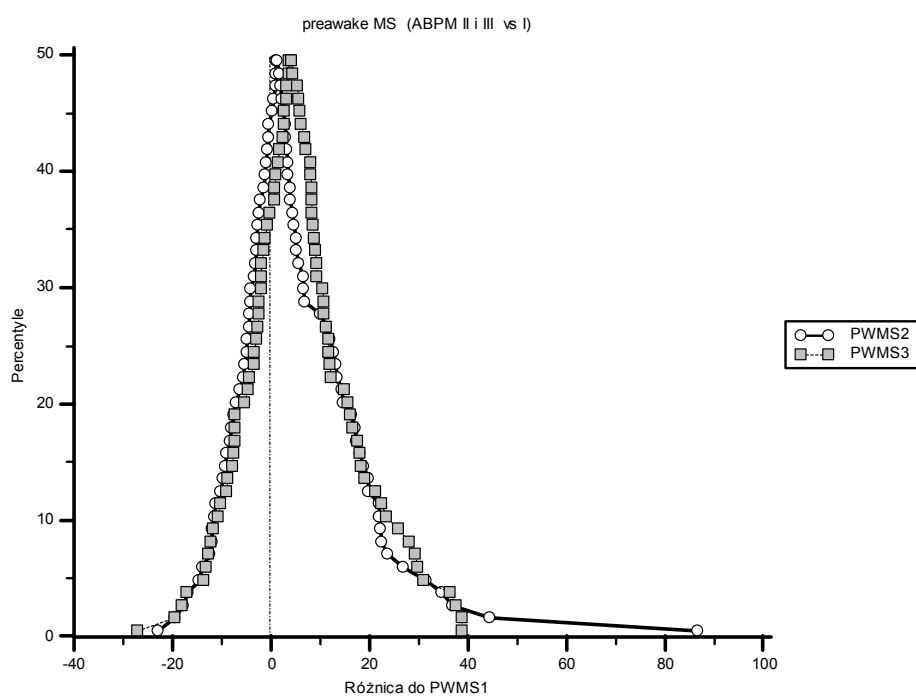
Powtarzalność *preawake* MS w II i III pomiarze jest ogólnie słaba, choć nieco lepsza w II pomiarze, wierzchołki wykresu są przesunięte względem linii przechodzącej przez zero na osi X w kierunku dodatnich wartości, wykresy są niesymetryczne i szerokie z długim ogonem w kierunku wartości dodatnich na osi X.

Powtarzalność *Bilo* MS w II i III pomiarze jest słaba, wierzchołki wykresu są przesunięte względem linii przechodzącej przez zero na osi X w kierunku dodatnich wartości, wykresy są niesymetryczne.

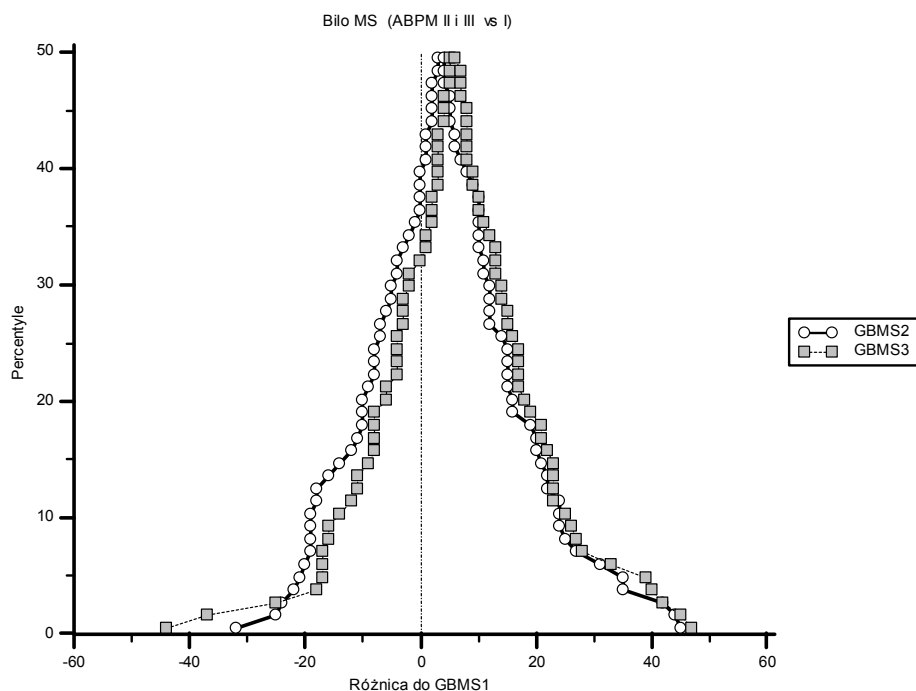
Powtarzalność *Wizner, Zimmer-Satora* MS w II pomiarze jest dobra, wykres jest symetryczny, wierzchołek leży na linii przechodzącej przez zero na osi X. Powtarzalność *Wizner, Zimmer-Satora* MS w III pomiarze jest słaba, wierzchołek wykresu jest przesunięty względem linii przechodzącej przez zero na osi X w kierunku dodatnich wartości, wykres jest niesymetryczny.



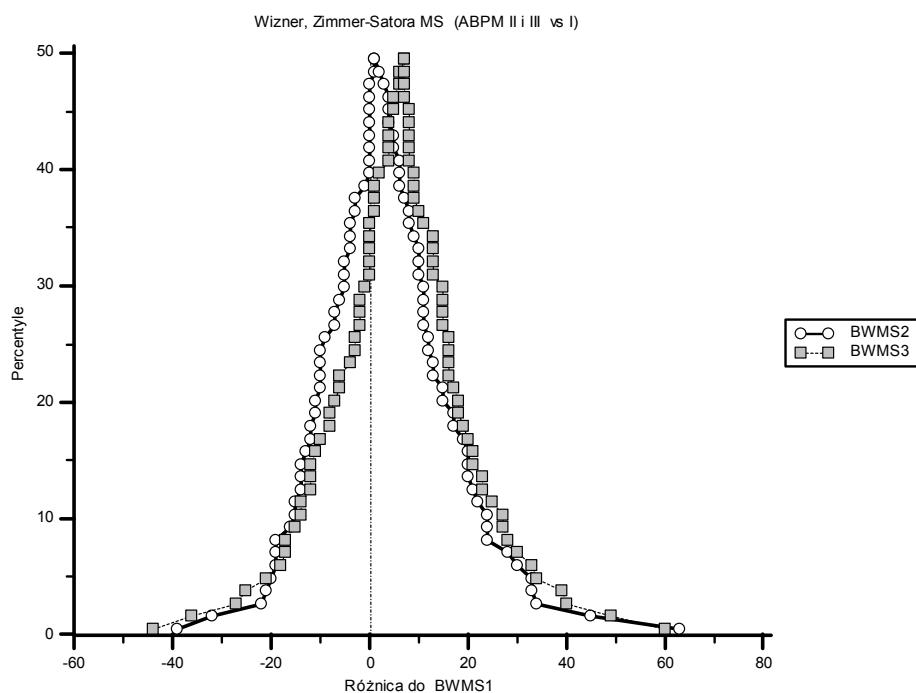
Rycina 43. Rozkład typu *mountain plot* ocenający powtarzalność *sleep-through* MS w II (○—○) i III dniu pomiaru (■—■) w stosunku do I pomiaru. STMS1- *sleep-through* MS w dniu I pomiaru, STMS2- *sleep-through* MS w dniu II pomiaru, STMS3- *sleep-through* MS w dniu III pomiaru. Oś X – różnica pomiędzy STMS1 i STMS2(○—○) oraz różnica pomiędzy STMS1 i STMS3 (■—■). Oś Y – percentyle dla tych dwóch różnic.



Rycina 44. Rozkład typu *mountain plot* ocenający powtarzalność *preawake* MS w II (○—○) i III dniu pomiaru (■—■) w stosunku do I pomiaru. PWMS1- *preawake* MS w dniu I pomiaru, PWMS2- *preawake* MS w dniu II pomiaru, PWMS3- *preawake* MS w dniu III pomiaru. Oś X – różnica pomiędzy PWMS1 i PWMS2 (○—○) oraz różnica pomiędzy PWMS1 i PWMS3 (■—■). Oś Y – percentyle dla tych dwóch różnic.



Rycina 45. Rozkład typu *mountain plot* oceniający powtarzalność Bilo MS w II (○) i III dniu pomiaru (■) w stosunku do I pomiaru. GBMS1- Bilo MS w dniu I pomiaru, GBMS2- Bilo MS w dniu II pomiaru, GBMS3- Bilo MS w dniu III pomiaru. Oś X – różnica pomiędzy GBMS1 i GBMS2 (○) oraz różnica pomiędzy GBMS1 i GBMS3 (■). Oś Y – percentyle dla tych dwóch różnic.

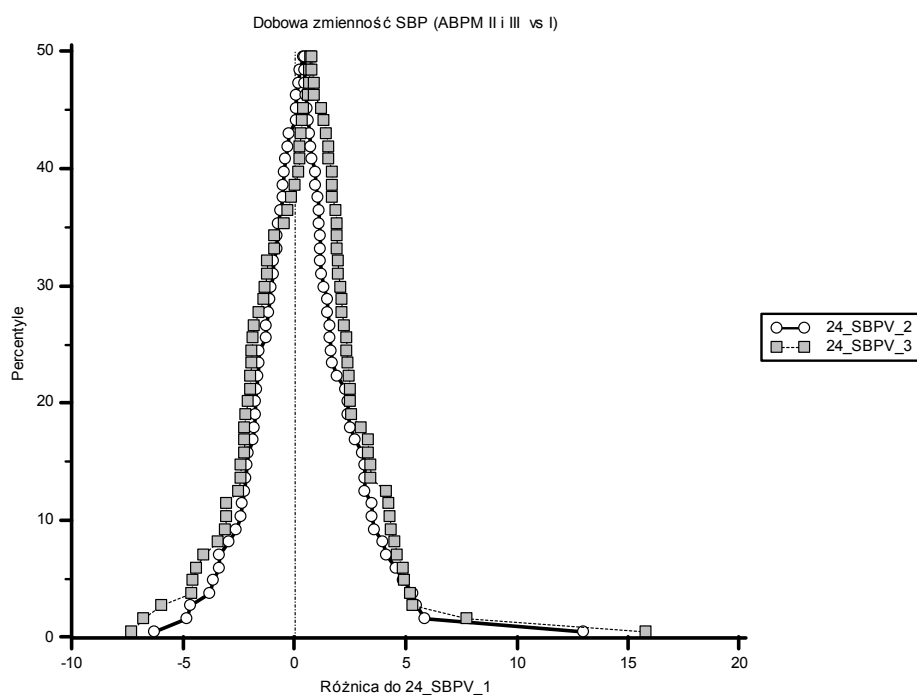


Rycina 46. Rozkład typu *mountain plot* oceniający powtarzalność Wizner, Zimmer-Satora MS w II (○) i III dniu pomiaru (■) w stosunku do I pomiaru. BWMS1- Wizner, Zimmer-Satora MS w dniu I pomiaru, BWMS2- Wizner, Zimmer-Satora MS w dniu II pomiaru, BWMS3- Wizner, Zimmer-Satora MS w dniu III pomiaru. Oś X – różnica pomiędzy BWMS1 i BWMS2 (○) oraz różnica pomiędzy BWMS1 i BWMS3 (■). Oś Y – percentyle dla tych dwóch różnic.

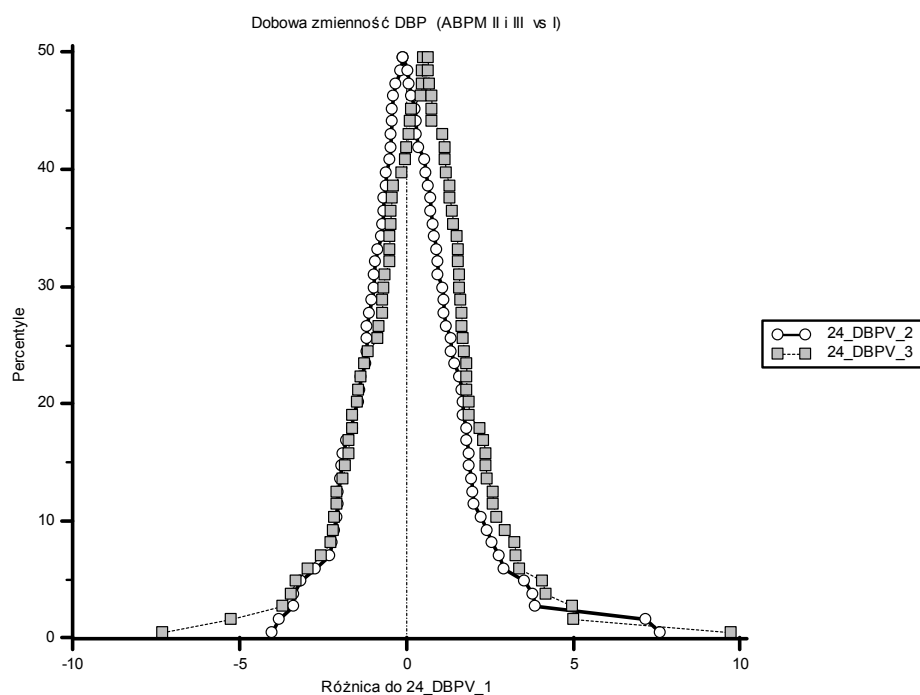
6.2.2.7. Zmienność dobowego ciśnienia tętniczego

Powtarzalność 24_SBPV w II i III pomiarze jest słaba, wierzchołki wykresu są przesunięte względem linii przechodzącej przez zero na osi X w kierunku dodatnich wartości, wykresy są niesymetryczne. Nieco lepsza wydaje się powtarzalność 24_SBPV w II pomiarze, wierzchołek jest bliżej linii przechodzącej przez zero.

Powtarzalność zmienności dobowej DBP (*24 hour systolic blood pressure variability*, 24_DBPV) w II pomiarze jest dobra, wykres jest symetryczny, wierzchołek leży na linii przechodzącej przez zero na osi X. Powtarzalność 24_DBPV w III pomiarze jest słaba, wierzchołek wykresu jest przesunięty względem linii przechodzącej przez zero na osi X w kierunku dodatnich wartości, wykres jest niesymetryczny.



Rycina 47. Rozkład typu *mountain plot* oceniający powtarzalność zmienności dobowego SBP w II (○—○) i III dniu pomiaru (□—□) w stosunku do I pomiaru. 24_SBPV_1- zmienność dobowego SBP w dniu I pomiaru, 24_SBPV_2- zmienność dobowego SBP w dniu II pomiaru, 24_SBPV_3- zmienność dobowego SBP w dniu III pomiaru. Oś X – różnica pomiędzy 24_SBPV_1 i 24_SBPV_2 (○—○) oraz różnica pomiędzy 24_SBPV_1 i 24_SBPV_3 (□—□). Oś Y – percentyle dla tych dwóch różnic.



Rycina 48. Rozkład typu *mountain plot* oceniający powtarzalność zmienności dobowego DBP w II (○—○) i III dniu pomiaru (□—□) w stosunku do I pomiaru. 24_DBPV_1- zmienność dobowego DBP w dniu I pomiaru, 24_DBPV_2- zmienność dobowego DBP w dniu II pomiaru, 24_DBPV_3- zmienność dobowego DBP w dniu III pomiaru. Oś X – różnica pomiędzy 24_DBPV_1 i 24_DBPV_2 (○—○) oraz różnica pomiędzy 24_DBPV_1 i 24_DBPV_3 (□—□). Oś Y – percentyle dla tych dwóch różnic

6.3. Powtarzalność ABPM i MS- całość 92 osoby

6.3.1. Analiza średnich wartości ciśnienia tętniczego

W tabeli 3 uwzględniono średnie wartości BP uzyskane z ABPM w całej populacji w trakcie dni roboczych (I i II pomiar) oraz III (weekendowego) pomiaru. Na podstawie porównania średnich wartości BP ze wszystkich trzech pomiarów stwierdzono dobrą powtarzalność w zakresie gabinetowego SBP oraz w następujących pomiarach ambulatoryjnych: dziennym SBP, nocnym SBP i DBP. Istotne statystycznie różnice stwierdzono w analizie gabinetowego DBP, dobowego SBP, dobowego DBP, dziennego DBP, redukcji dzieńno-nocnej zarówno w odniesieniu do SBP jak i do DBP.

Porównując metodologicznie podobne do siebie pomiary I i II, dobrą powtarzalność zaobserwowano w przypadku: gabinetowego SBP i DBP, dobowego SBP i DBP, dziennego SBP i DBP oraz nocnego SBP. Istotne różnice między I i II zapisem ABPM stwierdzono w przypadku: nocnego DBP oraz redukcji dzieńno- nocnej w zakresie zarówno SBP jak i DBP.

Analiza porównawcza I i III pomiaru wykazała dobrą powtarzalność średnich wartości BP tylko w odniesieniu do gabinetowego SBP, jak również nocnego SBP i DBP. Istotne różnice pomiędzy I a III rejestracją BP zaobserwowano w zakresie następujących zmiennych: gabinetowego DBP, dobowego SBP i DBP, dziennego SBP i DBP oraz redukcji dzieńno-nocnej w pomiarach SBP i DBP.

Tabela 3. Porównanie średnich wartości ciśnienia tętniczego uzyskanych podczas trzech osobnych pomiarów – całość (n=92)- ANOVA.

	I	II	III (weekend)	p-trend	Δ (II - I)	p	Δ (III – I)	p
Pomiary gabinetowe								
skurczowe BP	132,01 ± 16,98	132,08 ± 17,28	129,91 ± 17,19	0,3029	0,07 ± 14,58	0,9659	-2,10 ± 16,10	0,2146
rozkurczowe BP	83,40 ± 11,10	82,87 ± 10,74	80,51 ± 12,63	0,0072	-0,53 ± 8,53	0,5508	-2,89 ± 9,17	0,0032
24-godzinne ABPM								
skurczowe BP	124,03 ± 13,16	123,59 ± 11,63	122,22 ± 12,38	0,0486	-0,44± 7,80	0,5901	-1,82 ± 7,75	0,0270
rozkurczowe BP	75,32 ± 9,30	75,41 ± 8,90	73,80 ± 8,99	0,0036	0,09 ± 5,48	0,8771	-1,52 ± 5,31	0,0071
Dzień - ABPM								
skurczowe BP	127,96 ± 14,03	127,20 ± 12,65	125,95 ± 13,09	0,0559	-0,76 ± 8,50	0,3937	-2,01 ± 8,57	0,0267
rozkurczowe BP	79,19 ± 10,21	78,91 ± 9,56	77,39 ± 9,43	0,0280	-0,28 ± 7,39	0,7134	-1,81 ± 7,37	0,0209
Noc - ABPM								
skurczowe BP	110,37 ± 12,61	111,72 ± 11,02	111,42 ± 12,70	0,2591	1,35 ± 8,05	0,1117	1,05 ± 8,45	0,2368
rozkurczowe BP	63,23 ± 9,49	64,69 ± 8,84	64,18 ± 9,55	0,0733	1,45 ± 6,10	0,0245	0,95 ± 6,36	0,1545
Redukcja dzień/noc (%)								
skurczowe BP	13.56 ± 6.13	11.92 ± 6.63	11.44 ± 5.85	0,003	-1,64 ± 6,12	0,0116	-2,13 ± 6,32	0,0017
rozkurczowe BP	19,96 ± 8,12	17,74 ± 8,46	16,98 ± 7,79	0,007	- 2,23 ± 7,87	0,0080	-2,99 ± 8,47	0,0011

6.3.2. Analiza średnich wartości *morning surge*

Oceniając średnie wielkości MS określonego na podstawie różnych definicji w każdym z trzech zapisów ABPM uzyskanych w całej populacji, stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy *sleep-through* MS, *preawake* MS oraz Bilo MS. Dotyczyło to zarówno równoczesnej analizy wszystkich trzech rejestracji ABPM, jak również porównania poszczególnych MS w pomiarze I vs II oraz I vs III.

Dobrą powtarzalność wykazano tylko w odniesieniu do Wizner, Zimmer – Satora MS. Wyniki te były istotne statystycznie, zarówno w przypadku porównania wszystkich trzech pomiarów ABPM, jak również w analizie I vs II i I vs III.

Ocena dobowej zmienności SBP również wykazała istotną statystycznie powtarzalność w analizie wszystkich trzech rejestracji BP oraz I vs II i I vs III.

Wyniki przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Porównanie średnich wartości porannego wzrostu ciśnienia tętniczego skurczowego uzyskanych z trzech osobnych pomiarów – całość (n=92).

Definicja MS	I	II	III (weekend)	<i>p-trend</i>	Δ (II - I)	<i>p</i>	Δ (III – I)	<i>p</i>
<i>Sleep-through MS</i>	24,87 ± 10,91	22,20 ± 9,57	20,31 ± 10,25	0,0047	-2,67 ± 12,49	0,0436	-4,55 ± 13,25	0,0014
<i>Preawake MS</i>	17,53 ± 15,14	13,41 ± 15,31	11,45 ± 13,08	0,0012	-4,13 ± 16,02	0,0154	-6,08 ± 15,21	0,0002
Bilo MS	33,32 ± 12,09	29,29 ± 13,74	27,15 ± 13,16	0,0033	-4,02 ± 16,18	0,0192	-6,16 ± 16,41	0,0005
Wizner, Zimmer-Satora MS	41,46 ± 15,58	39,41 ± 15,31	41,15 ± 14,80	0,1737	-2,04 ± 11,17	0,0827	-0,30 ± 11,72	0,8038
24_SBPV	13,27 ± 3,98	12,87 ± 3,24	12,67 ± 3,11	0,1359	-0,40 ± 2,74	0,1665	-0,60 ± 3,29	0,8343

P-trend: ANOVA

Sleep-through MS: różnica między średnią wartością SBP z 2 godzin po obudzeniu i średnią z 3 pomiarów w nocy obejmujących wartość najniższego SBP (najniższe BP w nocy ± 1 sąsiadujący pomiar) (49)

Preawake MS: różnica między średnią wartością SBP z 2 godzin po przebudzeniu i średnią wartością SBP z 2 godzin przed przebudzeniem (49)

Bilo MS: różnica między najwyższym SBP w 1 godzinie po obudzeniu i najniższym SBP w 1. godzinie poprzedzającej pobudkę (101)

Wizner, Zimmer-Satora MS: różnica między maksymalnym SPB w ciągu 2 godzin po przebudzeniu i najniższym SBP w 1 godzinie przed obudzeniem (103)

24_SBPV- odchylenie standardowe dobowego SBP

6.3.3. Ocena powtarzalności parametrów ABPM (współczynniki powtarzalności)

Współczynniki powtarzalności (RC, *repeatability coefficient*) zostały wyrażone jako procent średniej z powtórzonego pomiaru (M). W analizie I i II pomiaru RC wynosiły od 12,62% do 22,08% średnich wartości BP w II pomiarze (M) – dotyczyło to pomiarów gabinetowych, dziennego, nocnego i dobowego BP. Kiedy porównano podobne parametry uzyskane w trakcie I i III pomiaru, RC stanowiły od 12,68% do 24,78% średnich wartości BP w III pomiarze.

Powtarzalność redukcji dzieńno-nocnej była niska- M mieścił się w granicach od 57,46% do 156,12%.

Z kolei odsetek maksymalnej zmienności (MV- 4-krotność odchylenia standardowego średniej z dwóch pomiarów) wahał się od 31,56% do 47,04% w analizie pomiar I vs II oraz od 30,32% do 53,40% w analizie I vs III- dotyczyło to średnich wartości BP gabinetowego, dziennego, nocnego i dobowego. MV dla redukcji dzieńno-nocnej wynosił od 24,45% do 65,65%.

Wyniki oceny powtarzalności parametrów ABPM zamieszczono w tabeli 5.

Tabela 5. Powtarzalność parametrów ABPM – całość (n=92).

	<i>pierwszy (I) vs drugi (II)</i>					<i>pierwszy (I) vs trzeci (III)</i>				
	Δ (II - I)	(I + II) / 2	Powtarzalność			Δ (III - I)	(I + III) / 2	Powtarzalność		
	średnia $\pm$ SD	średnia $\pm$ SD	RC	%M	%MV	średnia $\pm$ SD	średnia $\pm$ SD	RC	%M	%MV
Pomiary gabinetowe										
skurczowe BP	0,07 $\pm$ 14,58	132,04 $\pm$ 15,50	29,17	22,08	47,04	-2,10 $\pm$ 16,10	130,96 $\pm$ 15,07	32,20	24,78	53,40
rozkurczowe BP	-0,53 $\pm$ 8,53	83,14 $\pm$ 10,05	17,06	20,59	42,45	-2,89 $\pm$ 9,17	81,96 $\pm$ 10,97	18,34	22,78	41,81
24-godzinne ABPM										
skurczowe BP	-0,44 $\pm$ 7,80	123,81 $\pm$ 11,79	15,60	12,62	33,06	-1,82 $\pm$ 7,75	123,12 $\pm$ 12,18	15,50	12,68	31,82
rozkurczowe BP	0,09 $\pm$ 5,48	75,37 $\pm$ 8,68	10,95	14,53	31,56	-1,52 $\pm$ 5,31	74,56 $\pm$ 8,75	10,61	14,38	30,32
Dzień										
skurczowe BP	-0,76 $\pm$ 8,50	127,58 $\pm$ 12,67	17,00	13,36	33,55	-2,01 $\pm$ 8,57	126,95 $\pm$ 12,88	17,14	13,61	33,27
rozkurczowe BP	-0,28 $\pm$ 7,39	79,05 $\pm$ 9,17	14,78	18,73	40,28	-1,81 $\pm$ 7,37	78,29 $\pm$ 9,11	14,74	19,81	40,46
Noc										
skurczowe BP	1,35 $\pm$ 8,05	111,04 $\pm$ 11,14	16,11	14,42	36,15	1,05 $\pm$ 8,45	110,89 $\pm$ 11,93	16,90	15,17	35,42
rozkurczowe BP	1,45 $\pm$ 6,10	63,96 $\pm$ 8,65	12,20	18,86	35,26	0,95 $\pm$ 6,36	63,71 $\pm$ 8,97	12,72	19,81	35,43
Redukcja dzień/noc (%)										
skurczowe BP	-1,64 $\pm$ 6,12	12,74 $\pm$ 5,60	12,23	102,59	24,45	-2,13 $\pm$ 6,31	12,50 $\pm$ 5,09	12,63	57,46	62,07
rozkurczowe BP	-2,23 $\pm$ 7,87	18,85 $\pm$ 7,30	15,74	88,75	41,88	-2,99 $\pm$ 8,85	18,47 $\pm$ 6,74	17,69	156,12	65,65

95% PU: przedział ufności; Współczynnik powtarzalności (RC, *repeatability coefficient*) – wartość równa dwukrotnemu SD różnicy (z zachowaniem znaku) pomiędzy powtórzonymi pomiarami, wyrażony jako procent średniej z powtórzonego pomiaru tj. 2 lub 3 (%M) oraz jako procent 4-krotności odchylenia standardowego średniej z dwóch pomiarów (%MV)

6.3.4. Ocena powtarzalności *morning surge* (współczynniki powtarzalności)

W analizie powtarzalności MS wyliczonego wg różnych definicji RC wyrażone jako procent średniej z powtórnego pomiaru (M) stanowiły od 56,70% do 239,01% odpowiednich średnich wartości w II pomiarze oraz od 56,94% do 265,7% średnich w III pomiarze. Odsetek maksymalnej zmienności wahał się od 38,80% do 80,10% w analizie pomiar I vs II oraz od 41,79% do 85,36% w analizie I vs III.

Najlepszą powtarzalność uzyskano dla definicji wyliczonej zgodnie z propozycją Wizner, Zimmer-Satora i wsp. (103).

Wyniki analizy powtarzalności MS zamieszczono w tabeli 6.

Tabela 6. Powtarzalność *morning surge* i zmienności BP – całość (n=92).

	<i>pierwszy (I) vs drugi (II)</i>					<i>pierwszy (I) vs trzeci (III)</i>				
	Δ (II - I)	(I + II) / 2	Powtarzalność			Δ (III - I)	(I + III) / 2	Powtarzalność		
	średnia $\pm$ SD	średnia $\pm$ SD	RC	%M	%MV	średnia $\pm$ SD	średnia $\pm$ SD	RC	%M	%MV
Sleep-through MS	-2,67 $\pm$ 12,49	23,53 $\pm$ 8,14	24,99	112,54	76,70	-4,55 $\pm$ 13,25	22,59 $\pm$ 8,26	26,51	130,49	80,25
Preawake MS	-4,13 $\pm$ 16,02	15,47 $\pm$ 12,95	32,04	239,01	61,86	-6,08 $\pm$ 15,21	14,49 $\pm$ 11,93	30,42	265,74	63,74
Bilo MS	-4,02 $\pm$ 16,18	31,30 $\pm$ 10,10	32,35	110,45	80,10	-6,16 $\pm$ 16,41	30,23 $\pm$ 9,61	32,81	120,84	85,36
Wizner, Zimmer-Satora MS	-2,04 $\pm$ 11,17	40,43 $\pm$ 14,40	22,35	56,70	38,80	-0,30 $\pm$ 11,72	41,30 $\pm$ 14,02	23,43	56,94	41,79
24_SBPV	-0,40 $\pm$ 2,74	13,07 $\pm$ 3,36	5,48	42,55	91,03	-0,60 $\pm$ 3,29	12,97 $\pm$ 3,17	6,57	99,65	51,81

95% PU: przedział ufności;

Współczynnik powtarzalności (RC, *repeatability coefficient*) – wartość równa dwukrotnemu odchyleniu standardowemu różnicy (z zachowaniem znaku) pomiędzy powtórzonymi pomiarami, wyrażony jako procent średniej z powtórzonych pomiarów (%M) oraz jako procent 4-krotności odchylenia standardowego średniej z dwóch pomiarów (%MV).

Sleep-through MS: różnica między średnią wartością SBP z 2 godzin po obudzeniu i średnią z 3 pomiarów w nocy obejmujących wartość najniższego SBP (najniższe BP w nocy $\pm$ 1 sąsiadujący pomiar) (49)

Preawake MS: różnica między średnią wartością SBP z 2 godzin po przebudzeniu i średnią wartością SBP z 2 godzin przed przebudzeniem (49)

Bilo MS: różnica między najwyższym SBP w 1 godzinie po obudzeniu i najniższym SBP w 1. godzinie poprzedzającej pobudkę (101)

Wizner, Zimmer-Satora MS: różnica między maksymalnym SPB w ciągu 2 godzin po przebudzeniu i najniższym SBP w 1 godzinie przed obudzeniem (103)

24_SBPV- odchylenie standardowe dobowego SBP

6.4. Powtarzalność ABPM i *morning surge*

6.4.1. Osoby normotensyjne- 37 osób

6.4.1.1. Analiza średnich wartości ciśnienia tętniczego

W tabeli 7 uwzględniono średnie wartości BP uzyskane z ABPM w grupie osób normotensyjnych w trakcie dni roboczych (I i II pomiar) oraz III (weekendowego) pomiaru. Na podstawie porównania średnich wartości BP ze wszystkich trzech pomiarów stwierdzono dobrą powtarzalność w zakresie gabinetowego SBP oraz w następujących pomiarach ambulatoryjnych: dobowym SBP, dziennym SBP, nocnym SBP i DBP oraz redukcji dzieńno-nocnej, zarówno w odniesieniu do SBP jak i do DBP. Istotne statystycznie różnice stwierdzono w analizie gabinetowego DBP, dobowego DBP, a także dziennego DBP.

Porównując metodologicznie podobne do siebie pomiary I i II, dobrą powtarzalność zaobserwowano w przypadku: gabinetowego SBP i DBP, dobowego SBP i DBP, dziennego SBP i DBP oraz nocnego SBP i DBP jak również redukcji dzieńno-nocnej w zakresie SBP. Istotne różnice między I i II zapisem ABPM stwierdzono wyłącznie w przypadku redukcji dzieńno- nocnej w zakresie DBP.

Analiza porównawcza I i III pomiaru wykazała dobrą powtarzalność średnich wartości BP w odniesieniu do gabinetowego SBP, dziennego SBP, nocnego SBP i DBP oraz redukcji dzieńno-nocnej w przypadku SBP. Istotne różnice pomiędzy I a III rejestracją BP zaobserwowano w zakresie następujących zmiennych: gabinetowego DBP, dobowego SBP i DBP, dziennego DBP oraz redukcji dzieńno-nocnej przy uwzględnieniu DBP.

Tabela 7. Porównanie średnich wartości ciśnienia tętniczego uzyskanych podczas trzech osobnych pomiarów – pacjenci nieleczeni z powodu nadciśnienia (n=37).

	I	II	III (weekend)	<i>p-trend</i>	Δ (II - I)	<i>p</i> (II vs I)	Δ (III – I)	<i>p</i> (III vs I)
Pomiary gabinetowe								
skurczowe BP	125,84 ± 13,96	124,11 ± 13,18	122,38 ± 16,44	0,182	-1,73 ± 8,71	0,2348	-3,46 ± 12,44	0,0994
rozkurczowe BP	81,95 ± 10,49	80,57 ± 9,89	76,46 ± 12,29	0,001	-1,38 ± 8,36	0,3225	-5,49 ± 7,87	0,0001
24-godzinne ABPM								
skurczowe BP	119,25 ± 11,60	118,40 ± 10,68	117,09 ± 11,21	0,077	-0,85 ± 5,66	0,3654	-2,16 ± 5,90	0,0323
rozkurczowe BP	74,15 ± 8,15	73,77 ± 8,44	72,00 ± 8,44	0,008	-0,38 ± 4,65	0,6248	-2,15 ± 4,16	0,0033
Dzień								
skurczowe BP	123,21 ± 12,50	122,40 ± 11,73	121,37 ± 12,18	0,233	-0,81 ± 6,34	0,4410	-1,84 ± 6,66	0,1018
rozkurczowe BP	78,85 ± 9,90	77,54 ± 9,20	75,92 ± 8,77	0,039	-1,31 ± 8,07	0,3286	-2,94 ± 7,43	0,0214
Noc								
skurczowe BP	105,21 ± 9,72	106,08 ± 9,95	104,84 ± 10,06	0,430	0,87 ± 5,04	0,3019	-0,37 ± 6,04	0,7117
rozkurczowe BP	60,79 ± 8,27	62,14 ± 8,11	60,80 ± 8,56	0,202	1,35 ± 4,73	0,0907	0,01 ± 5,06	0,9950
Redukcja dzień/noc (%)								
skurczowe BP	14,44 ± 4,24	13,17 ± 5,31	13,46 ± 4,91	0,338	-1,27 ± 5,70	0,1826	-0,98 ± 5,25	0,2616
rozkurczowe BP	22,70 ± 6,96	19,59 ± 7,89	19,92 ± 6,08	0,052	-3,11 ± 9,13	0,0455	-2,78 ± 8,03	0,0424

6.4.1.2. Analiza średnich wartości *morning surge*

Ocena powtarzalności MS wyliczonego wg różnych definicji z zapisów ABPM, uzyskanych w 37-osobowej grupie osób normotensyjnych, nie wykazała statystycznie istotnych różnic, analizowane w pracy definicje MS są powtarzalne w grupie osób z prawidłowym BP. Dotyczy to zarówno analizy wszystkich trzech pomiarów ABPM jak również analizy pomiarów wykonanych w podobnych warunkach (tj. I vs II pomiar) oraz wyników uzyskanych z metodologicznie odmiennych zapisów BP (tj. I vs III pomiar).

Również zmienność dobową SBP okazała się powtarzalna, zarówno kiedy oceniano ten parametr równocześnie w trzech kolejnych zapisach ABPM, a także gdy badano zależność pomiędzy dobową zmiennością SBP w dwóch zapisach: I vs II oraz I vs III.

Wyniki omówionej analizy przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Porównanie średnich wartości porannego wzrostu ciśnienia tętniczego skurczowego uzyskanych z trzech osobnych pomiarów – pacjenci nieleczeni z powodu nadciśnienia (n=37).

Definicja MS	I	II	III (weekend)	<i>p-trend</i>	Δ (II - I)	<i>p</i>	Δ (III – I)	<i>p</i>
<i>Sleep-through MS</i>	21,89 ± 7,87	20,47 ± 7,97	18,97 ± 7,73	0,234	-1,43 ± 10,53	0,4157	-2,92 ± 10,82	0,1095
<i>Preawake MS</i>	15,35 ± 12,37	11,49 ± 17,59	11,90 ± 10,26	0,312	-3,86 ± 19,48	0,2360	-3,45 ± 11,42	0,0742
Bilo MS	29,51 ± 9,38	27,84 ± 13,89	24,68 ± 11,26	0,164	-1,68 ± 16,45	0,5394	-4,84 ± 14,74	0,0535
Wizner, Zimmer-Satora MS	39,16 ± 14,25	37,70 ± 14,51	38,92 ± 13,81	0,625	-1,46 ± 7,79	0,2620	-0,24 ± 10,04	0,8837
24_SBPV	11,83 ± 2,42	11,77 ± 2,77	11,92 ± 2,75	0,915	-0,06 ± 1,87	0,8343	0,09 ± 2,40	0,8234

P-trend: ANOVA

Sleep-through MS: różnica między średnią wartością SBP z 2 godzin po obudzeniu i średnią z 3 pomiarów w nocy obejmujących wartość najniższego SBP (najniższe BP w nocy ± 1 sąsiadujący pomiar) (49)

Preawake MS: różnica między średnią wartością SBP z 2 godzin po przebudzeniu i średnią wartością SBP z 2 godzin przed przebudzeniem (49)

Bilo MS: różnica między najwyższym SBP w 1 godzinie po obudzeniu i najniższym SBP w 1. godzinie poprzedzającej pobudkę (101)

Wizner, Zimmer-Satora MS: różnica między maksymalnym SPB w ciągu 2 godzin po przebudzeniu i najniższym SBP w 1 godzinie przed obudzeniem (103)

24_SBPV- odchylenie standardowe dobowego SBP

6.4.1.3. Ocena powtarzalności parametrów ABPM (współczynniki powtarzalności)

Współczynniki powtarzalności (*repeatability coefficient*, RC) zostały wyrażone jako procent średniej z powtórnego pomiaru (M). W analizie I i II pomiaru RC wynosiły od 9,49% do 20,83% średnich wartości BP w II pomiarze (M) – dotyczyło to pomiarów gabinetowych, dziennego, nocnego i dobowego BP. Kiedy porównano podobne parametry uzyskane w trakcie I i III pomiaru, RC stanowiły od 10,08% do 20,59% średnich wartości BP w III pomiarze.

Powtarzalność redukcji dzieńno-nocnej była niska - M wahał się od 35,64% do 108,62%.

Z kolei wielkość procenta maksymalnej zmienności (MV- 4-krotność odchylenia standardowego średniej z dwóch pomiarów) wahała się od 26,24% do 46,62% w analizie pomiar I vs II oraz od 25,91% do 44,68% w analizie I vs III- dotyczyło to średnich wartości BP gabinetowego, dziennego, nocnego i dobowego. MV dla redukcji dzieńno-nocnej wynosił od 24,13% do 69,76%.

Wyniki zamieszczono w tabeli 9.

Tabela 9. Powtarzalność parametrów ABPM – pacjenci nieleczeni z powodu nadciśnienia (n=37).

	<i>pierwszy (I) vs drugi (II)</i>					<i>pierwszy (I) vs trzeci (III)</i>				
	Δ (II - I)	(I + II) / 2	Powtarzalność			Δ (III - I)	(I + III) / 2	Powtarzalność		
	średnia $\pm$ SD	średnia $\pm$ SD	RC	%M	%MV	średnia $\pm$ SD	średnia $\pm$ SD	RC	%M	%MV
Pomiary gabinetowe										
skurczowe BP	-1,73 $\pm$ 8,71	124,97 $\pm$ 12,86	17,41	14,03	33,86	-3,46 $\pm$ 12,44	124,11 $\pm$ 13,92	24,88	20,33	44,68
rozkurczowe BP	-1,38 $\pm$ 8,36	81,26 $\pm$ 9,30	16,72	20,75	44,95	-5,49 $\pm$ 7,87	79,20 $\pm$ 10,72	15,75	20,59	36,70
24-godzinne ABPM										
skurczowe BP	-0,85 $\pm$ 5,66	118,82 $\pm$ 10,79	11,32	9,56	26,24	-2,16 $\pm$ 5,90	118,17 $\pm$ 11,02	11,81	10,08	26,79
rozkurczowe BP	-0,38 $\pm$ 4,65	73,96 $\pm$ 7,96	9,30	12,61	29,21	-2,15 $\pm$ 4,16	73,08 $\pm$ 8,03	8,32	11,56	25,91
Dzień										
skurczowe BP	-0,81 $\pm$ 6,34	122,80 $\pm$ 11,70	12,67	10,36	27,09	-1,84 $\pm$ 6,66	122,29 $\pm$ 11,88	13,32	10,98	28,02
rozkurczowe BP	-1,31 $\pm$ 8,07	78,20 $\pm$ 8,66	16,15	20,83	46,62	-2,94 $\pm$ 7,43	77,38 $\pm$ 8,58	14,85	19,57	43,27
Noc										
skurczowe BP	0,87 $\pm$ 5,04	105,65 $\pm$ 9,51	10,07	9,49	26,48	-0,37 $\pm$ 6,04	105,03 $\pm$ 9,42	12,09	11,53	32,08
rozkurczowe BP	1,35 $\pm$ 4,73	61,47 $\pm$ 7,84	9,46	15,22	30,17	0,01 $\pm$ 5,06	60,79 $\pm$ 8,03	10,12	16,65	31,51
Redukcja dzień/noc (%)										
skurczowe BP	-1,27 $\pm$ 5,70	13,80 $\pm$ 3,87	11,41	86,63	24,13	-0,98 $\pm$ 5,25	13,95 $\pm$ 3,76	10,50	35,64	69,76
rozkurczowe BP	-3,11 $\pm$ 9,13	21,15 $\pm$ 5,87	18,27	93,26	48,59	19,92 $\pm$ 6,08	21,31 $\pm$ 5,15	12,15	108,62	58,99

95%PU: przedział ufności; współczynnik powtarzalności (RC, *repeatability coefficient*) – wartość równa dwukrotnemu odchyleniu standardowemu różnicy (z zachowaniem znaku) pomiędzy powtórzonymi pomiarami, wyrażony jako procent średniej z powtórzonego pomiaru tj. 2 lub 3 (%M) oraz jako procent 4-krotności SD średniej z dwóch pomiarów(%MV)

6.4.1.4. Ocena powtarzalności *morning surge* (współczynniki powtarzalności)

W analizie powtarzalności MS wyliczonego wg różnych definicji RC wyrażone jako procent średniej z powtórzonego pomiaru (M) stanowiły od 41,33% do 339,19% odpowiednich średnich wartości w II pomiarze oraz od 51,59% do 191,96% średnich w III pomiarze. Odsetek maksymalnej zmienności wahał się od 28,14% do 96,42% w analizie pomiar I vs II oraz od 38,31% do 101,27% w analizie I vs III.

Również w tym przypadku najlepszą powtarzalność uzyskał MS wyliczony wg definicji Wizner, Zimmer-Satora.

Powtarzalność MS i zmienności dobowej SBP przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10. Powtarzalność *morning surge* i zmienności BP – pacjenci nieleczeni z powodu nadciśnienia (n=37).

	<i>pierwszy (I) vs drugi (II)</i>					<i>pierwszy (I) vs trzeci (III)</i>				
	Δ (II - I)	(I + II) / 2	Powtarzalność			Δ (III - I)	(I + III) / 2	Powtarzalność		
	średnia $\pm$ SD	średnia $\pm$ SD	RC	%M	%MV	średnia $\pm$ SD	średnia $\pm$ SD	RC	%M	%MV
Sleep-through MS	-1,43 $\pm$ 10,53	21,18 $\pm$ 5,92	21,06	102,91	89,01	-2,92 $\pm$ 10,82	20,43 $\pm$ 5,62	21,64	114,04	96,27
Preawake MS	- 3,86 $\pm$ 19,48	13,42 $\pm$ 11,68	38,96	339,19	83,41	-3,45 $\pm$ 11,42	13,62 $\pm$ 9,83	22,83	191,96	58,09
Bilo MS	-1,68 $\pm$ 16,45	28,68 $\pm$ 8,53	32,90	118,18	96,42	-4,84 $\pm$ 14,74	27,10 $\pm$ 7,28	29,49	119,49	101,27
Wizner, Zimmer- Satora MS	-1,46 $\pm$ 7,79	38,43 $\pm$ 13,84	15,58	41,33	28,14	-0,24 $\pm$ 10,04	39,04 $\pm$ 13,10	20,08	51,59	38,31
24_SBPV	-0,06 $\pm$ 1,87	11,80 $\pm$ 2,43	3,73	31,77	117,48	0,09 $\pm$ 2,40	11,88 $\pm$ 2,29	4,80	88,05	52,35

95% PU: przedział ufności;

Współczynnik powtarzalności (RC, *repeatability coefficient*) – wartość równa dwukrotnemu odchyleniu standardowemu różnicy (z zachowaniem znaku) pomiędzy powtórzonymi pomiarami, wyrażony jako procent średniej z powtórzonych pomiarów (%M) oraz jako procent 4-krotności odchylenia standardowego średniej z dwóch pomiarów (%MV).

Sleep-through MS: różnica między średnią wartością SBP z 2 godzin po obudzeniu i średnią z 3 pomiarów w nocy obejmujących wartość najniższego SBP (najniższe BP w nocy $\pm$ 1 sąsiadujący pomiar) (49)

Preawake MS: różnica między średnią wartością SBP z 2 godzin po przebudzeniu i średnią wartością SBP z 2 godzin przed przebudzeniem (49)

Bilo MS: różnica między najwyższym SBP w 1 godzinie po obudzeniu i najniższym SBP w 1. godzinie poprzedzającej pobudkę (101)

Wizner, Zimmer-Satora MS: różnica między maksymalnym SPB w ciągu 2 godzin po przebudzeniu i najniższym SBP w 1 godzinie przed obudzeniem (103)

24_SBPV- odchylenie standardowe dobowego SBP

6.4.2. Osoby leczone z powodu nadciśnienia – 55 osób

6.4.2.1. Analiza średnich wartości ciśnienia tętniczego

W tabeli 11 uwzględniono średnie wartości BP uzyskane z ABPM w grupie osób z nadciśnieniem w trakcie dni roboczych (I i II pomiar) oraz w trakcie III (weekendowego) pomiaru. Na podstawie porównania średnich wartości BP ze wszystkich trzech pomiarów, stwierdzono dobrą powtarzalność w zakresie gabinetowego SBP i DBP oraz w następujących pomiarach ambulatoryjnych: dobowym SBP i DBP, dziennym SBP i DBP oraz nocnym SBP i DBP. Istotne statystycznie różnice stwierdzono w analizie redukcji dzieńno-nocnej, zarówno w odniesieniu do SBP jak i do DBP.

Porównując metodologicznie podobne do siebie pomiary I i II, dobrą powtarzalność zaobserwowano w przypadku: gabinetowego SBP i DBP, dobowego SBP i DBP, dziennego SBP i DBP oraz nocnego SBP i DBP jak również redukcji dzieńno-nocnej w zakresie SBP. Istotne różnice między I i II zapisem ABPM stwierdzono wyłącznie w przypadku redukcji dzieńno- nocnej w zakresie DBP.

Analiza porównawcza I i III pomiaru wykazała dobrą powtarzalność średnich wartości BP w odniesieniu do gabinetowego SBP i DBP, dobowego SBP i DBP, dziennego SBP i DBP oraz nocnego SBP i DBP. Istotne różnice pomiędzy I a III rejestracją BP zaobserwowano wyłącznie w zakresie redukcji dzieńno-nocnej, przy uwzględnieniu SBP jak również DBP.

Tabela 11. Porównanie średnich wartości ciśnienia tętniczego uzyskanych podczas trzech osobnych pomiarów – chorzy leczeni z powodu nadciśnienia (n=55).

	I	II	III (weekend)	<i>p-trend</i>	Δ (II - I)	<i>p</i>	Δ (III – I)	<i>p</i>
Pomiary gabinetowe								
skurczowe BP	136,16 ± 17,68	137,44 ± 17,74	134,98 ± 15,90	0,581	1,27 ± 17,44	0,5906	-1,18 ± 18,21	0,6322
rozkurczowe BP	84,38 ± 11,48	84,42 ± 11,09	83,24 ± 12,22	0,574	0,04 ± 8,68	0,9753	-1,15 ± 9,63	0,3816
24-godzinne ABPM								
skurczowe BP	127,25 ± 13,27	127,09 ± 11,00	125,66 ± 12,02	0,299	-0,16 ± 9,00	0,8946	-1,58 ± 8,82	0,1886
rozkurczowe BP	76,11 ± 9,99	76,52 ± 9,11	75,01 ± 9,22	0,121	0,40 ± 5,99	0,6208	-1,10 ± 5,96	0,1752
Dzień								
skurczowe BP	131,16 ± 14,21	130,43 ± 12,32	129,03 ± 12,88	0,206	-0,72 ± 9,74	0,5838	-2,13 ± 9,70	0,1093
rozkurczowe BP	79,42 ± 10,49	79,83 ± 9,77	78,38 ± 9,80	0,278	0,41 ± 6,88	0,6607	-1,05 ± 7,30	0,2926
Noc								
skurczowe BP	113,84 ± 13,21	115,51 ± 10,12	115,84 ± 12,43	0,248	1,67 ± 9,60	0,2017	2,00 ± 9,68	0,1305
rozkurczowe BP	64,87 ± 9,96	66,40 ± 8,97	66,46 ± 9,58	0,143	1,52 ± 6,91	0,1078	1,59 ± 7,07	0,1016
Redukcja dzień/noc (%)								
skurczowe BP	12,97 ± 7,10	11,08 ± 7,31	10,08 ± 6,07	0,005	-1,89 ± 6,42	0,0332	-2,90 ± 6,88	0,0029
rozkurczowe BP	18,12 ± 8,39	16,49 ± 8,68	15,00 ± 8,23	0,020	-1,63 ± 6,92	0,0863	-3,13 ± 8,82	0,0111

6.4.2.2. Analiza średnich wartości *morning surge*

W tabeli 12 uwzględniono średnie wartości MS, określonego na podstawie różnych definicji w każdym z trzech zapisów ABPM uzyskanych w grupie osób z nadciśnieniem w trakcie dni roboczych (I i II pomiar) oraz III (weekendowego) pomiaru. Na podstawie porównania średnich wartości BP ze wszystkich trzech pomiarów stwierdzono dobrą powtarzalność Wizner, Zimmer – Satora MS. Istotne statystycznie różnice stwierdzono w zakresie *sleep-through* MS, *preawake* MS oraz Bilo MS.

Porównując metodologicznie podobne do siebie pomiary I i II, dobrą powtarzalność zaobserwowano w przypadku: *sleep-through* MS oraz Wizner, Zimmer–Satora MS. Istotne różnice między I i II zapisem ABPM stwierdzono w przypadku *preawake* MS oraz Bilo MS.

Analiza porównawcza I i III pomiaru wykazała dobrą powtarzalność tylko dla Wizner, Zimmer–Satora MS. Istotne różnice pomiędzy I a III rejestracją BP zaobserwowano w zakresie *sleep-through* MS, *preawake* MS oraz Bilo MS.

Zmienność dobową SBP okazała się powtarzalna zarówno kiedy oceniano ten parametr równocześnie w trzech kolejnych zapisach ABPM, a także gdy badano zależność pomiędzy dobową zmiennością SBP w pomiarach I vs II. Nie stwierdzono powtarzalności dobowej zmienności BP w analizie I vs III.

Tabela 12. Porównanie średnich wartości porannego wzrostu ciśnienia tętniczego skurczowego uzyskanych z trzech osobnych pomiarów – chorzy leczeni z powodu nadciśnienia (n=55).

Definicja MS	I	II	III (weekend)	<i>p-trend</i>	Δ (II - I)	<i>p</i>	Δ (III – I)	<i>p</i>
<i>Sleep-through</i> MS	26,87 ± 12,22	23,37 ± 10,42	21,21 ± 10,42	0,020	-3,50 ± 13,69	0,0633	-5,65± 14,66	0,0060
<i>Preawake</i> MS	19,00 ± 16,70	14,70 ± 13,58	11,15 ± 14,76	0,001	-4,30 ± 13,40	0,0207	-7,86 ± 17,18	0,0013
Bilo MS	35,87 ± 13,08	30,27 ± 13,67	28,82 ± 14,15	0,016	-5,60± 15,95	0,0119	-7,05 ± 17,51	0,0042
Wizner, Zimmer-Satora MS	43,00 ± 16,36	40,56 ± 15,85	42,65 ± 15,36	0,282	-2,44 ± 13,02	0,1709	-0,35 ± 12,81	0,8423
24_SBPV	14,24 ± 4,52	13,62 ± 3,34	13,18 ± 3,26	0,058	-0,62 ± 3,19	0,1539	-1,06 ± 3,72	0,0394

p-trend: ANOVA

***Sleep-through* MS:** różnica między średnią wartością SBP z 2 godzin po obudzeniu i średnią z 3 pomiarów w nocy obejmujących wartość najniższego SBP (najniższe BP w nocy ± 1 sąsiadujący pomiar) (49)

***Preawake* MS:** różnica między średnią wartością SBP z 2 godzin po przebudzeniu i średnią wartością SBP z 2 godzin przed przebudzeniem (49)

***Bilo* MS:** różnica między najwyższym SBP w 1 godzinie po obudzeniu i najniższym SBP w 1. godzinie poprzedzającej pobudkę (101)

***Wizner, Zimmer-Satora* MS:** różnica między maksymalnym SBP w ciągu 2 godzin po przebudzeniu i najniższym SBP w 1 godzinie przed obudzeniem (103)

24_SBPV- odchylenie standardowe dobowego SBP

6.4.2.3. Ocena powtarzalności parametrów ABPM (współczynniki powtarzalności)

Współczynniki powtarzalności (RC, *repeatability coefficient*) zostały wyrażone jako procent średniej z powtórnego pomiaru (M). W analizie I i II pomiaru RC wynoszą od 14,16% do 25,38% średnich wartości BP w II pomiarze (M) – dotyczy to pomiarów gabinetowych, dziennego, nocnego i dobowego BP. Gdy porównuje się podobne parametry uzyskane w trakcie I i III pomiaru, RC stanowią od 14,04% do 26,98% średnich wartości BP w III pomiarze. Powtarzalność redukcji dziennie-nocnej jest niska - M waha się od 73,78% do 195,49%. Z kolei wielkość procenta maksymalnej zmienności (MV- 4-krotność odchylenia standardowego średniej z dwóch pomiarów) waha się od 32,99% do 56,58% w analizie pomiar I vs II oraz od 32,58% do 64,39% w analizie I vs III- dotyczy to średnich wartości BP gabinetowego, dziennego, nocnego i dobowego. MV dla redukcji dziennie-nocnej wynosi od 24,74% do 62,62%.

Wyniki przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13. Powtarzalność parametrów ABPM – chorzy leczeni z powodu nadciśnienia (n=55).

	<i>pierwszy (I) vs drugi (II)</i>					<i>pierwszy (I) vs trzeci (III)</i>				
	Δ (II - I)	(I + II) / 2	<i>Powtarzalność</i>			Δ (III – I)	(I + III) / 2	<i>Powtarzalność</i>		
	średnia±SD	średnia±SD	RC	%M	%MV	średnia±SD	średnia±SD	RC	%M	%MV
Pomiary gabinetowe										
skurczowe BP	1,27 ± 17,44	136,80 ± 15,41	34,88	25,38	56,58	-1,18 ± 18,21	135,57 ± 14,14	36,41	26,98	64,39
rozkurczowe BP	0,04 ± 8,68	84,40 ± 10,42	17,35	20,56	41,64	-1,15 ± 9,63	83,81 ± 10,84	19,26	23,14	44,43
24-godzinne ABPM										
skurczowe BP	-0,16 ± 9,00	127,17 ± 11,33	17,99	14,16	39,71	-1,58 ± 8,82	126,46 ± 11,87	17,65	14,04	37,18
rozkurczowe BP	0,40 ± 5,99	76,31 ± 9,08	11,98	15,66	32,99	-1,10 ± 5,96	75,56 ± 9,14	11,91	15,88	32,58
Dzień										
skurczowe BP	-0,72 ± 9,74	130,80 ± 12,37	19,49	14,94	39,38	-2,13 ± 9,70	130,09 ± 12,66	19,40	15,04	38,31
rozkurczowe BP	0,41 ± 6,88	79,63 ± 9,54	13,76	17,24	36,08	-1,05 ± 7,30	78,90 ± 9,47	14,61	18,64	38,54
Noc										
skurczowe BP	1,67 ± 9,60	114,68 ± 10,74	19,19	16,62	44,67	2,00 ± 9,68	114,84 ± 11,88	19,35	16,71	40,72
rozkurczowe BP	1,52 ± 6,91	65,63 ± 8,83	13,82	20,81	39,13	1,59 ± 7,07	65,67 ± 9,11	14,15	21,29	38,82
Redukcja dzień/noc (%)										
skurczowe BP	-1,89 ± 6,42	12,03 ± 6,45	12,84	115,80	24,74	-2,90 ± 6,88	11,53 ± 5,64	13,76	73,78	61,03
rozkurczowe BP	-1,63 ± 6,92	17,31 ± 7,80	13,84	83,91	41,13	-3,13 ± 8,82	16,56 ± 7,04	17,64	195,49	62,62

95% PU: przedział ufności;

Współczynnik powtarzalności (RC, *repeatability coefficient*) – wartość równa dwukrotnemu odchyleniu standardowemu różnicy (z zachowaniem znaku) pomiędzy powtórzonymi pomiarami, wyrażony jako procent średniej z powtórzonego pomiaru tj. 2 lub 3 (%M) oraz jako procent 4-krotności odchylenia standardowego średniej z dwóch pomiarów (%MV).

6.4.2.4. Ocena powtarzalności *morning surge* (współczynniki powtarzalności)

W analizie powtarzalności MS wyliczonego wg różnych definicji, RC wyrażone jako procent średniej z powtórnego pomiaru (M) stanowią od 64,19% do 182,29% odpowiednich średnich wartości w II pomiarze oraz od 60,07% do 308,19% średnich w III pomiarze. Odsetek maksymalnej zmienności waha się od 44,18% do 75,53% w analizie pomiar I vs II oraz od 44,12% do 83,87% w analizie I vs III. Ponownie najlepszą powtarzalność uzyskuje MS wyliczony wg definicji Wizner, Zimmer-Satora i wsp. (103).

Powtarzalność MS i zmienności dobowej SBP przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14. Powtarzalność *morning surge* i zmienności BP – chorzy leczeni z powodu nadciśnienia (n=55).

	<i>pierwszy (I) vs drugi (II)</i>					<i>pierwszy (I) vs trzeci (III)</i>				
	Δ (II - I)	(I + II) / 2	Powtarzalność			Δ (III - I)	(I + III) / 2	Powtarzalność		
	średnia $\pm$ SD	średnia $\pm$ SD	RC	%M	%MV	średnia $\pm$ SD	średnia $\pm$ SD	RC	%M	%MV
Sleep-through MS	-3,50 $\pm$ 13,69	25,12 $\pm$ 9,06	27,37	117,13	75,53	-5,65 $\pm$ 14,66	24,04 $\pm$ 9,41	29,32	138,21	77,90
Preawake MS	-4,30 $\pm$ 13,40	16,85 $\pm$ 13,67	26,79	182,29	49,01	-7,86 $\pm$ 17,18	15,07 $\pm$ 13,21	34,35	308,19	64,99
Bilo MS	-5,60 $\pm$ 15,95	33,07 $\pm$ 10,74	31,89	105,35	74,22	-7,05 $\pm$ 17,51	32,35 $\pm$ 10,44	35,02	121,52	83,87
Wizner, Zimmer- Satora MS	-2,44 $\pm$ 13,02	41,78 $\pm$ 14,73	26,04	64,19	44,18	-0,35 $\pm$ 12,81	42,83 $\pm$ 14,52	25,62	60,07	44,12
24_SBPV	-0,62 $\pm$ 3,19	13,93 $\pm$ 3,64	6,38	46,88	88,21	-1,06 $\pm$ 3,72	13,71 $\pm$ 3,47	7,43	104,39	53,51

95% PU: przedział ufności;

Współczynnik powtarzalności (RC, *repeatability coefficient*) – wartość równa dwukrotnemu odchyleniu standardowemu różnicy (z zachowaniem znaku) pomiędzy powtórzonymi pomiarami, wyrażony jako procent średniej z powtórzonych pomiarów (%M) oraz jako procent 4-krotności odchylenia standardowego średniej z dwóch pomiar(%MV).

Sleep-through MS: różnica między średnią wartością SBP z 2 godzin po obudzeniu i średnią z 3 pomiarów w nocy obejmujących wartość najniższego SBP (najniższe BP w nocy $\pm$ 1 sąsiadujący pomiar) (49)

Preawake MS: różnica między średnią wartością SBP z 2 godzin po przebudzeniu i średnią wartością SBP z 2 godzin przed przebudzeniem (49)

Bilo MS: różnica między najwyższym SBP w 1 godzinie po obudzeniu i najniższym SBP w 1. godzinie poprzedzającej pobudkę (101)

Wizner, Zimmer-Satora MS: różnica między maksymalnym SPB w ciągu 2 godzin po przebudzeniu i najniższym SBP w 1 godzinie przed obudzeniem (103)

24_SBPV- odchylenie standardowe dobowego SBP

6.5. Analiza regresji *morning surge*

6.5.1. Analiza regresji dla *sleep-through* MS

W tabeli 15 przedstawiono wyniki analizy regresji dla MS wyliczonego wg definicji *sleep-through* zaproponowanej przez Kario i wsp. (49) oraz dla wariantów różnic MS pomiędzy pomiarami II i I.

W modelu regresji prostej nie wykazano wpływu WCE ani dobowej HR na *sleep-through* MS. Stwierdzono natomiast istotną zależność pomiędzy wielkością gabinetowego SBP a *sleep-through* MS- każdy wzrost gabinetowego SBP o 1 mmHg powoduje wzrost *sleep-through* MS o 0,234 mmHg (95% PU: 0,02 — 0,28). Ponadto zauważono około 3 krotnie większy wpływ w przypadku dobowej zmienności SBP- wzrost dobowej zmienności SBP o 1 mmHg powoduje wzrost MS o 0,630 mmHg (95% PU: 1,28 — 2,17). W analizie standaryzowanej utrzymuje się wpływ gabinetowego SBP oraz dobowej zmienności SBP na wielkość *sleep-through* MS. Wpływ ten jest porównywalny do tego stwierdzanego w analizie bez standaryzacji tj. około 3-krotnie większy dla dobowej zmienności SBP ($\beta = 0,62$; 95% PU: 1,21 — 2,20 w porównaniu do wpływu gabinetowego SBP ($\beta = 0,262$; 95% PU: 0,01 — 0,34). Dodatkowo w analizie standaryzowanej zaobserwowano wpływ dobowej HR- wzrost akcji serca o 1 uderzenie/min powoduje wzrost *sleep-through* MS o 0,345 mmHg (95% PU: 0,15 — 0,61).

Po dokonaniu pełnej standaryzacji utrzymuje się wpływ dobowej zmienności SBP ze współczynnikiem regresji $\beta = 0,693$ (95% PU: 1,69 — 3,55). Nie stwierdza się zależności dla WCE, gabinetowego SBP i dobowej akcji serca.

W analizie oceniono też wpływ omawianych zmiennych niezależnych na powtarzalność MS, wyrażoną za pomocą wariantów różnic MS pomiędzy pomiarami II i I czyli dwoma zapisami ABPM najbardziej zbliżonymi do siebie pod względem metodologicznym.

W analizie bez standaryzacji stwierdzono istotną odwrotną zależność pomiędzy wielkością dobowej zmienności SBP ($\beta = -0,351$; 95% PU: -1,72 — -0,49) i HR ($\beta = -0,242$; 95%

PU: -0,56 — -0,05) a różnicą *sleep-through* MS II vs I pomiar. W analizie standaryzowanej wpływ dobowej zmienności SBP i dobowej HR na powtarzalność pozostaje istotny- tj. odpowiednio $\beta = -0,396$; 95% PU: -1,93 — -0,56 oraz $\beta = -0,289$; 95% PU: -0,65 — -0,08. Dodatkowo zaobserwowano istotny wpływ WCE na powtarzalność *sleep-through* MS. Wzrost WCE o 1 mmHg powoduje wzrost różnicy II vs I *sleep-through* MS o 0,314 mmHg (95% PU: 1,71 — 15,49). Również gabinetowe SBP ma wpływ na omawianą zmienną zależną: wzrost gabinetowego SBP o 1 mmHg powoduje spadek różnicy II vs I wynik MS o 0,307 mmHg (95% PU: -0,42 — 0,03).

Po dokonaniu pełnej standaryzacji utrzymuje się jedynie wpływ dobowej zmienności SBP na powtarzalność MS ($\beta = -0,631$; 95% PU: -3,68 — -1,32). Nie stwierdza się wpływu WCE, gabinetowego SBP i dobowej HR.

Ponadto w analizie bez standaryzacji odnotowano wpływ gabinetowego SBP i dobowej zmienności SBP na powtarzalność *sleep-through* MS, wyrażoną wielkością bezwzględnej różnicy II vs I wynik MS, przy czym większy jest wpływ gabinetowego SBP (odpowiednio: $\beta = 0,355$; 95% PU: 0,08 — 0,28 oraz $\beta = 0,286$; 95% PU: 0,18 — 1,05). Zaobserwowano też wpływ gabinetowego SBP i dobowej zmienności SBP na wielkość logarytmu naturalnego z wymienionej wcześniej różnicy. Nieznacznie większy jest wpływ gabinetowego SBP (odpowiednio: $\beta = 0,312$; 95% PU: 0,01 — 0,04 oraz $\beta = 0,291$; 95% PU: 0,03 — 0,15).

W analizie standaryzowanej zwiększa się wpływ gabinetowego SBP na powtarzalność *sleep-through* MS, zdefiniowaną jako bezwzględna różnica II vs I wynik MS oraz logarytm naturalny z tej różnicy (odpowiednio: $\beta = 0,501$; 95% PU: 0,13 — 0,38 i $\beta = 0,356$; 95% PU: 0,01 — 0,04). Po standaryzacji zanika wpływ dobowej zmienności SBP. Zauważono natomiast związek z WCE. Każdy wzrost WCE o 1 mmHg skutkuje spadkiem wielkości bezwzględnej różnicy II vs I wynik MS o 0,369 mmHg (95% PU: -11,19 — 2,66).

Regresja logistyczna wykazała związek gabinetowego SBP z najwyższym kwartylem bezwzględnej różnicy MS w II zapisie i MS w I zapisie: OR= 1,04; 95% PU: 1,01 — 1,08). Związek ten utrzymuje się w analizie standaryzowanej OR= 1,09; 95% PU: 1,03 — 1,14). Ponadto w analizie standaryzowanej zaobserwowano związek WCE z najwyższym kwartylem bezwzględnej różnicy MS w II zapisie i MS w I zapisie: OR= 0,07; 95% PU: 0,01 — 0,43). W analizie z pełną standaryzacją wpływ omawianych zmiennych niezależnych przestaje być istotny.

Tabela 15. Analiza regresji dla *sleep-through*MS

<i>Sleep-through</i> MS	WCE		Gabinetowe SBP		24_SBPV		Dobowa HR	
Analiza bez standaryzacji	β eta	(95% PU)	β eta	(95% PU)	β eta	(95% PU)	β eta	(95% PU)
STMS (mmHg)	-0,003	(-5,05 — 4,93)	0,234*	(0,02 — 0,28)	0,630***	(1,28 — 2,17)	0,198	(-0,01 — 0,44)
Δ (STMS2 – STMS1) (mmHg)	0,154	(-1,56 — 9,73)	-0,098	(-0,22 — 0,08)	-0,351***	(-1,72 — -0,49)	-0,242*	(-0,56 — -0,05)
$\Delta STMS2 - STMS1 $ (mmHg)	-0,054	(-4,93 — 2,92)	0,355***	(0,08 — 0,28)	0,286**	(0,18 — 1,05)	-0,076	(-0,25 — 0,11)
$\log_n \Delta STMS2 - STMS1 $	0,006	(-0,54 — 0,57)	0,312**	(0,01 — 0,04)	0,291**	(0,03 — 0,15)	-0,109	(-0,04 — 0,01)
75perc. $\Delta STMS2 - STMS1 $ (mmHg)	OR = 0,59	(0,19 — 1,81)	OR = 1,04**	(1,01 — 1,08)	OR = 1,08	(0,96 — 1,23)	OR = 0,99	(0,95 — 1,04)
Analiza standaryzowana								
STMS (mmHg)	-0,168	(-9,93 — 1,90)	0,262*	(0,01 — 0,34)	0,620***	(1,21 — 2,20)	0,345**	(0,15 — 0,61)
Δ (STMS2 – STMS1) (mmHg)	0,314*	(1,71 — 15,49)	-0,307*	(-0,42 — 0,03)	-0,396***	(-1,93 — -0,56)	-0,289*	(-0,65 — -0,08)
$\Delta STMS2 - STMS1 $ (mmHg)	-0,369**	(-11,19 — 2,66)	0,501***	(0,13 — 0,38)	0,149	(-0,14 — 0,78)	0,060	(-0,13 — 0,24)
$\log_n \Delta STMS2 - STMS1 $	-0,233	(-1,25 — 0,01)	0,356**	(0,01 — 0,04)	0,161	(-0,02 — 0,12)	0,027	(-0,02 — 0,03)
75perc. $\Delta STMS2 - STMS1 $ (mmHg)	OR = 0,07**	(0,01 — 0,43)	OR = 1,09**	(1,03 — 1,14)	OR = 1,01	(0,89 — 1,16)	OR = 1,03	(0,97 — 1,09)
Pełna standaryzacja /n=67/								
STMS (mmHg)	0,129	(-2,18 — 8,09)	-0,132	(-0,27 — 0,09)	0,693***	(1,69 — 3,55)	0,188	(-0,02 — 0,44)
Δ (STMS2 – STMS1) (mmHg)	0,032	(-5,75 — 7,30)	0,047	(-0,19 — 0,26)	-0,631***	(-3,68 — -1,32)	-0,141	(-0,45 — 0,13)
$\Delta STMS2 - STMS1 $ (mmHg)	-0,295	(-9,87 — 0,02)	0,258	(-0,04 — 0,30)	0,306	(-0,05 — 1,74)	-0,091	(-0,29 — 0,15)
$\log_n \Delta STMS2 - STMS1 $	-0,188	(-1,33 — 0,35)	0,185	(-0,01 — 0,04)	0,185	(-0,07 — 0,23)	-0,109	(-0,05 — 0,02)
75perc. $\Delta STMS2 - STMS1 $ (mmHg)	OR = 0,12	(0,02 — 1,00)	OR = 1,05	(0,98 — 1,12)	OR = 1,09	(0,81 — 1,46)	OR = 0,99	(0,91 — 1,08)

STMS – *sleep-through* MS; WCE – obecność efektu białego fartucha ($\Delta > 10$ mmHg); Δ (*STMS2* – *STMS1*): różnica między STMS w drugim minus pierwszym pomiarze ABPM z zachowanym znakiem; $\Delta|STMS2 - STMS1|$: różnica między STMS w drugim minus pierwszym pomiarze ABPM, wyrażona wartością bezwzględną; $\log_n \Delta|STMS2 - STMS1|$: logarytm naturalny różnicy między STMS w drugim minus pierwszym pomiarze ABPM, wyrażonej wartością bezwzględną; 75perc. $\Delta|STMS2 - STMS1|$: 75 percentyl różnicy między STMS w drugim minus pierwszym pomiarze ABPM, wyrażonej wartością bezwzględną; *Analiza standaryzowana* – wiek, płeć, gabinetowe SBP (lub WCE); *Pełna standaryzacja* – wiek, płeć, gabinetowe SBP (lub WCE), leczenie hipotensyjne, palenie, cukrzyca, incydenty sercowo-naczyniowe, 24_SBPV, dobowa HR; β eta $\pm$ SE: standaryzowany współczynnik regresji $\pm$ błąd standardowy, * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

6.5.2. Analiza regresji dla *preawake* MS

W tabeli 16 przedstawiono wyniki analizy regresji dla *preawake* MS wyliczonego wg definicji *preawake* zaproponowanej przez Kario i wsp. (49) oraz dla wariantów różnic MS pomiędzy pomiarami II i I.

W modelu regresji prostej nie wykazano wpływu WCE, gabinetowego SBP ani dobowej HR na *preawake* MS. Stwierdzono natomiast istotną zależność pomiędzy wielkością dobowej zmienności SBP a *preawake* MS- każdy wzrost dobowej zmienności SBP o 1 mmHg powoduje wzrost *preawake* MS o 0,362 mmHg (95% PU: 0,64 — 2,12).

W analizie standaryzowanej utrzymuje się wpływ dobowej zmienności SBP na wielkość *preawake* MS ($\beta = 0,328$; 95% PU: 0,45 — 2,05) - wpływ ten jest zbliżony do tego stwierdzanego w analizie bez standaryzacji. Dodatkowo w analizie standaryzowanej ujawnia się wpływ WCE ($\beta = -0,352$; 95% PU: -19,49 — -3,92), gabinetowego SBP ($\beta = 0,423$; 95% PU: 0,16 — 0,61) i dobowej HR. Wzrost akcji serca o 1 uderzenie/min powoduje wzrost *preawake* MS o 0,246 mmHg (95% PU: 0,05 — 0,70).

Po dokonaniu pełnej standaryzacji utrzymuje się wpływ WCE ($\beta = -0,388$; 95% PU: -22,96 — -3,71) oraz gabinetowego SBP ($\beta = 0,524$; 95% PU: 0,21 — 0,87). Nie stwierdza się zależności dla dobowej zmienności SBP i dobowej akcji serca.

W modelu zależności uwzględniono wpływ omawianych zmiennych niezależnych na powtarzalność *preawake* MS, wyrażoną za pomocą wariantów różnic *preawake* MS pomiędzy pomiarami II i I.

W analizie bez standaryzacji stwierdzono istotną odwrotną zależność pomiędzy wielkością gabinetowego SBP ($\beta = -0,246$; 95% PU: -0,42 — -0,04) oraz wielkością dobowej zmienności SBP ($\beta = -0,291$; 95% PU: -1,98 — -0,36) a różnicą *preawake* MS w II i I pomiarze. W analizie standaryzowanej wpływ gabinetowego SBP pozostaje istotny ($\beta = -0,367$; 95% PU:

-0,59 — -0,11), zanika natomiast wpływ zmienności dobowej SBP na powtarzalność *preawake* MS wyrażoną jako różnica II vs I *preawake* MS.

Dodatkowo zaobserwowano istotny wpływ WCE na powtarzalność *preawake* MS. Wzrost WCE o 1 mmHg powoduje wzrost różnicy II vs I *preawake* MS o 0,277 mmHg (95% PU: 1,14 — 18,24). Również dobową HR ma wpływ na omawianą zmienną zależną: wzrost dobowej HR o 1 uderzenie/min powoduje spadek różnicy II vs I *preawake* MS o 0,279 mmHg (95% PU: -0,80 — -0,10). Po dokonaniu pełnej standaryzacji oba omawiane wpływy zanikają.

Po dokonaniu pełnej standaryzacji utrzymuje się wpływ WCE i gabinetowego SBP na wielkość *preawake* MS (odpowiednio: $\beta = -0,388$; 95% PU: -22,96 — -3,71 oraz $\beta = 0,524$, 95% PU: 0,21 — 0,87). Nie stwierdza się wpływu dobowej zmienności SBP i dobowej HR.

Ponadto w analizie bez standaryzacji odnotowano wpływ dobowej zmienności SBP na powtarzalność *preawake* MS wyrażoną za pomocą bezwzględnej różnicy II vs I *preawake* MS ($\beta = 0,248$; 95% PU: 0,14 — 1,36). Po dokonaniu pełnej standaryzacji wpływ ten wzrasta prawie dwukrotnie ($\beta = 0,441$; 95% PU: 0,33 — 2,32).

Zaobserwowano też wpływ dobowej zmienności SBP na powtarzalność *preawake* MS, wyrażoną jako logarytm naturalny z wymienionej wcześniej różnicy ($\beta = 0,277$; 95% PU: 0,02 — 0,13), który to wpływ utrzymuje się w analizie standaryzowanej ($\beta = 0,256$; 95% PU: 0,01 — 0,13). Po pełnej standaryzacji omawiany wpływ zanika.

Regresja logistyczna wykazuje związek dobowej zmienności SBP z najwyższym kwartylem bezwzględnej różnicy MS w II zapisie i MS w I zapisie (OR= 1,27; 95% PU: 1,09 — 1,53). Związek ten utrzymuje się w analizie standaryzowanej (OR= 1,27; 95% PU: 1,04 — 1,56). Ponadto w analizie standaryzowanej obserwuje się związek dobowej HR z najwyższym kwartylem bezwzględnej różnicy MS w II zapisie i MS w I zapisie (OR= 1,07; 95% PU: 1,01 — 1,13).

Tabela 16. Analiza regresji dla *preawake* MS

<i>Preawake</i> MS	WCE		Gabinetowe SBP		24_SBPV		Dobowa HR	
Analiza bez standaryzacji	beta	(95% PU)	beta	(95% PU)	beta	(95% PU)	beta	(95% PU)
PWMS (mmHg)	-0,123	(-10,95 — 2,80)	0,240	(0,03 — 0,39)	0,362***	(0,64 — 2,12)	0,162	(-0,07 — 0,56)
Δ (PWMS2 – PWMS1) (mmHg)	0,054	(-5,44 — 9,20)	-0,246*	(-0,42 — -0,04)	-0,291**	(-1,98 — -0,36)	-0,156	(-0,59 — 0,08)
Δ PWMS2 – PWMS1 (mmHg)	0,039	(-4,44 — 6,49)	0,204	(-0,001 — 0,28)	0,248*	(0,14 — 1,36)	0,054	(-0,19 — 0,32)
$\log_n \Delta$ PWMS2 – PWMS1	-0,094	(-0,72 — 0,27)	0,079	(-0,01 — 0,02)	0,277**	(0,02 — 0,13)	0,035	(-0,02 — 0,03)
75perc. Δ PWMS2 – PWMS1 (mmHg)	OR = 0,91	(0,31 — 2,46)	OR = 1,02	(0,99 — 1,04)	OR = 1,27**	(1,09 — 1,53)	OR = 1,04	(0,99 — 1,10)
Analiza standaryzowana								
PWMS (mmHg)	-0,352**	(-19,49 — -3,92)	0,423**	(0,16 — 0,61)	0,328**	(0,45 — 2,05)	0,246*	(0,05 — 0,70)
Δ (PWMS2 – PWMS1) (mmHg)	0,277*	(1,14 — 18,24)	-0,367**	(-0,59 — -0,11)	-0,217	(-1,76 — 0,01)	-0,279*	(-0,80 — -0,10)
Δ PWMS2 – PWMS1 (mmHg)	-0,117	(-9,75 — 3,61)	0,235	(-0,02 — 0,36)	0,187	(-0,12 — 1,24)	0,157	(-0,08 — 0,46)
$\log_n \Delta$ PWMS2 – PWMS1	-0,190	(-1,06 — 0,16)	0,123	(-0,01 — 0,03)	0,256*	(0,01 — 0,13)	0,114	(-0,01 — 0,04)
75perc. Δ PWMS2 – PWMS1 (mmHg)	OR = 0,55	(0,15 — 1,95)	OR = 1,02	(0,99 — 1,06)	OR = 1,27*	(1,04 — 1,56)	OR = 1,07*	(1,01 — 1,13)
Pełna standaryzacja								
PWMS (mmHg)	-0,388**	(-22,96 — -3,71)	0,524**	(0,21 — 0,87)	-0,096	(-2,29 — 1,19)	0,177	(-0,13 — 0,72)
Δ (PWMS2 – PWMS1) (mmHg)	0,232	(-1,36 — 14,12)	-0,117	(-0,36 — 0,17)	-0,242	(-2,50 — 0,30)	-0,214	(-0,63 — 0,06)
Δ PWMS2 – PWMS1 (mmHg)	-0,080	(-6,95 — 4,04)	-0,036	(-0,21 — 0,17)	0,441**	(0,33 — 2,32)	-0,070	(-0,31 — 0,18)
$\log_n \Delta$ PWMS2 – PWMS1	-0,062	(-0,83 — 0,55)	-0,108	(-0,03 — 0,02)	0,325	(-0,005 — 0,24)	-0,149	(-0,05 — 0,01)
75perc. Δ PWMS2 – PWMS1 (mmHg)	OR = 0,86	(0,13 — 5,53)	OR = 1,02	(0,96 — 1,08)	OR = 1,15	(0,85 — 1,57)	OR = 1,03	(0,95 — 1,12)

PWMS - Morning surge definiowany przez Kario jako *Preawake*; WCE - obecność efektu białego fartucha ($\Delta > 10$ mmHg); Δ (*PWMS2* – *PWMS1*): różnica między PWMS w drugim minus pierwszym pomiarze ABPM z zachowanym znakiem; Δ |*PWMS2* – *PWMS1*|: różnica między PWMS w drugim minus pierwszym pomiarze ABPM, wyrażona wartością bezwzględną; $\log_n \Delta$ |*PWMS2* – *PWMS1*|: logarytm naturalny różnicy między PWMS w drugim minus pierwszym pomiarze ABPM, wyrażonej wartością bezwzględną; 75perc. Δ |*PWMS2* – *PWMS1*|: 75 percentyl różnicy między PWMS w drugim minus pierwszym pomiarze ABPM, wyrażonej wartością bezwzględną; Analiza standaryzowana – wiek, płeć, gabinetowe SBP (lub WCE); Pełna standaryzacja – wiek, płeć, gabinetowe SBP (lub WCE), leczenie hipotensyjne, palenie, cukrzyca, incydenty sercowo-naczyniowe, 24_SBPV, dobowa HR; β $\pm$ SE: standaryzowany współczynnik regresji $\pm$ błąd standardowy, * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

6.5.3. Analiza regresji dla Wizner, Zimmer-Satora MS

W tabeli 17 przedstawiono wyniki analizy regresji dla Wizner, Zimmer-Satora MS oraz dla wariantów różnic MS pomiędzy pomiarami II i I.

W modelu regresji prostej nie wykazano wpływu WCE ani dobowej HR na Wizner, Zimmer-Satora MS. Stwierdzono natomiast istotną zależność pomiędzy wielkością gabinetowego SBP a MS. Każdy wzrost gabinetowego SBP o 1 mmHg powoduje wzrost wielkości Wizner, Zimmer-Satora MS o 0,278 mmHg (95% PU: 0,07 — 0,44). Ponadto prawie 3 krotnie większy wpływ zauważono w przypadku dobowej zmienności SBP- każdy wzrost dobowej zmienności SBP o 1 mmHg powoduje wzrost MS o 0,575 mmHg (95% PU: 1,58 — 2,92). W analizie standaryzowanej utrzymuje się wpływ gabinetowego SBP oraz dobowej zmienności SBP na wielkość Wizner, Zimmer-Satora MS – wpływ ten dla dobowej zmienności SBP jest porównywalny do tego stwierdzanego w analizie bez standaryzacji tj. $\beta=0,547$; 95% PU: 1,42 — 2,87. W analizie standaryzowanej zaobserwowano silniejszy wpływ gabinetowego SBP na wielkość MS ($\beta= 0,372$; 95% PU: 0,11— 0,58). Dodatkowo w analizie standaryzowanej wykazano związek z dobową HR- wzrost akcji serca o 1 uderzenie/min powoduje wzrost Wizner, Zimmer-Satora MS o 0,236 mmHg (95% PU: 0,04— 0,70).

Po dokonaniu pełnej standaryzacji utrzymuje się wpływ dobowej zmienności SBP ze współczynnikiem regresji $\beta= 0,465$ (95% PU: 0,97 — 4,05). Nie stwierdza się zależności dla WCE, gabinetowego SBP i dobowej akcji serca.

W analizie uwzględniono też powtarzalność Wizner, Zimmer-Satora MS wyrażoną za pomocą wariantów różnic MS pomiędzy pomiarami II i I. W analizie bez standaryzacji stwierdzono istotną odwrotną zależność pomiędzy wielkością dobowej HR ($\beta= -0,300$; 95% PU: -0,56 — -0,11) a różnicą pomiędzy Wizner, Zimmer-Satora MS w II i w I pomiarze. W analizie standaryzowanej wpływ dobowej zmienności HR na powtarzalność Wizner,

Zimmer-Satora MS pozostaje istotny ($\beta = -0,337$; 95% PU: $-0,62$ — $-0,13$). Po dokonaniu pełnej standaryzacji, odwrotny wpływ dobowej HR na powtarzalność MS nieznacznie się nasila ($\beta = -0,386$; 95% PU: $-0,80$ — $-0,14$). Nie stwierdza się wpływu WCE, gabinetowego SBP i dobowej zmienności SBP na powtarzalność Wizner, Zimmer-Satora MS, wyrażoną jako różnica MS pomiędzy pomiarami II i I.

Ponadto w analizie bez standaryzacji odnotowano wpływ WCE, gabinetowego SBP i dobowej zmienności SBP na powtarzalność Wizner, Zimmer-Satora MS, wyrażoną jako bezwzględna różnica II vs I wynik MS, przy czym najsilniejszy jest wpływ gabinetowego SBP (odpowiednio: $\beta = 0,305$; 95% PU: $1,76$ — $8,41$; $\beta = 0,336$; 95% PU: $0,06$ — $0,24$ oraz $\beta = 0,258$; 95% PU: $0,11$ — $0,88$). Po pełnej standaryzacji wpływ dobowej zmienności SBP na powtarzalność Wizner, Zimmer-Satora MS, wyrażoną jako bezwzględna różnica II vs I, zwiększa się prawie dwukrotnie ($\beta = 0,402$; 95% PU: $0,27$ — $2,05$). Natomiast nie stwierdza się wpływu WCE i gabinetowego SBP. Zaobserwowano natomiast wpływ dobowej HR na powtarzalność Wizner, Zimmer-Satora MS, wyrażoną jako bezwzględna różnica II vs I. Każdy wzrost dobowej HR o 1 uderzenie/min skutkuje wzrostem wielkości bezwzględnej różnicy II vs I wynik MS o $0,295$ mmHg (95% PU: $0,03$ — $1,08$).

W analizie bez standaryzacji zauważono wpływ WCE, gabinetowego SBP i dobowej zmienności SBP na powtarzalność Wizner, Zimmer-Satora MS, wyrażoną za pomocą logarytmu naturalnego z wymienionej wcześniej różnicy- najsilniejszy jest wpływ gabinetowego SBP (odpowiednio: $\beta = 0,283$; 95% PU: $0,15$ — $0,97$; $\beta = 0,336$; 95% PU: $0,01$ — $0,03$ oraz $\beta = 0,243$; 95% PU: $0,01$ — $0,10$). W analizie standaryzowanej utrzymuje się tylko wpływ gabinetowego SBP ($\beta = 0,263$; 95% PU: $0,001$ — $0,03$). Po pełnej standaryzacji zanika wpływ omawianych zmiennych niezależnych na logarytm naturalny z bezwzględnej różnicy II vs I wynik MS.

W modelu regresji logistycznej nie wykazano związku omawianych zmiennych niezależnych z najwyższym kwartylem bezwzględnej różnicy Wizner, Zimmer-Satora MS II vs I.

Tabela 17. Analiza regresji dla Wizner, Zimmer-Satora MS

Wizner, Zimmer-Satora MS		WCE			Gabinetowe SBP			24_SBPV			Dobowa HR	
Analiza bez standaryzacji		βeta	(95% PU)		βeta	(95% PU)		βeta	(95% PU)		βeta	(95% PU)
BWMS (mmHg)		-0,019	(-7,77 — 6,48)		0,278**	(0,07 — 0,44)		0,575***	(1,58 — 2,92)		0,121	(-0,14 — 0,52)
Δ (BWMS2 – BWMS1) (mmHg)		0,047	(-3,94 — 6,27)		0,111	(-0,06 — 0,21)		-0,118	(-0,92 — 0,25)		-0,300**	(-0,56 — -0,11)
Δ BWMS2 – BWMS1 (mmHg)		0,305**	(1,76 — 8,41)		0,336**	(0,06 — 0,24)		0,258*	(0,11 — 0,88)		0,055	(-0,12 — 0,20)
log _n Δ BWMS2 – BWMS1		0,283**	(0,15 — 0,97)		0,336**	(0,01 — 0,03)		0,243*	(0,01 — 0,10)		0,053	(-0,02 — 0,02)
75perc. Δ BWMS2 – BWMS1 (mmHg)		OR=2,14	(0,79 — 5,72)		OR=1,02	(1,00 — 1,05)		OR=1,05	(0,93 — 1,18)		OR=1,01	(0,96 — 1,06)
Analiza standaryzowana												
BWMS (mmHg)		-0,234	(-16,14 — 0,16)		0,372**	(0,11 — 0,58)		0,547***	(1,42 — 2,87)		0,236*	(0,04 — 0,70)
Δ (BWMS2 – BWMS1) (mmHg)		-0,03	(-7,06 — 5,57)		0,161	(-0,07 — 0,29)		-0,167	(-1,11 — 0,18)		-0,337**	(-0,62 — -0,13)
Δ BWMS2 – BWMS1 (mmHg)		0,157	(-1,44 — 6,69)		0,234	(-0,01 — 0,22)		0,151	(-0,13 — 0,71)		0,190	(-0,02 — 0,31)
log _n Δ BWMS2 – BWMS1		0,123	(-0,25 — 0,75)		0,263*	(0,001 — 0,03)		0,143	(-0,02 — 0,08)		0,212	(-0,001 — 0,04)
75perc. Δ BWMS2 – BWMS1 (mmHg)		OR=1,38	(0,41 — 4,64)		OR=1,02	(0,98 — 1,05)		OR=1,01	(0,89 — 1,14)		OR=1,03	(0,98 — 1,08)
Pełna standaryzacja												
BWMS (mmHg)		-0,105	(-11,95 — 5,07)		0,088	(-0,21 — 0,38)		0,465**	(0,97 — 4,05)		0,152	(-0,14 — 0,62)
Δ (BWMS2 – BWMS1) (mmHg)		-0,060	(-8,95 — 5,94)		0,211	(-0,10 — 0,42)		-0,246	(-2,36 — 0,33)		-0,386**	(-0,80 — -0,14)
Δ BWMS2 – BWMS1 (mmHg)		0,242	(-0,71 — 9,15)		-0,050	(-0,20 — 0,14)		0,402*	(0,27 — 2,05)		0,295*	(0,03 — 0,47)
log _n Δ BWMS2 – BWMS1		0,161	(-0,30 — 0,94)		0,141	(-0,01 — 0,03)		0,158	(-0,06 — 0,17)		0,260	(-0,003 — 0,05)
75perc. Δ BWMS2 – BWMS1 (mmHg)		OR=1,83	(0,27 — 12,58)		OR=0,98	(0,92 — 1,05)		OR=1,29	(0,94 — 1,76)		OR=1,07	(0,99 — 1,15)

BWMS – *Morning surge* definiowany przez B.Wizner, E.Zimmer-Satora i wsp. (103); WCE - obecność efektu białego fartucha ($\Delta > 10\text{mmHg}$); Δ (*BWMS2 – BWMS1*): różnica między BWMS w drugim minus pierwszym pomiarze ABPM z zachowanym znakiem; Δ |*BWMS2 – BWMS1*|: różnica między BWMS w drugim minus pierwszym pomiarze ABPM, wyrażona wartością bezwzględną; $\log_n \Delta$ |*BWMS2 – BWMS1*|: logarytm naturalny różnicy między BWMS w drugim minus pierwszym pomiarze ABPM, wyrażonej wartością bezwzględną; *75perc. Δ |BWMS2 – BWMS1|*: 75 percentyl różnicy między BWMS w drugim minus pierwszym pomiarze ABPM, wyrażonej wartością bezwzględną; *Analiza standaryzowana* – wiek, płeć, gabinetowe SBP (lub WCE); *Pełna standaryzacja* – wiek, płeć, gabinetowe SBP (lub WCE), leczenie hipotensyjne, palenie,; cukrzyca, incydenty sercowo-naczyniowe, 24_SBPV, dobowa HR; $\beta\text{eta} \pm SE$: standaryzowany współczynnik regresji $\pm$ błąd standardowy * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

6.5.4. Analiza regresji dla Bilo MS

W tabeli 18 przedstawiono wyniki analizy regresji dla Bilo MS (101) oraz dla wariantów różnic MS pomiędzy pomiarami II i I.

W modelu regresji prostej nie wykazano wpływu WCE ani dobowej HR na wielkość MS. Stwierdzono natomiast istotną zależność pomiędzy wielkością gabinetowego SBP oraz dobową zmiennością SBP a wielkością Bilo MS. Wpływ ten jest prawie 2 razy silniejszy dla dobowej zmienności SBP (odpowiednio: $\beta = 0,283$; 95% PU: 0,06 — 0,34 i $\beta = 0,582$; 95% PU: 1,25 — 2,29).

W analizie standaryzowanej utrzymuje się wpływ gabinetowego SBP i dobowej zmienności SBP na wielkość MS (odpowiednio: $\beta = 0,288$; 95% PU: 0,02 — 0,39 i $\beta = 0,557$; 95% PU: 1,14 — 2,25). Wpływ ten jest zbliżony do tego stwierdzanego w analizie bez standaryzacji. Dodatkowo w analizie standaryzowanej ujawnia się wpływ dobowej HR- wzrost akcji serca o 1 uderzenie/min powoduje wzrost MS o 0,307 mmHg (95% PU: 0,12 — 0,63).

Po dokonaniu pełnej standaryzacji utrzymuje się jedynie wpływ dobowej zmienności SBP na wielkość Bilo MS ($\beta = 0,339$; 95% PU: 0,22 — 2,60). Nie stwierdza się takiej zależności dla WCE, gabinetowego SBP i dobowej HR

W modelu zależności uwzględniono też wpływ omawianych zmiennych niezależnych na powtarzalność MS, wyrażoną za pomocą wariantów różnic MS pomiędzy pomiarami II i I. W analizie bez standaryzacji stwierdzono istotną odwrotną zależność pomiędzy wielkością dobowej zmienności SBP ($\beta = -0,273$; 95% PU: -1,93 — -0,29) oraz wielkością dobowej HR ($\beta = -0,240$; 95% PU: -0,72 — -0,06) a różnicą Bilo MS w II i w I pomiarze. W analizie standaryzowanej, wpływ dobowej zmienności SBP i dobowej HR na tak wyrażoną powtarzalność Bilo MS, pozostaje istotny (odpowiednio: $\beta = -0,264$; 95% PU: -1,99 — -0,16 i $\beta = -0,332$; 95% PU: -0,90 — -0,18). Dodatkowo zaobserwowano istotną zależność dla WCE.

Wzrost WCE o 1 mmHg powodował wzrost różnicy II vs I MS o 0,256 mmHg (95% PU: 0,09 — 18,02). Również gabinetowe SBP ma wpływ na powtarzalność Bilo MS. Wzrost gabinetowego SBP o 1 mmHg powoduje spadek różnicy II vs I wynik MS o 0,307 mmHg (95% PU: -0,55 — -0,04).

Po dokonaniu pełnej standaryzacji utrzymuje się wpływ dobowej zmienności SBP na powtarzalność Bilo MS, wyrażoną jako różnica II vs I MS ($\beta = -0,334$; 95% PU: -3,77 — -0,07). Nie stwierdza się wpływu WCE, gabinetowego SBP ani dobowej HR.

Ponadto w analizie bez standaryzacji odnotowano wpływ gabinetowego SBP, dobowej zmienności SBP oraz dobowej HR na powtarzalność Bilo MS, wyrażoną jako bezwzględna różnica II vs I MS (odpowiednio: $\beta = 0,217$; 95% PU: 0,01 — 0,25; $\beta = 0,208$; 95% PU: 0,01 — 1,07 i $\beta = 0,262$; 95% PU: 0,06 — 0,48). Zaobserwowano też wpływ gabinetowego SBP i dobowej zmienności SBP na powtarzalność Bilo MS, przedstawioną jako logarytm naturalny z wymienionej wcześniej różnicy (odpowiednio: $\beta = 0,267$; 95% PU: 0,003 — 0,03 oraz $\beta = 0,254$; 95% PU: 0,01 — 0,11), który to wpływ zanika po dokonaniu standaryzacji.

W analizie standaryzowanej istotny wpływ na powtarzalność Bilo MS, zdefiniowaną jako bezwzględna różnica II vs I MS, zachowuje dobową HR ($\beta = 0,378$; 95% PU: 0,17 — 0,61). Zaobserwowano też wpływ dobowej HR na powtarzalność Bilo MS, wyrażoną logarytmem naturalnym z bezwzględnej różnicy II vs I MS ($\beta = 0,281$; 95% PU: 0,005 — 0,05). W analizie z pełną standaryzacją wpływ ten nie jest istotny statystycznie.

Regresja logistyczna z niepełną standaryzacją wykazuje związek dobowej HR z najwyższym kwartylem bezwzględnej różnicy MS w II zapisie i MS w I zapisie: OR= 1,06; 95% PU: 1,01 — 1,12), choć zależność ta zanika po pełnej standaryzacji. Ponadto w analizie z pełną standaryzacją zaobserwowano związek gabinetowego SBP z najwyższym kwartylem bezwzględnej różnicy MS w II zapisie i MS w I zapisie (OR= 1,07; 95% PU: 1,01 — 1,15).

Tabela 18. Analiza regresji dla Bilo MS

Bilo MS		WCE			Gabinetowe SBP			24_SBPV			Dobowa HR	
Analiza bez standaryzacji		βeta	(95% PU)		βeta	(95% PU)		βeta	(95% PU)		βeta	(95% PU)
GBMS (mmHg)		0,067	(-3,76 — 7,27)		0,283**	(0,06 — 0,34)		0,582***	(1,25 — 2,29)		0,181	(-0,03 — 0,47)
Δ (GBMS2 – GBMS1) (mmHg)		0,087	(-4,30 — 10,44)		-0,170	(-0,36 — 0,03)		-0,273**	(-1,93 — -0,29)		-0,240*	(-0,72 — -0,06)
Δ GBMS2 – GBMS1 (mmHg)		0,054	(-3,47 — 5,91)		0,217*	(0,01 — 0,25)		0,208*	(0,01 — 1,07)		0,262*	(0,06 — 0,48)
log _n Δ GBMS2 – GBMS1		0,080	(-0,26 — 0,58)		0,267*	(0,003 — 0,03)		0,254*	(0,01 — 0,11)		0,107	(-0,01 — 0,03)
75perc. Δ GBMS2 – GBMS1 (mmHg)		OR=1,02	(0,37 — 2,68)		OR=1,02	(0,99 — 1,05)		OR=1,05	(0,93 — 1,18)		OR=1,05	(0,99 — 1,10)
Analiza standaryzowana												
GBMS (mmHg)		-0,097	(-9,00 — 3,84)		0,288*	(0,02 — 0,39)		0,557***	(1,14 — 2,25)		0,307**	(0,12 — 0,63)
Δ (GBMS2 – GBMS1) (mmHg)		0,256*	(0,09 — 18,02)		-0,307*	(-0,55 — -0,04)		-0,264*	(-1,99 — -0,16)		-0,332**	(-0,90 — -0,18)
Δ GBMS2 – GBMS1 (mmHg)		-0,102	(-8,03 — 3,47)		0,262	(-0,005 — 0,32)		0,161	(-0,17 — 1,00)		0,378***	(0,17 — 0,61)
log _n Δ GBMS2 – GBMS1		-0,087	(-0,68 — 0,34)		0,245	(-0,001 — 0,03)		0,158	(-0,02 — 0,09)		0,281*	(0,005 — 0,05)
75perc. Δ GBMS2 – GBMS1 (mmHg)		OR=0,53	(0,15 — 1,85)		OR=1,03	(0,99 — 1,07)		OR=1,03	(0,92 — 1,16)		OR=1,06*	(1,01 — 1,12)
Pełna standaryzacja												
GBMS (mmHg)		0,040	(-5,59 — 7,61)		0,056	(-0,19 — 0,27)		0,339*	(0,22 — 2,60)		0,215	(-0,03 — 0,56)
Δ (GBMS2 – GBMS1) (mmHg)		0,069	(-7,84 — 12,63)		-0,013	(-0,37 — 0,34)		-0,334*	(-3,77 — -0,07)		-0,177	(-0,75 — 0,16)
Δ GBMS2 – GBMS1 (mmHg)		-0,043	(-7,69 — 5,79)		0,234	(-0,08 — 0,39)		0,166	(-0,62 — 1,82)		0,221	(-0,07 — 0,54)
log _n Δ GBMS2 – GBMS1		-0,120	(-0,83 — 0,83)		0,328	(-0,003 — 0,04)		0,048	(-0,10 — 0,13)		0,169	(-0,01 — 0,04)
75perc. Δ GBMS2 – GBMS1 (mmHg)		OR=0,28	(0,04 — 1,75)		OR=1,07*	(1,01 — 1,15)		OR=1,06	(0,80 — 1,41)		OR=1,05	(0,97 — 1,13)

GBMS - *Morning surge* definiowany przez Bilo i wsp. (101); WCEobecność efektu białego fartucha ($\Delta > 10\text{mmHg}$); Δ (GBMS2 – GBMS1): różnica między GBMS w drugim minus pierwszym pomiarze ABPM z zachowanym znakiem; Δ |GBMS2 – GBMS1|: różnica między GBMS w drugim minus pierwszym pomiarze ABPM, wyrażona wartością bezwzględną; $\log_n \Delta$ |GBMS2 – GBMS1|: logarytm naturalny różnicy między GBMS w drugim minus pierwszym pomiarze ABPM, wyrażonej wartością bezwzględną; 75perc. Δ |GBMS2 – GBMS1|: 75 percentyl różnicy między GBMS w drugim minus pierwszym pomiarze ABPM, wyrażonej wartością bezwzględną; Analiza standaryzowana – wiek, płeć, gabinetowe SBP (lub WCE); Pełna standaryzacja – wiek, płeć, gabinetowe SBP (lub WCE), leczenie hipotensyjne, palenie, cukrzyca, incydenty sercowo-naczyniowe, 24_SBPV, dobowa HR; β eta $\pm$ SE: standaryzowany współczynnik regresji $\pm$ błąd standardowy * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

7. Dyskusja

Od czasu wynalezienia metody pozwalającej na nieinwazyjne monitorowanie BP, ABPM stał się nieocenionym narzędziem w diagnostyce i leczeniu nadciśnienia tętniczego. W licznych publikacjach potwierdzono przydatność danych uzyskiwanych za pomocą ABPM w prognozowaniu przyszłych incydentów sercowo- naczyniowych, zgonu z przyczyn sercowo- naczyniowych bądź obecności uszkodzenia narządów docelowych w przebiegu nadciśnienia. Siła informacji uzyskiwanych w zapisie ABPM okazała się przewyższać informacje uzyskane w pomiarach konwencjonalnych (52) (120) (121) (122) (123) (124) (125) (126) (127).

Pewnym problemem pozostaje powtarzalność pomiarów BP, która choć większa niż pomiarów gabinetowych, nie jest idealna. Poszczególne 24-godzinne sesje, a co za tym idzie ich poszczególne fragmenty takie jak nocne BP czy MS, mogą się różnić pomiędzy sobą. Wynika to m.in. z wpływu czynników środowiskowych, zmian zachowania oraz różnej długości i jakości snu.

W niniejszej pracy doktorskiej wykazano lepszą powtarzalność zapisów ABPM wykonanych w podobnych warunkach czyli pomiarów I i II. Pomiary te zostały przeprowadzone z uwzględnieniem cyklu aktywności tygodniowej dlatego badanie II zostało powtórzone w tym samym dniu tygodnia roboczego. Tymczasem III pomiar był wykonany w dniu wolnym od pracy, z soboty na niedzielę. Lepszą powtarzalność II zapisu ABPM względem III widać wyraźnie na wykresach typu *mountain plot*. Wykazano to dla SBP i DBP gabinetowego, dobowego i dziennego, powtarzalności Wizner, Zimmer-Satora MS oraz 24_SBPV i 24_DBPV. Powodem tej widocznej różnicy w powtarzalności I vs II oraz I vs III pomiar ABPM mogą być teoretycznie wszystkie czynniki mające wpływ na zmienność BP.

Najprawdopodobniej jedną z najsilniejszych determinant w niniejszym badaniu jest aktywność zawodowa. Potwierdzeniem tego może być analiza Enstroma i wsp. (128). W badaniu tym średnie dobowe SBP i DBP było odpowiednio o 2/3 mmHg wyższe w grupie osób z nadciśnieniem i o 3/3 mmHg wyższe w grupie normotensyjnej w dniu roboczym w porównaniu z dniem wolnym od pracy. Oceniając zmienność wewnątrzosobniczą, Enstrom i wsp. zauważyli duże rozbieżności pomiędzy dwoma zapisami ABPM. Różnice > 10 mmHg w zakresie SBP w zależności od ocenianego okresu doby miało od 15% do 32,5% chorych z nadciśnieniem i od 2,5% do 5% normotensyjnych uczestników badania. Z kolei różnice > 5 mmHg dotyczące DBP, obserwowano u 32,5% – 40% osób z nadciśnieniem oraz u 27,5% osób zdrowych.

7.1. Powtarzalność parametrów ABPM i pomiarów gabinetowych

W prezentowanej pracy wykazano dobrą powtarzalność średniego dobowego SBP i DBP, średniego dziennego SBP i DBP oraz średniego nocnego DBP za pomocą metody Blanda–Altmana. Nocne SBP było powtarzalne w pomiarach I vs III. Nie wykazano powtarzalności dla gabinetowego SBP i DBP oraz dla redukcji dziennie-nocnej, zarówno w zakresie SBP jak i DBP. W analizie wariancji powtarzalność pomiarów uzyskanych w całej populacji oraz w podgrupach osób z nadciśnieniem i bez nadciśnienia była bardzo dobra w przypadku porównania pomiarów dokonanych w podobnych warunkach tj. I i II. Istotne różnice wykazano jedynie dla rozkurczowego nocnego DBP w grupie osób normotensyjnych. Co zaskakujące, pomiary ABPM z zapisów I i III były najbardziej powtarzalne w grupie osób z nadciśnieniem, natomiast większe różnice zaobserwowano w całej badanej populacji oraz wśród osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia.

W analizie opartej na współczynnikach RC, M, MV wykazano bardzo dobrą powtarzalność. Przeciętnie współczynnik powtarzalności wyrażony jako procent M wynosił w analizie I vs II pomiar odpowiednio w całej grupie, podgrupach normotensyjnej i z nadciśnieniem: 15,42%, 13,01% i 16,57%, a średnia wielkość procenta maksymalnej zmienności: 34,98%, 30,97% i 38,66%. W analizie I vs III pomiar procent M wynosił przeciętnie w całej grupie, podgrupach normotensyjnej i z nadciśnieniem odpowiednio: 15,91%, 11,75% i 16,93% a średnia wielkość procenta MV: 34,45%, 31,26% i 37,70%.

Powtarzalność gabinetowego BP oszacowana w analizie opartej na współczynnikach RC, M, MV była nieco gorsza niż dobowego, dziennego i nocnego BP- maksymalnie procent M wynosił 26,98% a MV 64,39%.

Wyniki uzyskane w populacji polskiej są zbliżone do wyników prezentowanych przez badaczy zagranicznych. W licznych doniesieniach wykazano lepszą powtarzalność BP uzyskiwanych w zapisach ambulatoryjnych w porównaniu z wartościami otrzymywanymi w gabinecie lekarskim (119) (129) (130) (131) (132) (133) (134) (135). W badaniu Mansoor i wsp. (130) nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy średnimi dobowymi, dziennymi i nocnymi BP uzyskanymi z pomiarów ABPM w grupie osób z nadciśnieniem w odstępie 3 do 80 miesięcy (mediana 15 miesięcy). Podobnie w badaniu HARVEST, w którym uczestniczyło 508 chorych z nadciśnieniem, nie stwierdzono różnic pomiędzy SD dla dobowego SBP i DBP, dziennego SBP i DBP oraz nocnego SBP, z wyjątkiem SD dla nocnego DBP (134). Co interesujące, różnice w zakresie nocnego DBP wykazano również w niniejszej pracy. W analizie Emelianova i wsp. (131), w której badaniem objęto starsze osoby (≥ 60 r.ż.) z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, współczynniki powtarzalności wyrażone jako procent MV wynosiły 49% i 50% dla gabinetowego SBP i DBP oraz 30% i 32% średniego dobowego SBP i DBP, a zatem były zbliżone do obserwowanych w niniejszej pracy doktorskiej. W badaniu Eguchi i wsp. (135), dotyczącym osób

z nadciśnieniem, również opartej na współczynnikach RC, M, MV, wykazano bardzo dobrą powtarzalność parametrów uzyskanych w ABPM. Współczynniki powtarzalności wyrażone jako procent M wynosiły dla dobowego, dziennego i nocnego SBP od 14% do 23% a dla podobnych parametrów DBP od 14% do 22%, średnia wielkość odsetkowa maksymalnej zmienności tych samych zmiennych dla SBP wahała się w granicach od 35% do 44% natomiast dla DBP od 29% do 43%. W badaniu Wizner i wsp. (119) wyniki były zbliżone do prezentowanych w niniejszej pracy tylko w odniesieniu do analizy krótkoterminowej powtarzalności (średnio 33 dniowej)- badacze nie zaobserwowali różnic pomiędzy SBP i DBP zarówno nocnym jak i dziennym a współczynniki powtarzalności wyrażone jako procent M wynosiły od 14% do 24% podczas gdy procent MV stanowił od 35% do 42%. W przypadku analizy długoterminowej (przeciętnie drugi pomiar powtórzono po 10 miesiącach) nie wykazano powtarzalności dla SBP i DBP, dziennego ani nocnego, a procent M wahał się od 19% do 23%, procent MV kształtował się na poziomie 45%- 64%.

W analizach oceniających wielkość zmienności między pomiarami, SD dla różnic pomiędzy kolejnymi pomiarami SBP i DBP w pomiarach ABPM wynosiło odpowiednio 7-9 mmHg i 5-7 mmHg a te same zmienne dla gabinetowego SBP i DBP miały wyższe zakresy: odpowiednio 10-17 mmHg i 7-10 mmHg (132).

Podsumowując, w niniejszym badaniu przeprowadzonym w populacji polskiej zaobserwowano większą powtarzalność ABPM w porównaniu z pomiarami gabinetowymi, co pozostaje w zgodności z doniesieniami przedstawionymi w piśmiennictwie światowym.

7.2. Powtarzalność MS

W analizie Blanda-Altmana jedynie *preawake MS* był dobrze powtarzalny. W pozostałych przypadkach powtarzalność stwierdzono bądź tylko w analizie I vs II pomiar

(dotyczyło to Bilo MS i Wizner, Zimmer-Satora MS) bądź w analizie I vs III pomiar (*sleep-through* MS). W analizie wariancji w grupie 92 osób powtarzalność wykazano jedynie w odniesieniu do Wizner, Zimmer-Satora MS, podobnie jak w analizie wykonanej w podgrupie chorych z nadciśnieniem. Co ciekawe, analiza średnich wartości MS w I i II pomiarze w grupie osób z nadciśnieniem ujawniła powtarzalność definicji *sleep-through* MS, czyli tylko w przypadku gdy warunki w jakich przeprowadza się ABPM są zbliżone do siebie.

W jednorodnej grupie badanych tj. bez nadciśnienia wszystkie cztery definicje MS cechują się powtarzalnością.

Z kolei kiedy w całej populacji analizowano współczynniki powtarzalności, RC wyrażone jako procent średniej z powtórzonego pomiaru (M) stanowiły od 56,70% do 239,01% odpowiednich średnich wartości w II pomiarze oraz od 56,94% do 265,7% średnich w III pomiarze z czego można wnioskować o nieznacznie gorszej powtarzalności III pomiaru. Omawiane wyniki były bardzo zbliżone do rezultatów opublikowanych w artykule Wizner i wsp. (119), w którym oceniano powtarzalność MS oszacowanego na podstawie dwóch definicji, pochodzących z badania Kario i wsp. (49) i analizowanych również w niniejszej pracy (tj. *sleep-through* MS i *preawake* MS). W badaniu Wizner i wsp. populację stanowiło 320 starszych osób z izolowanym nadciśnieniem skurczowym (≥ 60 r.ż.). U wszystkich tych osób wykonano wyjściowy ABPM, a następnie powtórzono go w grupie 173 chorych po średnio 33 dniach (powtarzalność krótkoterminowa) i/lub w grupie 219 pacjentów po średnio 10 miesiącach (zmiennosc długoterminowa). Powtarzalność oceniono za pomocą RC, M i MV, podobnie jak w niniejszej pracy. W analizie krótkoterminowej powtarzalności procent M wynosił 114% dla *sleep-through* MS i 272% dla *preawake* MS, co przypominało rezultaty uzyskane dla całej populacji niniejszej pracy w pomiarach zbliżonych do siebie metodologicznie tj. I vs II (procent M dla *sleep-through* MS- 112,54%, M dla *preawake* MS- 239,01%). Podobnie powtarzalność zmienności długoterminowej w pracy Wizner i wsp.

(M dla *sleep-through* MS- 127%, M dla *preawake* MS- 261%). odpowiadała powtarzalności pomiarów I vs III w aktualnej analizie (tj. odpowiednio: 130,49% oraz 265,74%). Pomimo, że powtarzalność ta jest niska, warto zwrócić uwagę na fakt, że pomiary wykonane w krótkim odstępie czasu (33 dni w pracy Wizner i wsp. oraz 14 ± 7 dni w niniejszej pracy) mają tak zbliżone współczynniki powtarzalności. Podobnie zbliżone są do siebie współczynniki pomiarów wykonanych w długim (średnio 10 miesięcznym) odstępie czasu i pomiarów wykonanych w różnych warunkach tj. I vs III pomiar w prezentowanej pracy doktorskiej.

Powtarzalność MS w niniejszej pracy po dokonaniu po podziału ze względu na obecność nadciśnienia tętniczego również była niska: w grupie zdrowej procent M wahał się od 102,91% dla *sleep-through* MS do 339,19% dla *preawake* MS. W grupie z nadciśnieniem, teoretycznie najbardziej przypominającej populację z badania Wizner i wsp., współczynnik M wyniósł od 117% (dla *sleep-through* MS) do 308,19% (dla *preawake* MS). Porównując RC wyrażone jako procent M, niewielka powtarzalność *sleep-through* MS była zbliżona do przedstawionego w obecnej analizie. Powtarzalność *preawake* MS w badaniu Wizner i wsp. oraz w niniejszym pracy nieznacznie się różniła, lecz ogólnie była słaba w obu przypadkach. Wizner i wsp. analizowali również wielkość MS jako zmienną kategorię. Próg odcięcia stanowił 75 percentyl dla *sleep-through* MS (40 mmHg) oraz 75 percentyl dla *preawake* MS (25 mmHg). Jednak niezależnie od rodzaju analizy, autorzy stwierdzili, że MS jest słabo powtarzalne.

Murakami i wsp. (102) skupili się na obserwacji tygodniowych zmian BP, a jednym z głównych wyników badania była analiza porównawcza MS w poszczególnych dniach tygodnia. W badaniu tym uczestniczyło 135 osób, którym monitorowano BP za pomocą ABPM przez 7 dni. W analizie porównawczej stwierdzono istotnie wyższy MS w poniedziałek w stosunku do pozostałych dni tygodnia z wyjątkiem wtorku. Głównym celem badania japońskich uczonych nie była ocena powtarzalności MS, która z resztą okazała się

słaba (co było pośrednim wnioskiem badaczy), lecz oszacowanie tygodniowych zmian BP i ocena ewentualnego związku z tygodniową zmiennością incydentów sercowo-naczyniowych, osiągającą apogeum w poniedziałek rano.

W pracy Stergiou i wsp. (136) autorzy skupili się na ocenie powtarzalności MS wyliczonego wg pięciu różnych definicji: MS1- średnie BP z pierwszej godziny po wstaniu minus średnie BP z pierwszej godziny bezpośrednio przed wstaniem (100), MS2- *preawake* MS, MS3- średnie BP z trzech godzin po wstaniu minus średnie BP z trzech godzin bezpośrednio przed wstaniem (99), MS4- średnie z dwóch godzin po wstaniu minus średnie z całej nocy [pewna modyfikacja definicji MS zaproponowanej przez Murakami i wsp. (102)] oraz MS5- *sleep-through* MS. Badaniem objęto 132 nieleczonych pacjentów z nadciśnieniem, znacznie młodszych niż w badaniu Wizner i wsp. (średnia wieku $48,4 \pm 10,2$ lat), których poddano ponownie całodobowej rejestracji BP po dwóch tygodniach. Statystyczna analiza opierała się na zgodności współczynnika korelacji, SD różnic i współczynnika zmienności. W pracy Stergiou i wsp. najlepszą powtarzalność wykazano dla MS4, najslabszą dla MS1. Pośrednie miejsce zajęły w tej analizie *sleep-through* MS i *preawake* MS. Autorzy uważają, że powtarzalność MS zależy od liczby pomiarów BP, które zostają uśrednione celem określenia BP przed i po obudzeniu. Z tego to właśnie powodu MS wyliczony wg czwartej z zastosowanych w pracy Stergiou i wsp. definicji jest najbardziej powtarzalny. Wniosek ten stoi w sprzeczności z wynikami niniejszej pracy, bowiem w przedstawionej analizie statystycznej najlepszą powtarzalność wykazano dla Wizner, Zimmer-Satora MS – definicji opierającej się na pojedynczym pomiarze przed i po obudzeniu. Zauważono to zarówno oceniając średnie wartości MS w całej populacji, jak również po podziale ze względu na występowanie nadciśnienia tętniczego oraz w analizie opartej na współczynnikach powtarzalności (w przypadku właśnie tej definicji uzyskano najniższe współczynniki). W analizie Blanda-Altmana powtarzalność Wizner, Zimmer-Satora MS była dobra

w pomiarach I vs II (czyli podobnych metodologicznie). Jedynie w analizie Blanda-Altmana I vs III pięcioprocentowy próg powtarzalności został nieznacznie przekroczony o 0,43%.

Metodę Blanda-Altmana wykorzystali również Wang i wsp. (137). W badaniu przeprowadzonym w niewielkiej 36-osobowej grupie chorych z nowo rozpoznany nieleczonym nadciśnieniem, wykonano 3 pomiary ABPM w 1, 5 i 12 tygodniu, w typowym dniu roboczym. MS określono jako nieznacznie zmodyfikowany *sleep-through* MS (różnica między SBP w ciągu 2 godzin po przebudzeniu i najniższe SBP w nocy). Autorzy stwierdzili, że różnice pomiędzy poszczególnymi parami MS (tj. 1 vs 5, 1 vs 12 i 5 vs 12) są za duże i klinicznie nieakceptowane. Nie można zatem mówić o powtarzalności MS wyliczonego wg przedstawionej definicji. Ograniczeniem prezentowanego badania była niewielka grupa chorych co mogło wpłynąć na uzyskany brak powtarzalności MS.

Z kolei Eguchi i wsp. zauważają, opierając się na wynikach swojej pracy (135), że znaczną poprawę powtarzalności MS uzyskuje się, korygując zapisy ABPM o informacje uzyskane z aktygrafu. Eguchi i wsp. włączyli do badania 42 osoby z nadciśnieniem u których przeprowadzili badanie ABPM 4-krotnie: 2 razy przed i 2 razy po włączeniu leczenia. Jeśli któryś z chorych stosował leki hipotensyjne zostały one wstrzymane w okresie obserwacji, w trakcie którego ABPM wykonano dwukrotnie w odstępie 2 tygodniowym. Następnie chorym włączono leczenie kandensartanem w dawce początkowej 4 mg rano, w razie potrzeby zwiększanej maksymalnie do 12 mg. Po ustaleniu optymalnej dawki kandensartanu, wykonywano ABPM dwukrotnie w odstępie dwutygodniowym. Eguchi i wsp. oceniali powtarzalność MS wyliczonego na podstawie czterech definicji, w tym dwie tj. *sleep-through* MS i *preawake* MS były użyte w niniejszej pracy doktorskiej. Pozostałe dwie definicje wykorzystane w japońskim badaniu to: *morning- evening* MS (różnica między średnim BP w ciągu 2 godzin po przebudzeniu i 2 godzin przed pójściem spać) oraz *morning after bed surge* (różnica między średnim BP w ciągu 2 godzin po przebudzeniu i 2 godzin bezpośrednio

po zaśnięciu). Głównym wnioskiem autorów jest stwierdzenie, że MS definiowany na podstawie godzin zanotowanych w dzienniczku pacjenta jest słabo powtarzalny, wszystkie wartości RC wyrażone jako procent M wynoszą $\geq 124\%$. Korekta wyliczenia MS o informacje uzyskane z aktygrafu znacznie poprawia powtarzalność MS ale w dalszym ciągu współczynniki powtarzalności są niekorzystnie wysokie ($M \geq 107\%$). Najlepszą powtarzalność w analizie współczynników powtarzalności ma *sleep-through* MS tj. procent M dla dwóch pomiarów wykonanych w okresie obserwacyjnym wynosił 124%, a po korekcji o dane z aktygrafu 107%. Odpowiednie wartości dla dwóch zapisów ABPM przeprowadzonych w okresie leczenia kształtowały się na poziomie 144% i 107%. Najgorszą powtarzalnością, ocenioną na podstawie współczynników powtarzalności, cechuje się *morning-evening* MS bez względu na poprawkę wynikającą z aktygrafu. W prezentowanej pracy doktorskiej, pomimo braku aktygrafu, uzyskano podobne wyniki współczynników korelacji dla *sleep-through* MS. Podobnie jak w badaniu Eguchi, rezultaty te świadczą o słabej powtarzalności MS wyliczonego wg tej definicji.

Warto jeszcze raz podkreślić, że najlepszą powtarzalność zauważono w przypadku Wizner, Zimmer-Satora MS - definicji opartej na pojedynczych pomiarach. Z drugiej strony, powtarzając za Stergiou i wsp. (136), optymalna definicja MS powinna być nie tylko dobrze powtarzalna, ale równocześnie jej wynik powinien umożliwiać zdolność przewidywania ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i zgonu. Taką cechę zauważono w przypadku *sleep-through* MS (49) (67) (80) (85). Potwierdza to teorię Kario, że słaba powtarzalność nie oznacza od razu zanegowania MS jako czynnika ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (62). Japoński uczony podkreśla, że w badaniu Ohasama przeprowadzonym w grupie 2455 osób (śr. wieku $59,4 \pm 12,3$ lat) to właśnie zmienność porannego BP (wyrażona SD od średniej z domowych pomiarów BP wykonanych w godzinach porannych) była niezależnym czynnikiem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych w okresie obserwacyjnym

wynoszącym $11,9 \pm 3,9$ lat (138). Stąd teza, że chory z większymi wahaniami MS, czyli ze zwiększonym SD, jest prawdopodobnie bardziej zagrożony wystąpieniem niepożądanego zdarzenia sercowo- naczyniowego niż chory z powtarzalnym MS. Jednoznaczna ocena tego problemu wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

7.3. Powtarzalność redukcji dzienno-nocnej

Jak już wspomniano wcześniej, nieprawidłowy dobowy profil BP tj. inny niż fizjologiczny spadek o 10- 20%, koreluje dodatnio z obecnością powikłań narządowych w przebiegu nadciśnienia bądź z występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych (34) (35) (36) (38). W ostatnim czasie podkreśla się większą wartość nocnego BP, z uwagi na możliwość lepszej standaryzacji aktywności fizycznej i umysłowej oraz pozycji ciała w tym okresie doby (42). W dalszym ciągu jednak jakość snu oraz ewentualna konieczność oddania moczu (139), pozostają istotnymi czynnikami mogącymi zakłócić nocny spadek BP. Manning i wsp. (140) zaobserwowali, że jakość snu oceniona subiektywnie przez pacjenta, była związana z profilem nocnego BP. Im większego zaburzenia snu doznał chory w trakcie pomiaru, tym mniejsze prawdopodobieństwo, że będzie mieć prawidłowy nocny spadek BP. Trwające dwie lub więcej godzin deprivacje snu, powodują zanik prognostycznego znaczenia nocnego BP w 7- letnim okresie obserwacji (141). Z tego też względu, w niniejszej pracy doktorskiej zła tolerancja ABPM stanowiła jedno z kryteriów wyłączenia z badania.

W prezentowanej pracy nie stwierdzono powtarzalności redukcji dzienno-nocnej, zarówno w analizie Blanda-Altmana, jak również w analizie wariancji wykonanej dla całej populacji. Po uwzględnieniu obecności nadciśnienia tętniczego, w grupie osób z prawidłowym BP zauważono powtarzalność redukcji DBP w analizie wszystkich trzech pomiarów oraz redukcji SBP w każdym z analizowanych przypadków. W grupie osób z nadciśnieniem, powtarzalność wykazano jedynie w przypadku redukcji DBP w I i w II

pomiarze- czyli dla zapisów przeprowadzonych w podobnych warunkach. W analizie powtarzalności, RC wyrażone jako procent średniej z powtórzonego pomiaru (M) stanowiły od 35,64% dla średnich wartości w III pomiarze w grupie normotensyjnej do 195,49% odpowiednich średnich wartości w III pomiarze w grupie osób z nadciśnieniem. Odsetek maksymalnej zmienności wahał się od 24,13% w analizie I vs II pomiar do 69,76% w analizie pomiar I vs III. Oceniając ogólnie, wyliczone współczynniki powtarzalności były wysokie, co odzwierciedlało słabą powtarzalność redukcji dziennie- nocnej, zarówno w zakresie SBP jak i DBP.

Przedstawione wyniki są zgodne z wynikami innych prac. Manning i wsp. (140) wykonali trzykrotnie badanie ABPM w grupie 79 osób (69 badanych chorowało na nadciśnienie, 10 było zdrowych)- 44% badanych miało zmienny profil nocnego BP. W większym badaniu włoskim obejmującym 207 chorych z pierwotnym nadciśnieniem aż 30%- 40% badanych zmieniał typ nocnego profilu BP po roku obserwacji (142). W analizie Mochizuki i wsp. (143) wykonano 48-godzinny pomiar BP 253 nieleczonym pacjentom z nadciśnieniem. W trakcie tej dwudniowej obserwacji 178 badanych miało stały profil BP (103 osób typu *dippers*, 75- *non-dippers*) a 75 (czyli 29%) zmienny. Autorzy przestrzegają przed przypisywaniem nadmiernej zdolności przewidywania uszkodzenia narządów docelowych u chorych z nadciśnieniem, z uwagi na dużą zmienność oszacowanego typu profilu nocnego BP.

Hernández-del Rey i wsp. (144) postawili sobie za cel porównanie profilu BP obserwowanego w pierwszej dobie ze zmianami w zakresie BP w drugiej dobie ciągłej, 48-godzinnej obserwacji. W badaniu uczestniczyło 611 osób z nadciśnieniem, w tym 235 chorych nie stosowało leczenia hipotensyjnego. Procent badanych zakwalifikowanych jako *non- dippers* w pierwszej dobie, w drugiej dobie i w całym dwudniowym zapisie wyniósł

odpowiednio 47%, 50% i 48%. Gdy porównano między sobą nocne profile w pierwszym i w drugim dniu badania- 24% chorych zmieniło swój status z *dipping* na *non-dipping* lub odwrotnie. Proporcje te były podobne zarówno w przypadku analizy SBP jak i DBP oraz w podgrupie leczonych i nieleczonych chorych. Dlatego, jak zauważają autorzy, kategoryzowanie pacjentów z nadciśnieniem na podstawie dobowego zapisu BP jest słabo powtarzalne, ponieważ 1/5 chorych zmienia typ nocnego BP (z *dipping* na *non-dipping* lub odwrotnie) w następnym badaniu.

Chaves i wsp. (145) oceniali powtarzalność nocnego profilu BP wśród 101 osób, z prawidłowym BP (27%) bądź z leczonym nadciśnieniem (73%). W tym celu wykonano 3-krotnie zapis ABPM w 8-15 dniowych odstępach. W przypadku dychotomicznego podziału profilu BP (*dippers vs non-dippers*) powtarzalność była słaba- wynosiła średnio 89% dla profilu *non-dipping* SBP i 69% *dipping* SBP oraz odpowiednio 77% i 78% dla DBP. Przeciwnie, jeśli analizowano procent nocnego spadku w kategorii zmiennej ciągłej, średni nocny spadek nie różnił się między trzema pomiarami. Wyniki te są odmienne od prezentowanych w niniejszej pracy doktorskiej- w analizie wariancji w podobnej 92-osobowej grupie, z nieznacznie liczniejszym odsetkiem osób normotensyjnych nie stwierdzono powtarzalności redukcji dziennie-nocnej. Trudno wyjaśnić przyczynę rozbieżności wyników, teoretycznie obie grupy były bardzo zbliżone. W obserwacji Chaveza i wsp. wiek uczestników wahał się od 21 do 81 lat, średni wiek wynosił 53,2 lata, w badaniu uczestniczyło 48% mężczyzn a wszyscy chorzy z nadciśnieniem przyjmowali leki hipotensyjne.

McGowan i wsp. (146) analizowali znacznie większą populację i przez dłuższy okres czasu. Badaniem objęto 512 nigdy nie leczonych chorych z nadciśnieniem u których wykonano 2 sesje ABPM w odstępie kilku miesięcy (29 ± 19 miesięcy). Średnio BP było wyższe o 2/0 mmHg w ciągu dnia i o 2/1 mmHg w ciągu nocy w drugim pomiarze.

W analizie wzięto pod uwagę tylko SBP i w zależności od spadku SBP w nocy, dokonano podziału na 2 grupy: *dippers* i *non-dippers*. 76% chorych włączonych do badania zachowało ten sam profil nocny w drugim zapisie ABPM. Równocześnie badacze wyliczyli procent nocnego spadku w postaci zmiennej ciągłej. Średni nocny spadek SBP wynosił 14%, mediana bezwzględnej zmiany spadku 3,8% a współczynnik korelacji wewnątrzgrupowej 0,6. Powtarzalność oceniono również w 5 podgrupach w zależności od interwału czasowego jaki upłynął od pierwszego pomiaru- najkrótszy wynosił ≤ 6 miesięcy (1 grupa), najdłuższy ≥ 3 lat (piąta grupa). Badacze zauważyli istotną zgodność pomiędzy dwoma zapisami ABPM w przypadku traktowania nocnego spadku SBP jako zmiennej ciągłej, niezależnie od czasu jaki upłynął od pierwszego pomiaru. Stąd wniosek autorów, że lepsza wydaje się być druga z proponowanych metod szacowania nocnego spadku.

Interesującym spostrzeżeniem wynikającym z powyższych prac (145) (146), było stwierdzenie powtarzalności w przypadku analizy spadku BP jako zmiennej ciągłej. Koncepcja ta wydaje się właściwsza, ponieważ arbitralny podział na profil typu *dipping* i *non-dipping* ze sztywnymi punktami odcięcia znacznie zmniejsza powtarzalność. W takim wypadku nawet nieznaczna zmiana BP pomiędzy poszczególnymi zapisami ABPM może zakwalifikować pacjenta do dwóch odmiennych grup, cechujących się odmiennym rokowaniem. Zgodnie ze spostrzeżeniami włoskich badaczy (147), tylko u chorych z powtarzalnym profilem BP podział na *dippers* i *non-dippers* koreluje z uszkodzeniem narządów docelowych.

Słaba powtarzalność nocnego profilu typu *dipping* vs *non –dipping* wydaje się nie mieć związku z wiekiem badanych ani z płcią. Cuspidi i wsp. (148) analizowali grupę 619 nigdy nie leczonych chorych z nadciśnieniem. Przeprowadzono 24 godzinny pomiar BP dwukrotnie w ciągu miesiąca. 329 (80,1 %) chorych miało profil typu *dipping* i tylko 140

osób (65,9%) typu *non-dipping* w obu pomiarach, ale na powtarzalność nie miały wpływu wiek ani płeć.

Z kolei na podstawie wyników wcześniejszych badań zauważono, że dobowy profil BP jest bardziej powtarzalny z przewagą profilu *non-dipping* w przypadku grup osób cukrzycą lub z przewlekłą chorobą nerek. Cuspidi i wsp. (28) przebadali 36 osób z trwającą ponad 10 lat cukrzycą typu drugiego i 61 chorych z nieleczonym nadciśnieniem i bez cukrzycy. Wykonano badanie ABPM dwukrotnie w ciągu 1 miesiąca. W grupie chorych z cukrzycą zauważono, że wśród 23 osób z profilem typu *non-dipping* aż 21 osób (91,3%) powtarza ten profil w drugim badaniu. W grupie osób z nadciśnieniem powtarzalność profilu typu *non-dipping* była dużo niższa i wynosiła 65%. Warto zauważyć, że procent ten jest zbliżony do procenta powtarzalności profilu typu *non-dipping*, zaobserwowanego w omówionej wcześniej pracy tych samych badaczy (148). W analizie Rahmana i wsp. (149), obejmującej 59 hemodializowanych chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, wykonano trzykrotnie pomiary ABMP u 20 osób - na początku obserwacji, po 6 miesiącach i po roku badania. 92% pacjentów, określonych jako *non-dippers* w momencie rozpoczęcia obserwacji, miało ten sam profil BP po 6 i 12 miesiącach. Wadą tego badania była niewielka grupa analizowanych osób.

W prezentowanej pracy doktorskiej, z uwagi na niewielką 9-osobową grupę chorych z cukrzycą oraz brak chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, nie było możliwości wykonania takiej analizy jak w cytowanych wcześniej badaniach (28) (149).

7.4. Powtarzalność dobowej zmienności ciśnienia

Jak już wspomniano, BPV koreluje ze stopniem uszkodzenia narządów docelowych w przebiegu nadciśnienia i może mieć wartość prognostyczną w przewidywaniu

śmiertelności. W prezentowanej pracy, metodą analizy wariancji, stwierdzono powtarzalność 24_SBPV w całej grupie oraz w grupie osób normotensyjnych, zarówno w przypadku porównania wszystkich trzech pomiarów, jak również oceniając powtarzalność I vs II i I vs III pomiar. W przypadku podgrupy z nadciśnieniem, 24_SBPV okazała się być powtarzalna w analizie wszystkich trzech pomiarów oraz I vs II.

W analizie Blanda-Altmana zaobserwowano powtarzalność dla 24_SBPV I vs II pomiar i 24_DBPV I vs II oraz I vs III; istotne różnice stwierdzono w przypadku porównania 24_SBPV w I i w III pomiarze. Z kolei analiza RC wyrażonych jako procent średniej z powtórnego pomiaru (M) wykazała duży wpływ warunków w jakich dokonuje się pomiarów. Współczynnik M w analizie I vs II pomiar był niski, co świadczy o dobrej powtarzalności (procent M dla całości, grupy normotensyjnej i osób z nadciśnieniem wynosił odpowiednio 42,55%, 31,77% i 46,88%). Analiza 24_SBPV w pomiarach dokonanych w odmiennych warunkach wykazała słabą powtarzalność z niekorzystnie wysokimi współczynnikami M (procent M dla całości, grupy normotensyjnej i osób z nadciśnieniem wynosiło odpowiednio 99,65%, 88,05% i 104,39%). Ponadto wyniki są zgodne z doniesieniami, że BPV jest wyższa u osób z nadciśnieniem w porównaniu z osobami normotensyjnymi (3) (4) (5). W prezentowanej pracy najwyższe wartości RC wyrażone jako procent M zaobserwowano w podgrupie z nadciśnieniem (46,88% w analizie podobnych pomiarów I vs II oraz 104,88% w analizie pomiarów dokonanych w odmiennych warunkach) vs podgrupa z prawidłowymi wartościami BP (odpowiednio: 31,77% i 88,05%).

Również w innych badaniach stwierdzono słabą powtarzalność BPV w grupie osób z nadciśnieniem. We wspomnianym wcześniej badaniu Eguchi i wsp. (97), 24_SBPV była średnio powtarzalna. Współczynniki M i MV wynosiły odpowiednio 67% i 72% przed włączeniem kandesartanu oraz 64% i 61% po włączeniu. W innej analizie powtarzalności, dokonanej przez Stenehjem i wsp. (150), przeprowadzono ABPM dwukrotnie w odstępie

około 1 miesiąca w grupie 65 nowo zdiagnozowanych pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem (wiek $47,6 \pm 9,3$ lat). Badacze ocenili powtarzalność BP, nocnego spadku BP, WCE i BPV, zauważając, że WCE i BPV są słabo powtarzalne – ich wielkość istotnie zmniejszyła się w drugim pomiarze w odróżnieniu od wysoko powtarzalnych wartości BP, ciśnienia tętna i nocnego spadku BP.

Słaba powtarzalność 24_SBPV nie powinna dziwić, poczynione obserwacje pozostają w zgodzie z doniesieniami innych autorów, że chorzy z nadciśnieniem mają większą zmienność BP co prowadzi do rozwoju powikłań w przebiegu nadciśnienia oraz, że wśród pacjentów z nadciśnieniem i z podobnymi wartościami BP stopień powikłań jest wyższy u chorych z większą BPV (14) (15) (16) (17).

7.5. Wpływ zjawiska białego fartucha na powtarzalność zjawiska *morning surge*

Bezpośredni wpływ WCE na wielkość MS stwierdzono tylko dla MS wyliczonego wg definicji *preawake* MS i to zarówno w analizie standaryzowanej jak i po dokonaniu pełnej standaryzacji. W analizie regresji z pełną standaryzacją wzrost WCE o 1 mmHg powoduje obniżenie wielkości *preawake* MS o 0,388 mmHg.

Dodatkowo, w analizach bez pełnej standaryzacji, zauważono wpływ WCE na powtarzalność MS w przypadku każdej z czterech definicji MS. Powtarzalność MS została wyrażona jako różnica MS między II a I pomiarem (uwzględniono wynik różnicy z zachowanym znakiem bądź jej wartość bezwzględną) lub jako logarytm naturalny z wartości bezwzględnej tej różnicy. W przypadku *sleep-through* MS, *preawake* MS i Bilo MS wraz ze wzrostem WCE o 1 mmHg wielkość różnicy MS pomiędzy II a I pomiarem zwiększała się odpowiednio o: 0,314 mmHg, 0,277 mmHg i 0,256 mmHg, w przypadku Wizner, Zimmer-Satora MS wartość bezwzględna tej różnicy wzrastała o 0,305 mmHg a wartość logarytmu naturalnego o 0,283 mmHg.

Ponadto w analizie przeprowadzonej dla *sleep-through* MS, WCE miało odwrotny wpływ na wielkość bezwzględnej różnicy MS w II i w I pomiarze.

Po dokonaniu pełnej standaryzacji wpływ WCE na powtarzalność MS zanikał. Dotyczyło to każdej z czterech analizowanych definicji.

W analizie regresji na powtarzalność MS miały także wpływ gabietowe SBP, 24_SBPV oraz dobowy HR. Po dokonaniu pełnej standaryzacji względem wieku, płci, gabietowego SBP, obecności leczenia hipotensyjnego, palenia, cukrzycy, przebytych incydentów sercowo- naczyniowych, 24_SBPV (lub WCE), dobowej HR jedynie 24_SBPV wpływała na powtarzalność MS wyliczonego wg wszystkich czterech analizowanych definicji. Wzrost 24_SBPV o 1 mmHg powodował spadek wielkości różnicy MS o 0,631 mmHg i 0,334 mmHg w przypadku odpowiednio: *sleep-through* MS i Bilo MS. W przypadku bezwzględnej wartości różnicy II vs I pomiar dla *preawake* MS i Wizner, Zimmer-Satora MS zależność ta była odwrotna- wzrost 24_SBPV o 1 mmHg powodował wzrost wielkości różnicy MS odpowiednio o 0,441 mmHg i 0,402 mmHg.

W analizie z pełną standaryzacją zauważono ponadto wpływ dobowej HR na powtarzalność Wizner, Zimmer-Satora MS, wyrażoną jako różnica MS między II a I pomiarem (wartość z zachowanym znakiem lub wartość bezwzględna). Wzrost dobowej HR o 1 mmHg powoduje zmniejszenie tej różnicy o 0,386 mmHg lub wzrost wartości bezwzględnej omawianej różnicy o 0,295 mmHg.

8. Podsumowanie

Przedstawione w niniejszej pracy wyniki oceniające powtarzalność parametrów uzyskanych w seryjnych 24-godzinnych pomiarach ciśnienia tętniczego wykonanych w warunkach ambulatoryjnych wskazują, że powtarzalność podstawowych zmiennych tj. dobowego, dziennego i nocnego SBP i DBP jest bardzo wysoka. Powtarzalność SBP i DBP mierzonego w warunkach gabinetu lekarskiego jest niższa. Z kolei powtarzalność 24_BPV jest słaba, podobnie jak niezadowalająca jest powtarzalność redukcji dzieńno- nocnej SBP i DBP.

W pracy podjęto się również analizy powtarzalności MS. Na podstawie doniesień światowych uważa się, że wielkość wzrostu BP w godzinach porannych koreluje dodatnio ze stopniem uszkodzenia narządów docelowych w przebiegu nadciśnienia (47) (48) (49) oraz w sposób niezależny wpływa na ryzyko sercowo- naczyniowe i naczyniowo- mózgowe, w tym na zwiększone ryzyko nagłego zgonu sercowego (50) (51). W prezentowanej pracy doktorskiej MS został wyliczony na podstawie czterech definicji wybranych z piśmiennictwa światowego. Najlepszą powtarzalność zauważono w przypadku MS wyliczonego na podstawie definicji zaproponowanej przez Wizner, Zimmer-Satora i wsp. (103) choć ogólnie powtarzalność MS oszacowanego w niniejszej pracy jest słaba. Zauważona w badaniu słaba powtarzalność MS nie musi oznaczać braku klinicznej przydatności MS. MS jest wykładnikiem krótkoterminowej porannej zmienności BP i teoretycznie to właśnie stopień jego „niepowtarzalności” może umożliwiać ocenę ryzyka wystąpienia powikłań w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Zagadnienie to wymaga jednak przeprowadzenia dalszych badań.

W piśmiennictwie polskim dostępne są nieliczne informacje dotyczące zagadnienia porannego wzrostu BP. Większość dużych badań klinicznych zajmujących się porannym BP przeprowadzona została w populacji japońskiej a ich wyniki trudno ekstrapolować na populację polską m.in. ze względu na fakt, że głównym powikłaniem sercowo-naczyniowym

nadciśnienia w populacjach dalekowschodnich jest udar mózgu (89) a w populacjach europejskich ostry incydent wieńcowy (90). Analizy poświęcone oszacowaniu powtarzalności MS przeprowadzone zostały w Japonii (102) (135), w Chinach (137) lub w Grecji (132). Jedynie badanie Wizner i wsp. (119) zostało oparte na bazie danych z Syst-Eur - wieloośrodkowej analizie europejskiej w której brały udział 23 państwa, w tym Polska. Podkreślić należy fakt, że w badaniu Wizner i wsp. uwzględniono tylko wąską grupę osób starszych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym a zatem populację znacząco różną od ocenianej w niniejszej pracy doktorskiej.

Kolejnym, często pomijanym zagadnieniem na które zwrócono uwagę w pracy doktorskiej, jest występowanie około tygodniowej zmienności BP. W tym celu w analizie porównano zapisy uzyskane w tym samym dniu tygodnia oraz porównano pomiary otrzymane w dniu roboczym i w weekend. Wyniki potwierdziły lepszą powtarzalność pomiarów wykonywanych w zbliżonych warunkach.

Prezentowana praca jest pierwszym jak dotąd badaniem, w którym dokonano oceny wpływu WCE na powtarzalność MS. W analizach bez pełnej standaryzacji zauważono wpływ WCE na powtarzalność MS w przypadku każdej z czterech definicji MS, jednak zanikał on po uwzględnieniu wieku, płci, gabinetowego SBP, obecności leczenia hipotensyjnego, palenia, cukrzycy, przebytych incydentów sercowo- naczyniowych, 24_SBPV i dobowej HR. Ponadto zauważono wpływ 24_SBPV na powtarzalność MS wyliczonego wg wszystkich czterech definicji oraz wpływ dobowej HR na powtarzalność MS oszacowanego na podstawie formuły zaprezentowanej w pracy Wizner, Zimmer-Satora i wsp. (103).

9. Wnioski

1. W przedstawionym badaniu powtarzalność podstawowych parametrów uzyskanych w zapisie ABPM tj. dobowego, dziennego i nocnego SBP i DBP jest bardzo dobra. Z kolei powtarzalność gabinetowego SBP i DBP jest gorsza. Wykazano lepszą powtarzalność zapisów ABPM wykonanych w podobnych warunkach z uwzględnieniem cyklu aktywności tygodniowej.
2. Powtarzalność 24_BPV jest słaba, podobnie jak niezadowalająca jest powtarzalność redukcji dziennie- nocnej SBP i DBP.
3. Powtarzalność MS oceniona w całej badanej populacji jest ogólnie słaba. W analizie wariancji wykonanej dla grupy normotensyjnej stwierdzono bardzo dobrą powtarzalność MS w przypadku każdej z czterech definicji. W grupie osób z nadciśnieniem w tej samej analizie statystycznej bardzo dobrą powtarzalnością cechuje się Wizner, Zimmer-Satora MS. Ogólnie w pracy najlepszą powtarzalność zauważono dla Wizner, Zimmer-Satora MS.
4. Zauważona w badaniu słaba powtarzalność MS nie musi od razu oznaczać braku klinicznej przydatności MS. MS jest wykładnikiem krótkoterminowej porannej zmienności BP i teoretycznie to właśnie stopień jego „niepowtarzalności” może korelować z ryzykiem wystąpienia powikłań w przebiegu nadciśnienia.
5. W analizie regresji bez pełnej standaryzacji zauważono wpływ WCE na powtarzalność MS w przypadku każdej z czterech definicji MS, jednak zanikał on po uwzględnieniu wieku, płci, gabinetowego SBP, obecności leczenia hipotensyjnego, palenia, cukrzycy, przebytych incydentów sercowo- naczyniowych, 24_SBPV i dobowej HR.
6. W analizie regresji zauważono ponadto wpływ 24_SBPV na powtarzalność MS wyliczonego wg wszystkich czterech definicji oraz wpływ dobowej HR na powtarzalność Wizner, Zimmer-Satora MS.

10. Streszczenie

Dobowe ciśnienie tętnicze krwi (BP) podlega fluktuacjom- najwyższe wartości obserwuje w godzinach porannych co jest określane angielską nazwą *morning surge* (MS). W licznych badaniach wykazano, że wielkość porannego wzrostu BP koreluje dodatnio ze stopniem uszkodzenia narządów oraz wpływa na ryzyko sercowo- naczyniowe i naczyniowo-mózgowe.

W piśmiennictwie polskim dostępne są nieliczne informacje dotyczące zagadnienia porannego wzrostu BP.

Celem głównym badania była ocena powtarzalności MS oszacowanego na podstawie wybranych definicji w stosunku do powtarzalności innych parametrów uzyskanych na podstawie 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia (ABPM). Celami dodatkowymi były ocena powtarzalności zjawiska MS w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym oraz w grupie osób zdrowych, a także określenie czy obecność zjawiska białego fartucha (WCE) wpływa na powtarzalność MS. W badaniu oceniono ponadto wpływ dobowej zmienności ciśnienia skurczowego (24_SBPV), gabinetowego ciśnienia tętniczego skurczowego (gabinetowe SBP) i dobowej akcji serca (dobowa HR) na powtarzalność MS.

Badaną populację stanowili pacjenci Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, a także zdrowi ochotnicy (55 osób ze zdiagnozowanym i leczonym farmakologicznie pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i 37 osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi).

Badanie było badaniem prospektywnym, u każdego uczestnika wykonano pomiary antropometryczne i zarejestrowano BP metodą konwencjonalną i 3-krotnie przy użyciu ABPM. Badanie ABPM wykonywano wg schematu: I pomiar w dniu roboczym, II pomiar po upływie 14 ± 7 dni, w tym samym dniu tygodnia, III pomiar w dniu wolnym od pracy tj z soboty na niedzielę, po około 3 tygodniach od I pomiaru.

W pracy wykorzystano 4 definicje MS zaczerpnięte z piśmiennictwa światowego:

1. *sleep-through* MS: różnica między średnią wartością skurczowego BP (SBP) z 2 godzin po obudzeniu i średnią z 3 pomiarów w nocy obejmujących wartość najniższego SBP (najniższe SBP w nocy $\pm$ 1 sąsiadujący pomiar).
2. *Preawake* MS różnica między średnią wartością SBP z 2 godzin po przebudzeniu i średnią wartością SBP z 2 godzin przed przebudzeniem.
3. *Bilo* MS różnica między najwyższym SBP w 1 godzinie po obudzeniu i najniższym SBP w 1 godzinie poprzedzającej pobudkę.
4. *Wizner, Zimmer-Satora* MS: różnica między maksymalnym SBP w ciągu 2 godzin po przebudzeniu i najniższym SBP w 1 godzinie przed obudzeniem.

W ocenie uwzględniono także procent nocnego spadku SBP i rozkurczowego BP (DBP).

WCE oceniono na podstawie pierwszego pomiaru SBP uzyskanego z każdego 24-godzinnego zapisu monitorowania ciśnienia.

W badaniu wzięły udział 92 osoby w tym 55 (59,8%) ze zdiagnozowanym i leczonym farmakologicznie pierwotnym nadciśnieniem tętniczym oraz 37- osobowa grupa z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi (40,2%). Średnia wieku uczestników wynosiła $50,6 \pm 17,2$; większość badanych stanowiły kobiety (57,6% kobiet vs 42,4% mężczyzn).

Osoby z nadciśnieniem były istotnie starsze, ze znamienne wyższym odsetkiem osób > 60 r.ż. Nie stwierdzono innych istotnych statystycznie różnic między grupami.

W przedstawionym badaniu powtarzalność podstawowych parametrów uzyskanych w zapisie ABPM tj. dobowego, dziennego i nocnego SBP i DBP jest bardzo dobra. Z kolei powtarzalność gabinetowego SBP i DBP jest gorsza. Wykazano lepszą powtarzalność zapisów ABPM wykonanych w podobnych warunkach z uwzględnieniem cyklu aktywności tygodniowej. Powtarzalność 24_SBPV i dobowej zmienności DBP (24_DBPV) jest słaba podobnie jak niezadowalająca jest powtarzalność redukcji dzieńno- nocnej SBP i DBP.

Powtarzalność MS oceniona w całej badanej populacji jest ogólnie słaba. W analizie wariancji wykonanej dla grupy normotensyjnej stwierdzono bardzo dobrą powtarzalność MS w przypadku każdej z czterech definicji. W grupie osób z nadciśnieniem w tej samej analizie statystycznej bardzo dobrą powtarzalnością cechuje się Wizner, Zimmer-Satora MS. Ogólnie w pracy najlepszą powtarzalność zauważono dla Wizner, Zimmer-Satora MS.

W analizie regresji zauważono wpływ WCE na powtarzalność MS w przypadku każdej z czterech definicji MS, jednak wpływ ten zanikał po dokonaniu pełnej standaryzacji względem wieku, płci, gabietowego SBP, obecności leczenia hipotensyjnego, palenia, cukrzycy, przebytych incydentów sercowo- naczyniowych, 24_SBPV i dobowej HR.

Ponadto w analizie regresji po dokonaniu pełnej standaryzacji utrzymywał się wpływ 24_SBPV na powtarzalność MS. Wpływ ten zaobserwowano w przypadku wszystkich czterech definicji MS. Również dobowe HR miało wpływ na powtarzalność MS ale dotyczyło to tylko Wizner, Zimmer-Satora MS.

Podsumowując, ogólna powtarzalność oszacowanego MS jest słaba, najlepszą powtarzalnością cechuje się Wizner, Zimmer-Satora MS. MS jest wykładnikiem krótkoterminowej porannej zmienności BP i prawdopodobnie to właśnie stopień jego „niepowtarzalności” może umożliwiać ocenę ryzyka wystąpienia powikłań w przebiegu nadciśnienia. Zagadnienie to wymaga jednak przeprowadzenia dalszych badań.

11. Summary

24-hour blood pressure (BP) is subject to fluctuation - the highest values are observed in the morning hours, which fact is referred to as the morning surge (MS). A lot of research studies show that the level of the morning BP increase correlates positively with the degree of organs failure, and it also raises cardiovascular and cerebrovascular risk.

In Polish literature there is not much information on the morning surge of BP.

The main goal of the research was to assess the reproducibility of MS estimated on the basis of some chosen definitions in relation to the reproducibility of some other parameters obtained from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). The additional goals were the assessment of MS reproducibility in a group of people with blood hypertension and in a group of healthy people as well as the assessment whether the presence of the white coat effect (WCE) affects the MS reproducibility. The study also assessed the influence of 24-hour systolic blood pressure variability (24_SBPV), office systolic blood pressure (office SBP) and 24-hour heart rate (24-hour HR) on MS reproducibility.

The studied population consisted of the Krakow University Hospital patients as well as of healthy volunteers (55 people with diagnosed and pharmacologically treated primary hypertension and 37 people with normal blood pressure). As a part of a prospective study, each subject had their anthropometric measurement taken and BP registered by conventional method and thrice with ABPM. ABPM measurement was taken according to the scheme: 1st measurement on a working day, 2nd measurement after 14±7 days on the same weekday, 3rd measurement on a holiday Saturday/Sunday within about 3 weeks after the 1st measurement.

The study referred to four definitions of MS taken from the world literature:

1. Sleep-through MS: the difference between the mean value of systolic blood pressure (SBP) within 2 hours after awaking and the mean of 3 measurements

during night including the value of the lowest SBP (the lowest SBP during night $\pm$ 1 adjacent measurement.)

2. Preawake MS: the difference between the mean value of SBP within 2 hours after awaking and the mean value of SBP within 2 hours before awaking.
3. Bilo MS: the difference between the highest SBP within 1 hour after awaking and the lowest SBP within 1 hour before awaking.
4. Wizner, Zimmer-Satora MS: the difference between the maximum SBP within 2 hours after awaking and the lowest SBP within 1 hour before awaking.

The assessment also covered the percentage of the nocturnal fall of SBP and DBP.

WCE was assessed on the basis of the first SBP measurement obtained from every 24-hour BP monitoring record.

92 people participated in the study, in this number 55 subjects (59,8%) with diagnosed and pharmacologically treated primary hypertension and 37 with normal blood pressure (40,2%).

The average age of the subjects was $50,6 \pm 17,2$. The majority of the subjects were women (57,6% women vs 42,4% men).

The group with hypertension was significantly older with a considerably higher proportion of people > 60 years old. No other significant differences between the two groups were reported.

In this study, the reproducibility of basic parameters obtained from ABPM record, i. e. 24-hour, diurnal and nocturnal SBP and DBP, was very high. On the other hand, the reproducibility of SBP and DBP taken in a doctor's office was lower. A better reproducibility of ABPM measurements obtained in similar conditions taking into account the weekly activity cycle was shown. The reproducibility of 24_SBPV and 24-hour DBP variability (24_DBPV) is poor, likewise the reproducibility of the day-night reduction of SBP and DBP.

The reproducibility of MS assessed in the whole examined population is generally low. In variance analysis in the normotensive group, a very good reproducibility of MS was observed for each of the four definitions. In the same statistical analysis in the group with hypertension, Wizner, Zimmer-Satora MS had a very good reproducibility. Generally in the whole study, the best reproducibility was observed for Wizner, Zimmer-Satora MS.

In the regression analysis, the influence of WCE on MS reproducibility was observed in the case of each out of four MS definitions. However, this influence dwindled after applying full standardisation for age, sex, office SBP, antihypertensive treatment presence, smoking, diabetes, past cardiovascular incidences, 24_SBPV and 24-hour HR.

Additionally, in regression analysis, after applying full standardisation, the influence of 24_SBPV on MS reproducibility remained. This influence was observed in the case of all four MS definitions. 24-hour HR had influence on MS reproducibility, too but it only concerned Wizner, Zimmer-Satora MS.

On the whole, the general reproducibility of the estimated MS is poor. The best reproducibility is associated with Wizner, Zimmer-Satora MS. MS is a exponent of short-term BP variance in the morning, and probably it is this degree of 'non-reproducibility' that may help assess the risk of complications in hypertension. However, this issue requires further research.

12. Ograniczenia metodologiczne

Obliczanie MS na podstawie definicji w której znajduje się pojedynczy pomiar BP (definicje Bilo MS i Wizner, Zimmer-Satora MS) może być obarczone błędem np. technicznym, nawet gdy w analizie uwzględnia się średnią najniższy pomiar ± 1 pomiar (*sleep-through* MS).

Definicja *sleep-through* MS, pomimo wspomnianego ograniczenia, jest najczęściej wykorzystywaną definicją w piśmiennictwie światowym. Warto wspomnieć, że Izrael i wsp. (53), aby uniknąć oceny na podstawie pojedynczego (najniższego) nocnego BP, zaproponowali zmodyfikowaną wersję *sleep-through* MS, uwzględniającą najniższą średnią z 3ch pomiarów w nocy.

Po drugie, w badaniu nie monitorowano aktywności fizycznej za pomocą aktygraflu. Podział na dzień i noc został dokonany na podstawie dzienniczka pacjenta zatem teoretycznie w niektórych przypadkach istnieje możliwość błędnego rozdzielenia danych.

13. Spis tabel

Tabela 1. Wybrane definicje <i>morning surge</i>	36
Tabela 2. Charakterystyka badanych, z podziałem na grupy	48
Tabela 3. Porównanie średnich wartości ciśnienia tętniczego uzyskanych podczas trzech osobnych pomiarów – całość (n=92)- ANOVA.....	83
Tabela 4. Porównanie średnich wartości porannego wzrostu ciśnienia tętniczego skurczowego uzyskanych z trzech osobnych pomiarów – całość (n=92).....	85
Tabela 5. Powtarzalność parametrów ABPM – całość (n=92).....	87
Tabela 6. Powtarzalność <i>morning surge</i> i zmienności BP – całość (n=92).....	89
Tabela 7. Porównanie średnich wartości ciśnienia tętniczego uzyskanych podczas trzech osobnych pomiarów – pacjenci nieleczeni z powodu nadciśnienia (n=37).....	91
Tabela 8. Porównanie średnich wartości porannego wzrostu ciśnienia tętniczego skurczowego uzyskanych z trzech osobnych pomiarów – pacjenci nieleczeni z powodu nadciśnienia (n=37).	93
Tabela 9. Powtarzalność parametrów ABPM – pacjenci nieleczeni z powodu nadciśnienia (n=37).	95
Tabela 10. Powtarzalność <i>morning surge</i> i zmienności BP – pacjenci nieleczeni z powodu nadciśnienia (n=37).	97
Tabela 11. Porównanie średnich wartości ciśnienia tętniczego uzyskanych podczas trzech osobnych pomiarów – chorzy leczeni z powodu nadciśnienia (n=55).....	99
Tabela 12. Porównanie średnich wartości porannego wzrostu ciśnienia tętniczego skurczowego uzyskanych z trzech osobnych pomiarów – chorzy leczeni z powodu nadciśnienia (n=55).	101
Tabela 13. Powtarzalność parametrów ABPM – chorzy leczeni z powodu nadciśnienia (n=55).	103
Tabela 14. Powtarzalność <i>morning surge</i> i zmienności BP – chorzy leczeni z powodu nadciśnienia (n=55).	105
Tabela 15. Analiza regresji dla <i>sleep-through</i> MS.....	109
Tabela 16. Analiza regresji dla <i>preawake</i> MS	112
Tabela 17. Analiza regresji dla Wizner, Zimmer-Satora MS	116
Tabela 18. Analiza regresji dla Bilo MS	119

14. Spis rycin

Rycina 1. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność gabinetowego SBP w I i II ABPM.....	49
Rycina 2 Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność gabinetowego SBP w I i III ABPM.....	50
Rycina 3. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność gabinetowego DBP w I i II ABPM.....	50
Rycina 4. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność gabinetowego DBP w I i III ABPM.....	51
Rycina 5. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność średniego dobowego SBP w I i II ABPM.	52
Rycina 6. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność średniego dobowego SBP w I i III ABPM.	52

Rycina 7. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność średniego dobowego DBP w I i II ABPM.	53
Rycina 8. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność średniego dobowego DBP w I i III ABPM.	53
Rycina 9. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność średniego dziennego SBP w I i II ABPM.	54
Rycina 10. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność średniego dziennego SBP w I i III ABPM.	55
Rycina 11. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność średniego dziennego DBP w I i II ABPM.	55
Rycina 12. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność średniego dziennego DBP w I i III ABPM.	56
Rycina 13. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność średniego nocnego SBP w I i II ABPM.	57
Rycina 14. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność średniego nocnego SBP w I i III ABPM.	57
Rycina 15. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność średniego nocnego DBP w I i II ABPM.	58
Rycina 16. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność średniego nocnego DBP w I i III ABPM.	58
Rycina 17. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność redukcji dziennie- nocnej SBP w I i II ABPM.	59
Rycina 18. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność redukcji dziennie- nocnej SBP w I i III ABPM.	60
Rycina 19. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność redukcji dziennie- nocnej DBP w I i II ABPM.	60
Rycina 20. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność redukcji dziennie- nocnej DBP w I i III ABPM.	61
Rycina 21. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność <i>sleep- through</i> MS w I i II ABPM.	62
Rycina 22. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność <i>sleep- through</i> MS w I i III ABPM.	62
Rycina 23. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność <i>preawake</i> MS w I i II ABPM.	63
Rycina 24. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność <i>preawake</i> MS w I i III ABPM.	63
Rycina 25. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność BiloMS w I i II ABPM.	64
Rycina 26. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność Bilo MS w I i III ABPM.	64
Rycina 27. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność Wizner, Zimmer-Satora MS w I i II ABPM.	65
Rycina 28. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność Wizner, Zimmer-Satora MS w I i III ABPM.	65
Rycina 29. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność zmienności dobowego SBP w I i II ABPM.	66
Rycina 30. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność zmienności dobowego SBP w I i III ABPM.	67
Rycina 31. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność zmienności dobowego DBP w I i II ABPM.	67
Rycina 32. Wykres Blanda-Altmana oceniający powtarzalność zmienności dobowego DBP w I i III ABPM.	68

Rycina 33. Rozkład typu <i>mountain plot</i> oceniający powtarzalność gabinetowego SBP (ABPM II i III vs I).....	70
Rycina 34. Rozkład typu <i>mountain plot</i> oceniający powtarzalność gabinetowego DBP (ABPM II i III vs I).....	70
Rycina 35. Rozkład typu <i>mountain plot</i> oceniający powtarzalność średniego dobowego SBP (ABPM II i III vs I).....	71
Rycina 36. Rozkład typu <i>mountain plot</i> oceniający powtarzalność średniego dobowego DBP (ABPM II i III vs I).....	72
Rycina 37. Rozkład typu <i>mountain plot</i> oceniający powtarzalność średniego dziennego SBP (ABPM II i III vs I).....	73
Rycina 38. Rozkład typu <i>mountain plot</i> oceniający powtarzalność średniego dziennego DBP (ABPM II i III vs I).....	73
Rycina 39. Rozkład typu <i>mountain plot</i> oceniający powtarzalność średniego nocnego SBP (ABPM II i III vs I).....	74
Rycina 40. Rozkład typumountain plot oceniający powtarzalność średniego nocnego DBP (ABPM II i III vs I).....	75
Rycina 41. Rozkład typu <i>mountain plot</i> oceniający powtarzalność redukcji dziennie- nocnej SBP (ABPM II i III vs I).....	76
Rycina 42. Rozkład typu <i>mountain plot</i> oceniający powtarzalność redukcji dziennie- nocnej DBP (ABPM II i III vs I).....	76
Rycina 43. Rozkład typu <i>mountain plot</i> oceniający powtarzalność <i>sleep- through</i> MS (ABPM II i III vs I).....	78
Rycina 44. Rozkład typu <i>mountain plot</i> oceniający powtarzalność <i>preawake</i> MS (ABPM II i III vs I).....	78
Rycina 45. Rozkład typu <i>mountain plot</i> oceniający powtarzalność Bilo MS (ABPM II i III vs I).....	79
Rycina 46. Rozkład typu <i>mountain plot</i> oceniający powtarzalność Wizner, Zimmer-Satora MS (ABPM II i III vs I).....	79
Rycina 47. Rozkład typu <i>mountain plot</i> oceniający powtarzalność zmienności dobowego SBP (ABPM II i III vs I).....	80
Rycina 48. Rozkład typu <i>mountain plot</i> oceniający powtarzalność zmienności dobowego DBP (ABPM II i III vs I).....	81

15. Piśmiennictwo

1. **Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G.** Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992;10(5):495-499.
2. **Kaplan NM.** Nadciśnienie tętnicze- aspekty kliniczne (I wydanie polskie) 2006.
3. **Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, Grassi G, Di Rienzo M, Pedotti A, Zanchetti A.** Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983;53:96-104.
4. **Watson RDS, Stallard TJ, Flinn RM, Littler WA.** Factors determining pressure and its variability in hypertensive man. *Hypertension* 1980;2:333-341.
5. **Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ.** Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1. Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2005;45:142-161.
6. **Sundberg S, Kohvakka A, Gordin A.** Rapid reversal of circadian blood pressure rhythm in shift workers. *J Hypertens* 1988;6(5):393-396.
7. **Kristal-Boneh E, Harari G, Green MS, Ribak J.** Body mass index is associated with differential seasonal change in ambulatory blood pressure levels. *Am J Hypertens* 1996;9:1179-1185.
8. **Brennan PJ, Greenberg G, Miall WE, Thompson SG.** Seasonal variation in arterial blood pressure. *BMJ* 1982;285:919-923.
9. **Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Rapicetta C, Reboldi G.** Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *Am J Hypertens* 2007;20(2):154-161.
10. **Kai H, Kudo H, Takayama N, Yasuoka S, Kajimoto H, Imaizumi T.** Large blood pressure variability and hypertensive cardiac remodeling--role of cardiac inflammation. *Circ J* 2009;73(12):2198-2203.
11. **Kim KI, Lee JH, Chang HJ, Cho YS, Youn TJ, Chung WY, Chae IH, Choi DJ, Park KU, Kim CH.** Association between blood pressure variability and inflammatory marker in hypertensive patients. *Circ J* 2008;72:293-298.
12. **Abramson JL, Lewis C, Murrah NV, Anderson GT, Vaccarino V.** Relation of C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha to ambulatory blood pressure variability in healthy adults. *Am J Cardiol* 2006;98:649-652.
13. **Sasaki S, Yoneda Y, Fujita H, Uchida A, Takenaka K, Takesako T, Itoh H, Nakata T, Takeda K, Nakagawa M.** Association of blood pressure variability with induction of atherosclerosis in cholesterol-fed rats. *Am J Hypertens* 1994;7:453-459.
14. **Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G.** Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987;5:93-98.
15. **Palatini P, Penzo M, Racioppa A, Zugno E, Guzzardi G, Anaclerio M, Pessina AC.** Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med* 1992;152:1855-1860.
16. **Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G.** Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993;11:1133-1137.
17. **Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, Valagussa F, Bombelli M, Giannattasio C, Zanchetti A, Mancia G.** Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001;104:1385-1392.

18. **Sander D, Kukla C, Klingelhofer J.** Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: a 3 year follow-up study. *Circulation* 2000;102:1536-1541.
19. **Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, Costa B, Scherz R, Bond G, Zanchetti A.** Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: Baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001;19:1981-1989.
20. **Zakopoulos NA, Tsiygoulis G, Barlas G, Papamichael C, Spengos K, Manios E, Ikonomidis I, Kotsis V, Spiliopoulou I, Vemmos K, Mavrikakis M, Mouloupoulos SD.** Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension* 2005;45:505-512.
21. **Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, Ota M, Nagai K, Araki T, Satoh H, Ito S, Hisamichi S, Imai Y.** Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension* 2000;36(5):901-906.
22. **Pringle E, Phillips C, Thijs L, Davidson C, Staessen JA, de Leeuw PW, Jaaskivi M, Nachev C, Parati G, O'Brien ET, Tuomilehto J, Webster J, Bulpitt CJ, Fagard RH.** Syst-Eur investigators. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. *J Hypertens* 2003;21:2251-2257.
23. **Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, Hashimoto M, Ako J, Iijima K, Sudoh N, Yoshizumi M, Ouchi Y.** Impact of blood pressure variability on cardiovascular events in elderly patients with hypertension. *Hypertens Res* 2005;28:1-7.
24. **Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR.** Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:895-905.
25. **Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Poulter NR, Sever PS, ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators.** Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:469-480.
26. **Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM.** Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:906-915.
27. **Rothwell PM.** Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:938-948.
28. **Cuspidi C, Meani S, Lonati L, Fusi V, Valerio C, Sala C, Magnaghi G, Maisaidi M, Zanchetti A.** Short-term reproducibility of a non-dipping pattern in type 2 diabetic hypertensive patients. *J Hypertens* 2006;24(4):647-653.
29. **Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C.** Lack of association between blood pressure variability and left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11(5):515-522.
30. **Gosse P, Roudaut R, Reynaud P, Jullien E, Dallochio M.** Relationship between left ventricular mass and noninvasive monitoring of blood pressure. *Am J Hypertens* 1989;2(8):631-633.
31. **Kristensen KS, Hoegholm A, Bang LE, Gustavsen PH, Puolsen CB.** No impact of blood pressure variability on microalbuminuria and left ventricular geometry: analysis of daytime variations, diurnal variation and white-coat effect. *Blood Press Monit* 2001;6:125-131.
32. **Arntz HR, Willich SN, Schreiber C, Brüggemann T, Stern R, Schultheiss HP.** Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24,061 consecutive cases. *Eur Heart J* 2000;21(4):315-320.

33. **O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K.** Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988;13:397.
34. **Kuwajima I, Suzuki Y, Shimosawa T, Kanemaru A, Hoshino S, Kuramoto K.** Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1992;123(5):1307-311.
35. **Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Severgnini B, Michev I, Salerno M, Magrini F, Zanchetti A.** Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19(9):1539-1545.
36. **Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM.** Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7(1):23-29.
37. **Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T.** Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992;10(8):875-878.
38. **Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K.** Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996;27(1):130-135.
39. **Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y.** Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183-2189.
40. **Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M.** Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension* 2007;49(6):1235-1241.
41. **Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA.** Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008;51(1):55-61.
42. **Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA.** Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension* 2011;57(1):3-10.
43. **Siennicki-Lantz A, Reinprecht F, Axelsson J, Elmståhl S.** Cerebral perfusion in the elderly with nocturnal blood pressure fall. *Eur J Neurol* 2007;14(7):715-720.
44. **Axelsson J, Reinprecht F, Siennicki-Lantz A, Elmståhl S.** Lower cognitive performance in 81-year-old men with greater nocturnal blood pressure dipping. *Int J Gen Med* 2009;30;1:69-75.
45. **Pierdomenico SD, Bucci A, Costantini F, Lapenna D, Cuccurullo F, Mezzetti A.** Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1627-1634.
46. **Yano Y, Kario K.** Nocturnal blood pressure and cardiovascular disease: a review of recent advances. *Hypertens Res* 2012;35(7):695-701.
47. **Marfella R, Gualdiero P, Siniscalchi M, Carusone C, Verza M, Marzano S, Esposito K, Giugliano D.** Morning blood pressure peak, QT intervals, and sympathetic activity in hypertensive patients. *Hypertension* 2003;41:237-243.
48. **Gosse P, Ansoborlo P, Lemetayer P, Clementy J.** Left ventricular mass is better correlated with arising blood pressure than with office or occasional blood pressure. *Am J Hypertens* 1997;10:505-510.
49. **Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K.** Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. *Circulation* 2003; 107: 1401-1406.

50. **Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T.** Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;21;313(21):1315-1322.
51. **Wroe SJ, Sandercock P, Bamford J, Dennis M, Slattery J, Warlow C.** Diurnal variation in incidence of stroke: Oxfordshire community stroke project. *BMJ* 1992;18;304(6820):155-157.
52. **Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J.** Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999;282:539-546.
53. **Israel S, Israel A, Ben-Dov IZ, Bursztyn M.** The Morning Blood Pressure Surge and All-Cause Mortality in Patients Referred for Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Am J Hypertens* 2011;24(7):796-801.
54. **Khoury AF, Sunderajan P, Kaplan NM.** The early morning rise in blood pressure is related mainly to ambulation. *Am J Hypertens* 1992;5:339-344.
55. **Dodt C, Breckling U, Derad I, Fehm HL, Born J.** Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. *Hypertension* 1997;30:71-76.
56. **Leary AC, Struthers AD, Donnan PT, MacDonald TM, Murphy MB.** The morning surge in blood pressure and heart rate is dependent on levels of physical activity after waking. *J Hypertens* 2002;20:865-870.
57. **Ohisa N, Yoshida K, Kaku M.** The autonomic nervous activity in patients with essential hypertension who showed early morning rise of blood pressure. *Rinsho Byori* 2003;51:414-418 (streszczenie).
58. **Kario K, Matsui Y, Shibasaki S, Eguchi K, Ishikawa J, Hoshide S, Ishikawa S, Kabutoya T, Schwartz JE, Pickering TG, Shimada K.** An alpha-adrenergic blocker titrated by self-measured blood pressure recordings lowered blood pressure and microalbuminuria in patients with morning hypertension: the Japan Morning Surge-1 Study. *J Hypertens* 2008;26(6):1257-1265.
59. **Kario K, Pickering TG, Hoshide S, Eguchi K, Ishikawa J, Morinari M, Hoshide Y, Shimada K.** Morning blood pressure surge and hypertensive cerebrovascular disease: role of the α -adrenergic sympathetic nervous system. *Am J Hypertens*. 2004;17:668-675.
60. **Muller JE, Ludmer P, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G, Klangos I, Stone PH.** Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987;75:131-138.
61. **Kario K, White WB.** Early morning hypertension: what does it contribute to overall cardiovascular risk assessment? *J Am Soc Hypertens* 2008;2:397-402.
62. **Kario K.** Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertension* 2010;56(5):765-773.
63. **Kuwajima I, Mitani K, Miyao M, Suzuki Y, Kuramoto K, Ozawa T.** Cardiac implications of the morning surge in blood pressure in elderly hypertensive patients: relation to arising time. *Am J Hypertens* 1995;8:29-33.
64. **Gosse P, Cipriano C, Bemurat L, Mas D, Lemetayer P, N'Tela G, Clementy J.** Prognostic significance of blood pressure measured on rising. *J Hum Hypertens* 2001;15:413-417.
65. **Gosse P, Lasserre R, Minifie C, Lemetayer P, Clementy J.** Blood pressure surge on rising. *J Hypertens* 2004;22:1113-1118.
66. **Ikeda T, Gomi T, Shibuya Y, Matsuo K, Kosugi T, Oku N, Uetake Y, Kinugasa S, Furutera R.** Morning rise in blood pressure is a predictor of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive patients. *Hypertens Res* 2004;27:939-946.

67. **Yano Y, Hoshide S, Inokuchi T, Kanemaru Y, Shimada K, Kario K.** Association between morning blood pressure surge and cardiovascular remodeling in treated elderly hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2009;22(11):1177-1182.
68. **Oikarinen L, Nieminen MS, Viitasalo M, Toivonen L, Wachtell K, Papademetriou V, Jern S, Dahlöf B, Devereux RB, Okin PM.** Relation of QT interval and QT dispersion to echocardiographic left ventricular hypertrophy and geometric pattern in hypertensive patients. The LIFE Study — The Losartan Intervention for Endpoint Reduction J Hypertens 2001;19:1883-1891.
69. **Uen S, Asghari S, Nickenig G, Mengden T.** Early morning surge and dipping status of blood pressure: are these of predictive value for silent myocardial ischemia? *J Clin Hypertens* 2009;11:351-357.
70. **Kaneda R, Kario K, Hoshide S, Umeda Y, Hoshide Y, Shimada K.** Morning blood pressure hyperreactivity is an independent predictor for hypertensive cardiac hypertrophy in a community-dwelling population. *Am J Hypertens* 2005;18:1528-1533.
71. **Soylu A, Yazici M, Duzenli MA, Tokac M, Ozdemir K, Gok H.** Relation between abnormalities in circadian blood pressure rhythm and target organ damage in normotensives. *Circ J* 2009;73:899-904.
72. **Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Züchner C, Venneklaas U, Schrandt G, Schnieders M, Rangoonwala B, Berger J, Dominiak P, Zidek W, MARPLE Study Group.** Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE Study) *J Hypertens* 2006;24:541-548.
73. **Nakamura S, Kawano Y, Inenaga T, Nakahama H, Horio T, Sasaki O, Okuda N, Takishita S.** Microalbuminuria and cardiovascular events in elderly hypertensive patients without previous cardiovascular complications. *Hypertens Res* 2003;26:603-608.
74. **Kamoi K, Imamura Y, Miyakoshi M, Kobayashi C.** Usefulness of Home Blood Pressure Measurement in the Morning in Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2003;26(8):2473-2475.
75. **Kamoi K, Miyakoshi M, Soda S, Kaneko S, Nakagawa O.** Usefulness of home blood pressure measurement in the morning in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25(12):2218-2223.
76. **Marfella R, Esposito K, Giugliano D.** Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:261–262.
77. **Balbarini A, Buttitta F, Limbruno U, Petronio AS, Baglini R, Strata G, Mariotti R, Ciccone M, Mariani M.** Usefulness of carotid intima-media thickness measurement and peripheral B-mode ultrasound scan in the clinical screening of patients with coronary artery disease. *Angiology* 2000;51(4):269-279.
78. **Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Tracz W, Pieniazek P, Musialek P, Stopa I, Zalewski J, Zmudka K.** Diagnostic value of carotid intima-media thickness in indicating multi-level atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2007;193(2):395-400.
79. **O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr.** Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;7;340(1):14-22.
80. **Marfella R, Siniscalchi M, Portoghese M, Di Filippo C, Ferraraccio F, Schiattarella C, Crescenzi B, Sangiuolo P, Ferraro G, Siciliano S, Cinone F, Mazzarella G, Martis S, Verza M, Coppola L, Rossi F, D'Amico M, Paolisso G.** Morning blood pressure surge as a destabilizing factor of atherosclerotic plaque: role of ubiquitin-proteasome activity. *Hypertension* 2007;49:784-791.

81. **Marfella R, Siniscalchi M, Nappo F, Gualdiero P, Esposito K, Sasso FC, Cacciapuoti F, Di Filippo C, Rossi F, D'Amico M, Giugliano D.** Regression of carotid atherosclerosis by control of morning blood pressure peak in newly diagnosed hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2005;18:308-318.
82. **Rizzoni D, Porteri E, Platto C, Rizzardi N, De Ciuceis C, Boari GE, Muiesan ML, Salvetti M, Zani F, Miclini M, Paiardi S, Castellano M, Rosei EA.** Morning rise of blood pressure and subcutaneous small resistance artery structure. *J Hypertens* 2007;25:1698-1703.
83. **Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, Castellano M, Miclini M, Agabiti-Rosei E.** Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation* 2003;108:2230-2235.
84. **Mathiassen ON, Buus NH, Sihm I, Thybo NK, Mørn B, Schroeder AP, Thygesen K, Aalkjaer C, Lederballe O, Mulvany MJ, Christensen KL.** Small artery structure is an independent predictor of cardiovascular events in essential hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1021-1026.
85. **Amici A, Cicconetti P, Sagrafoli C, Baratta A, Passador P, Pecci T, Tassan G, Verrusio W, Marigliano V, Cacciafesta M.** Exaggerated morning blood pressure surge and cardiovascular events: a 5-year longitudinal study in normotensive and well-controlled hypertensive elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;49:e105-e109.
86. **Dolan E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E.** The morning surge in systolic blood pressure predicts cardiovascular mortality: Dublin Outcome Study. *J Hypertens* 2008;26:S30.
87. **Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y.** Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama Study. *Hypertension* 2006;47:149-154.
88. **Iqbal P, Stevenson L.** Cardiovascular Outcomes in Patients with Normal and Abnormal 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Int J Hypertens* 2010;5:2011.
89. **Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Imano H, Iso H, Okada T, Ohira T, Tanigawa T, Yamagishi K, Nakamura M, Konishi M, Shimamoto T, Iida M, Komachi Y.** Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan, 1964 to 2003: the Akita-Osaka study. *J Am Coll Cardiol* 2008;1;52(1):71-79.
90. **Madsen M, Gudnason V, Pajak A, Palmieri L, Rocha EC, Salomaa V, Sans S, Steinbach K, Vanuzzo D.** EUROCISS Research Group. Population-based register of acute myocardial infarction: manual of operations. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:S3-S22.
91. **Bursztyn M, Mekler J, Ben-Ishay D.** The siesta and ambulatory blood pressure: is waking up the same in the morning and afternoon? *J Hum Hypertens* 1996;10:287-292.
92. **Stergiou GS, Vemmos KN, Pliarchopoulou KM, Synetos AG, Roussias LG, Mountokalakis TD.** Parallel morning and evening surge in stroke onset, blood pressure, and physical activity. *Stroke* 2002;33:1480-1486.
93. **Bursztyn M, Ginsberg G, Hammerman-Rozenberg R, Stessman J.** The siesta in the elderly: risk factor for mortality? *Arch Intern Med* 1999;159:1582-1586.
94. **Bursztyn M, Ginsberg G, Stessman J.** The siesta and mortality in the elderly: effects of rest without sleep and daytime sleep duration. *Sleep* 2002;25:187-191.
95. **Spengos K, Vemmos KN, Tsivgoulis G, Synetos A, Zakopoulos NA, Zis VP, Vassilopoulos D.** Two-peak temporal distribution of stroke onset in Greek patients: a hospital-based study. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:70-77.
96. **Suzuki Y, Kuwajima I, Mitani K, Miyao M, Uno A, Matsushita S, Kuramoto K.** 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;30:841-848 (streszczenie).

97. **Eguchi K, Kario K, Shimada K.** Comparison of Candesartan with Lisinopril on ambulatory blood pressure and morning surge in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2003;92:621-624.
98. **Rosito GA, Gebara OCE, McKenna CA, Solomon HS, Muller JE, Tofler GH.** Effect of sustained-release Verapamil on the morning systemic arterial pressure surge during daily activity in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1997;79:1252-1254.
99. **Pasic J, Shapiro D, Motivala S, Hui KK.** Blood pressure morning surge and hostility. *Am J Hypertens* 1998;11:245-250.
100. **Redon J, Bertolin V, Giner V, Lurbe E.** Assessment of blood pressure early morning rise. *Blood Press Monit* 2001;6(4):207-210.
101. **Bilo G, Glavina F, Kawecka-Jaszcz K, Villani A, Maronati A, Styczkiewicz K, Mancina G, Parati G.** Relationship of morning blood pressure and heart rate surge with daytime blood pressure and heart rate variability. *J Hypertens* 2003;4:S9.
102. **Murakami S, Otsuka K, Kubo Y, Shinagawa M, Yamanaka T, Ohkawa S, Kitaoura Y.** Repeated ambulatory monitoring reveals a monday morning surge in blood pressure in a community-dwelling population. *Am J Hypertens* 2004;17(12, pt 1):1179-1183.
103. **Wizner B, Zimmer-Satora E, Stolarz K, Olszanecka A, Życzkowska J, Gasowski J, Bilo G, Kawecka-Jaszcz K, Grodzicki T.** Characteristics of subjects with and without morning surge of blood pressure according to two definitions. *J Hypertens* 2004;22:S157-S158.
104. **Ayman D, Goldshine AD.** Blood pressure determination by patients with essential hypertension: 1—the difference between clinic and home readings before treatment. *Am J Med Sci* 1940;200:465-474.
105. **Sokolow M, Werdegar D, Kain HK, Hinman AT.** Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation* 1966;34:279-298.
106. **Floras JS, Jones JV, Hassan MO, Osikowska B, Sever PS, Sleight P.** Cuff and ambulatory blood pressure in subjects with essential hypertension. *Lancet* 1981;2:107-109.
107. **Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Blank S, Laragh JH.** Comparison of blood pressure during normal daily activities, sleep and exercise in normal and hypertensive subjects. *JAMA* 1982;247:992-996.
108. **Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Laragh JH.** Ambulatory monitoring in the evaluation of blood pressure in patients with borderline hypertension and the role of the defense reflex. *J Clin Exp Hypertens* 1982;A4(4&5):675-693.
109. **Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH.** How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988;259:225-228.
110. **Høegholm A, Kristensen KS, Madsen NH, Svendsen TL.** White coat hypertension diagnosed by 24-h ambulatory monitoring. Examination of 159 newly diagnosed hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1992;5(2):64-70.
111. **Owens P, Atkins N, O'Brien E.** Diagnosis of white coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 1999;34(2):267-272.
112. **Staessen JA, O'Brien ET, Atkins N, Amery AK.** Short report: ambulatory blood pressure in normotensive compared with hypertensive subjects. The Ad-Hoc Working Group. *J Hypertens* 1993;11(11):1289-1297.
113. **Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Zampi I, Porcellati C.** Variability between current definitions of 'normal' ambulatory blood pressure. Implications in the assessment of white coat hypertension. *Hypertension* 1992;20(4):555-562.
114. **Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Gattobigio R, Sacchi N, Porcellati C.** White coat hypertension and white coat effect. Similarities and differences. *Am J Hypertens* 1995;8(8):790-798.

115. **Myers MG.** Pseudoresistant hypertension attributed to white-coat effect. *Hypertension* 2012;59(3):532-533.
116. **Pickering TG.** White coat hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5(2):192-198.
117. **Bland JM, Altman DG.** Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 1999;8(2):135-160.
118. **Krouwer JS, Monti KL.** A simple, graphical method to evaluate laboratory assays. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1995;33:525-527.
119. **Wizner B, Dechering DG, Thijs L, Atkins N, Fagard R, O'Brien E, de Leeuw PW, Parati G, Palatini P, Clement D, Grodzicki T, Kario K, Staessen JA.** Short-term and long-term repeatability of the morning blood pressure in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008;26(7):1328-1335.
120. **Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Richart T, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K.** Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations International Database on Ambulatory Blood Pressure In Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators *J Hypertens* 2010;28(10):2036-45.
121. **Asmar RG, Brunel PC, Pannier BM, Lacolley PJ, Safar ME.** Arterial distensibility and ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1988;61:1066-1070.
122. **Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM.** Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998;31(2):712-718.
123. **Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A, Reboldi G.** Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801.
124. **Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K.** Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001; 38:852-857. .
125. **Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, Zanchetti A.** Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens* 1995; 13:1377-1390.
126. **Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E.** Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005;46(1):156-161.
127. **Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G.** Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111(14):1777-1783.
128. **Enstrom I, Pennert K.** Does it matter whether ambulatory blood pressure is recorded during a workday or a non-work day? *J Hypertens* 1996;14:565-569.
129. **Fotherby MD, Potter JF.** Reproducibility of ambulatory and clinic blood pressure measurements in elderly hypertensive subjects. *J Hypertens* 1993;11(5):573-579.
130. **Mansoor GA, McCabe EJ, White WB.** Long-term reproducibility of ambulatory blood pressure. *J Hypertens* 1994;12(6):703-708.

131. **Emelianov D, Thijs L, Staessen JA, Celis H, Clement D, Davidson C, Gasowski J, Gil-Extremera B, Fogari R, Jääskivi M, Lehtonen A, Nedogoda S, O'Brien E, Palatini P, Parati G, Salvetti A, Vanhanen H, Webster J, Fagard R.** Conventional and ambulatory measurements of blood pressure in old patients with isolated systolic hypertension: baseline observations in the Syst-Eur trial. *Blood Press Monit* 1998;3(3):173-180.
132. **Stergiou GS, Baibas NM, Gantzarou AP, Skeva II, Kalkana CB, Roussias LG, Mountokalakis TD.** Reproducibility of home, ambulatory, and clinic blood pressure: implications for the design of trials for the assessment of antihypertensive drug efficacy. *Am J Hypertens* 2002;15(2 Pt 1):101-104.
133. **Trazzi S, Mutti E, Frattola A, Imholz B, Parati G, Mancia G.** Reproducibility of non-invasive and intra-arterial blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive drugs. *J Hypertens* 1991;9(2):115-119.
134. **Palatini P, Mormino P, Canali C, Santonastaso M, De Venuto G, Zanata G, Pessina AC.** Factors affecting ambulatory blood pressure reproducibility. Results of the HARVEST Trial. Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study. *Hypertension* 1994;23(2):211-216.
135. **Eguchi K, Hoshida S, Hoshida Y, Ishikawa S, Shimada K, Kario K.** Reproducibility of ambulatory blood pressure in treated and untreated hypertensive patients. *J Hypertens* 2010;28:918-924.
136. **Stergiou GS, Mastorantonakis SE, Roussias LG.** Morning blood pressure surge: the reliability of different definitions. *Hypertens Res* 2008;31(8):1589-1594.
137. **Wang MY, Huang CJ, Chang NC, Tsai PS.** Reproducibility of morning blood pressure surge and its relation to blood pressure reactivity. *Clin Exp Hypertens* 2007;29(6):357-368.
138. **Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, Inoue R, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y.** Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama Study. *Hypertension* 2008;52:1045-1050.
139. **Agarwal R, Light RP, Bills JE, Hummel L.** Nocturia, nocturnal activity, and nondipping. *Hypertension* 2009;54:646-651.
140. **Manning G, Rushton L, Donnelly R, Millar-Craig MW.** Variability of diurnal changes in ambulatory blood pressure and nocturnal dipping status in untreated hypertensive and normotensive subjects. *Am J Hypertens* 2000;13(9):1035-1038.
141. **Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Reboldi G.** Ambulatory blood pressure and cardiovascular outcome in relation to perceived sleep deprivation. *Hypertension* 2007;49:777-783.
142. **Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, Mancia G.** Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. *J Hypertens* 1998;16(6):733-738.
143. **Mochizuki Y, Okutani M, Donfeng Y, Iwasaki H, Takusagawa M, Kohno I, Mochizuki S, Umetani K, Ishii H, Ijiri H, Komori S, Tamura K.** Limited reproducibility of circadian variation in blood pressure dippers and nondippers. *Am J Hypertens* 1998;11:403-409.
144. **Hernández-del Rey R, Martín-Baranera M, Sobrino J, Gorostidi M, Vinyoles E, Sierra C, Segura J, Coca A, Ruilope LM.** Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Reproducibility of the circadian blood pressure pattern in 24-h vs 48-h recordings: the Spanish ABPM Registry. *J Hypertens* 2007;25(12):2406-2412.
145. **Chaves H, Menezes Campello de Souza F, Krieger EM.** The reproducibility of dipping status: beyond the cutoff points. *Blood Press Monit* 2005;10:201-205.

146. **McGowan NJ, Gough K, Padfield PL.** Nocturnal dipping is reproducible in the long term. *Blood Press Monit* 2009;14(5):185-189.
147. **Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, Lonati L, Magrini F, Zanchetti A.** Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens* 2004;22:273-280.
148. **Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Sala C, Fusi V, Masaidi M, Zanchetti A, Mancia G.** Reproducibility of dipping/nondipping pattern in untreated essential hypertensive patients: impact of sex and age. *Blood Press Monit* 2007;12(2):101-106.
149. **Rahman M, Griffin V, Heyka R, Hoit B.** Diurnal variation of blood pressure; reproducibility and association with left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Blood Press Monit* 2005;10(1):25-32.
150. **Stenehjem AE, Os I.** Reproducibility of blood pressure variability, white-coat effect and dipping pattern in untreated, uncomplicated and newly diagnosed essential hypertension. *Blood Press* 2004;13(4):214-224.