

Važnost indeksa omjera prosječne promjene arterijskoga tlaka i njegove standardne devijacije pri liječenju hipertenzije

The Importance of the Smoothness Index in Managing Hypertension

 Rok Accetto*

Združenje za hipertenziju,
Slovensko zdravniško
društvo, Ljubljana, Slovenija

Slovenian Hypertension
Society, Slovenian Medical
Association, Ljubljana,
Slovenia

RECEIVED:
June 28, 2019

UPDATED:
July 12, 2019

ACCEPTED:
July 28, 2019



SAŽETAK: Prosječni arterijski tlak (AT) mjereno u liječničkoj ordinaciji zlatni je standard za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije. Međutim, AT se tijekom dana mijenja pa izmjerena vrijednost ne odražava uvijek stvarni tlak. Stoga je također važno mjeriti i varijabilnost AT-a, koja je povezana s većom učestalošću kardiovaskularnih događaja, smrti i oštećenja ciljnih organa. Liječenje mora biti usmjereno ne samo na smanjenje 24-satnog prosječnog AT-a nego i na normalizaciju varijabilnosti AT-a tijekom dana i noći. Utvrđeno je da smanjenje prosječnog AT-a uzrokuje proporcionalno smanjenje njegove varijabilnosti, pa zbog toga za kontrolu hipertenzije može biti korisna primjena dugodjelujućih lijekova. Metoda 24-satnoga kontinuiranoga mjerenja arterijskoga tlaka nudi nekoliko prednosti, poput pružanja informacija o maksimalnom učinku i trajanju učinka lijekova protiv hipertenzije, kao i omogućivanja izračuna indeksa omjera prosječne promjene AT-a i njegove standardne devijacije. Metaanaliza ispitivanja pokazala je da između antihipertenziva postoje različiti učinci i indeksi omjera promjene AT-a i njegove standardne devijacije. Indeks omjera prosječne promjene AT-a i njegove standardne devijacije bio je viši za kombinirane lijekove i lijekove u većim dozama. Za lijekove s višim indeksom omjera prosječne promjene AT-a i njegove standardne devijacije dokazano je da su superiorni u pružanju kardiovaskularne zaštite i u prevenciji oštećenja ciljnih organa.

SUMMARY: Average clinic blood pressure (BP) is the gold standard for the diagnosis and treatment of hypertension. However, BP fluctuates throughout the day and the measurement does not always reflect the actual BP. Therefore it is also important to measure BP variability, which has been associated with an increased frequency of cardiovascular events, death, and target organ damage. Treatment has to be directed not only towards reducing the 24-hour BP average but also towards normalizing the variability of BP during the day and at night. It has been found that reduction in average BP leads to a proportional reduction in its variability, which is why the use of long-acting medications may be beneficial in controlling hypertension. A 24-hour BP reading offers several advantages, such as providing information on the maximum effect and duration of effect of hypertension medication and enabling calculation of the smoothness index. A meta-analysis of studies demonstrated different effects and smoothness indices among hypertension medications. The smoothness index was higher for combined medications and medications at higher doses. Medications with a higher smoothness index have been shown to be superior in providing cardiovascular protection and preventing target organ damage.

KLJUČNE RIJEČI: varijabilnost arterijskoga tlaka, 24-satno kontinuirano mjerenje arterijskoga tlaka, indeks omjera prosječne promjene arterijskoga tlaka i njegove standardne devijacije, kardiovaskularna zaštita.

KEYWORDS: blood pressure variability, 24-hour blood pressure measurement, smoothness index, cardiovascular protection.

CITATION: *Cardiol Croat.* 2019;14(7-8):194-7. | <https://doi.org/10.15836/ccar2019.194>

***ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:** Rok Accetto, Ob pristanu 5, SLO-1000 Ljubljana, Slovenia. / Phone: +386-31-684-799 / E-mail: rok@accetto.eu

ORCID: Rok Accetto, <https://orcid.org/0000-0001-9417-7904>

TO CITE THIS ARTICLE: Accetto R. The Importance of the Smoothness Index in Managing Hypertension. *Cardiol Croat.* 2019;14(7-8):194-7. | <https://doi.org/10.15836/ccar2019.194>

TO LINK TO THIS ARTICLE: <https://doi.org/10.15836/ccar2019.194>

Konvencionalno mjerenje vrijednosti arterijskoga tlaka (AT) u ambulanti još se uvijek primjenjuje kao zlatni standard za probir, dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije. Međutim, AT nije statična vrijednost, nego se mijenja iz otkucaja u otkucaj, ovisi o cir-

Conventional blood pressure (BP) measurement in an outpatient clinic is still used as the gold standard for screening, diagnosing, and treating hypertension. However, BP is not static and changes from heartbeat to heartbeat, depends on the circadian rhythm,

kardijalnom ritmu, a na njega utječu i razna stanja, uključujući poremećaje disanja tijekom noći. Pojedinačno očitavanje AT-a stoga nije dovoljno za adekvatnu procjenu rizika od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta povezanih s visokim vrijednostima AT-a. Također je važno mjeriti varijabilnost AT-a. Ona je, uključujući veću cirkadijalnu varijaciju AT-a, povezana je s većom učestalošću kardiovaskularnih događaja, smrti i oštećenja ciljnih organa. Dok su hipertenzija uzrokovana takozvanim učinkom bijele kute i obrnuti fenomen maskirane hipertenzije dobro poznati, kratkoročna varijabilnost AT-a, uključujući noćnu hipertenziju, jutarnji nagli porast AT-a i jutarnja hipertenzija dobile su manje pozornosti.¹

Budući da je oštećenje ciljnih organa pri hipertenziji znatno povezano i s 24-satnim prosjekom AT-a i s njegovom varijabilnošću, liječenje mora biti usmjereno ne samo na smanjenje vrijednosti 24-satnoga prosječnog AT-a nego i na normalizaciju njegove varijabilnosti tijekom dana i noći. Zbog toga se djelotvornost lijekova protiv hipertenzije sve više procjenjuje na temelju 24-satnoga kontinuiranog mjerenja arterijskoga tlaka (KMAT).

Nedavna ispitivanja u bolesnika s hipertenzijom pokazala su da su procjena i kvantifikacija varijabilnosti AT-a važni prognostički pokazatelji.^{2,3} Veća varijabilnost AT-a neovisno je povezana s povećanjem rizika od oštećenja ciljnih organa te kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.^{4,5} Najnovije europske smjernice za liječenje arterijske hipertenzije predlažu da se više pozornosti posveti dosljednosti kontrole AT-a. Osim odgovarajućega smanjenja prosječne vrijednosti AT-a, i kontrola njegove varijabilnosti pridonosi optimalnoj kardiovaskularnoj zaštiti u bolesnika s hipertenzijom.⁶ Varijabilnost AT-a procjenjuje se i računa na temelju 24-satnog KMAT-a.

Očitavanja AT-a tijekom samopraćenja te mjerenja u ambulanti provodena u duljim intervalima rabe se za procjenu dugoročne varijabilnosti AT-a.⁷ Neka su istraživanja pokazala da je varijabilnost AT-a u izravnoj korelaciji s AT-om te da je, posljedično tomu, općenito veća u hipertenzivnih nego u normotenzivnih osoba. Također je utvrđeno da smanjenje prosječnog AT-a dovodi do proporcionalnog smanjenja njegove varijabilnosti, pa zbog toga u njegovoj kontroli može biti korisna primjena dugodjelujućih lijekova.^{8,9}

Metoda 24-satnog KMAT-a donosi nekoliko prednosti, kao što su informacije o maksimalnom učinku i trajanju učinka lijekova protiv hipertenzije i mogućnost izračuna indeksa omjera promjene AT-a i njegove standardne devijacije.

Učinak antihipertenzivnog lijeka mjeri se tako da se izračuna omjer između smanjenja AT-a neposredno prije sljedeće doze (najniža vrijednost) i AT-a kad je učinak lijeka najjači, što je obično između 2 i 8 sati nakon uzimanja lijeka (vršna vrijednost). Međutim, omjer najniže i vršne vrijednosti ne smatra se optimalnim pokazateljem jer postoje brojni čimbenici koji mogu utjecati na rezultat, poput nepravilne distribucije izmjerenih vrijednosti AT-a, visoke raspršenosti rezultata, značajno visokih ili niskih vrijednosti AT-a ili ograničene reproducibilnosti. Omjer najniže i vršne vrijednosti uzima u obzir dva kratka segmenta 24-satnog profila AT-a. Zbog toga je vrlo vjerojatno da može odražavati spontane fluktuacije AT-a, a ne stvarni učinak liječenja. To se u velikoj mjeri može izbjeći primjenom indeksa omjera prosječne promjene AT-a i njegove standardne devijacije (slika 1). Taj indeks u obzir uzima standardne devijacije (odstupanja) prosječnog AT-a svaki sat vremena i prosječni 24-satni AT. Viši indeks označuje stabilniji antihipertenzivni učinak.

and is influenced by various conditions including nocturnal breathing disorders. A single BP reading is thus not sufficient to adequately assess the risk of cardiovascular morbidity and mortality related to high BP. It is also important to measure BP variability. Blood pressure variability, including greater circadian variation in BP, has been associated with an increased frequency of cardiovascular events, death, and target organ damage. While so-called white coat hypertension and the opposite phenomenon of masked hypertension are widely known, short-term BP variability, including nocturnal hypertension, morning BP surge, and morning hypertension, have been given less attention.¹

Since target organ damage in hypertension is significantly related to both 24-hour average BP and the variability of blood BP, treatment has to be directed not only towards reducing the 24-hour average BP but also towards normalizing the variability of BP during the day and at night. Therefore, assessing the efficacy of hypertension medications has been increasingly based on ambulatory blood pressure monitoring.

Recent studies in hypertensive patients have shown that assessment and quantification of BP variability are important prognostic indicators.^{2,3} A greater variability in BP is independently associated to an increase in risk of target organ damage and cardiovascular morbidity and mortality.^{4,5} The latest European guidelines for the management of arterial hypertension propose that more attention should be directed towards the consistency of BP control. In addition to an adequate average BP reduction, control of BP variability contributes to optimal cardiovascular protection in patients with hypertension.⁶ Blood pressure variability is assessed and calculated based on a 24-hour blood pressure reading.

Blood pressure self-monitoring readings and outpatient measurements performed at longer intervals are used for assessing long-term BP variability.⁷ Some studies have shown that BP variability directly correlates with BP and that it is, consequently, generally greater in hypertensive than in normotensive persons. It has also been found that reduction in the average BP leads to a proportional reduction in its variability, which is why the use of long-acting medications may be of benefit in controlling it.^{8,9}

Ambulatory blood pressure monitoring offers several advantages, such as providing information on the maximum effect and duration of effect of hypertension medication and enabling calculation of the smoothness index.

The effect of a hypertension medication is measured by calculating the ratio between the BP reduction immediately before the next dose (trough) and the BP when the effect of the medicine is the greatest, which is usually 2-8 hours after intake (peak). However, the trough-peak ratio is not regarded the optimal indicator because there is a number of factors that can influence the result, such as abnormal distribution of measured BP values, high dispersion of results, meaninglessly high or low BP values, or limited reproducibility. The trough-peak ratio considers two short segments of the 24-hour BP profile. It is therefore very likely to reflect spontaneous BP fluctuations rather than the actual treatment effect. The above can be mostly avoided if the smoothness index is used (Figure 1). The index considers standard deviations of the average hourly BP and the average 24-hour BP. A higher index represents a more stable antihypertensive effect.

$$SI = \text{average of 24-hourly } \Delta BP / SD_{\Delta BP}$$

SI = smoothness index

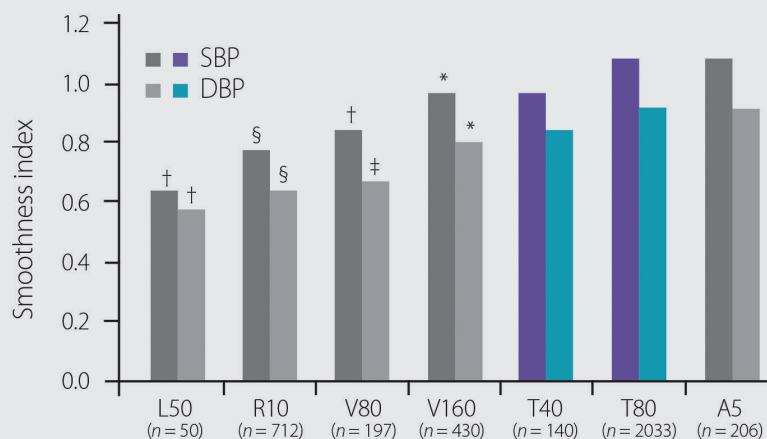
BP = blood pressure

$SD_{\Delta BP}$ = standard deviation of the average of the hourly mean ambulatory blood pressure reductions over 24 hours

FIGURE 1. Calculation of smoothness index.

Metaanaliza ispitivanja koja su istraživala učinke lijekova na indeks omjera prosječne promjene AT-a i njegove standardne devijacije, objavljena već 2010. godine, jasno je dokazala razlike između učinaka nekih antihipertenziva.¹⁰ Ta metaanaliza uključivala je 5188 sudionika u istraživanju, od kojih su 65 % bili muškarci. Dvije tisuće trideset tri bolesnika (39 %) primala su monoterapiju telmisartanom od 80 mg, 712 je primalo ramipril od 10 mg, 206 amlodipin od 5 mg, 50 losartan od 50 mg, 197 valsartan od 80 mg te 430 valsartan od 160 mg, 140 telmisartan od 40 mg, a 1260 bolesnika primalo je kombinacije losartana ili telmisartana ili valsartana s hidroklorotiazidom. Skupina koja je primala placebo uključivala je 160 sudionika. Zabilježen je viši indeks omjera prosječne promjene AT-a i njegove standardne devijacije za sistolički tlak u usporedbi s dijastoličkim tlakom. Spomenuta je metaanaliza pokazala je da telmisartan i amlodipin imaju slične indekse omjera prosječne promjene AT-a i njegove standardne devijacije, koji su viši od onih za losartan, valsartan i ramipril. Od monoterapija, losartan je imao najniži omjer prosječne promjene AT-a i njegove standardne devijacije. Nakon njega slijedili su ramipril, valsartan, telmisartan od 80 mg i amlodipin od 5 mg, od čega su zadnja dva pokazala usporedive i, u odnosu prema drugim antihipertenzivima, najviše indekse omjera prosječne promjene AT-a i njegove standardne devijacije (slika 2).¹⁰

A meta-analysis of studies investigating the effect of medications on the smoothness index, published as early as in 2010, clearly demonstrated differences between the effects of some hypertension medications.¹⁰ The meta-analysis included 5188 study participants of which 65% were male. There were 2033 patients (39%) who received monotherapy with telmisartan 80 mg, 712 received ramipril 10 mg, 206 amlodipine 5 mg, 50 losartan 50 mg, 197 valsartan 80 mg and 430 valsartan 160 mg, 140 telmisartan 40 mg, and 1260 patients received combinations of losartan or telmisartan or valsartan with hydrochlorothiazide. The placebo group consisted of 160 participants. The smoothness index has been shown to be higher for systolic BP as compared with diastolic BP. The meta-analysis showed that telmisartan and amlodipine have similar smoothness indices, which are higher than those of losartan, valsartan, and ramipril. Among monotherapies, losartan had the lowest smoothness index. It was followed by ramipril, valsartan, telmisartan 80 mg and amlodipine 5 mg, of which the last two showed comparable smoothness indices that were the highest among other antihypertensive medications (Figure 2).¹⁰



A5 – amlodipine 5 mg, DBP – diastolic blood pressure, L50 – losartan 50 mg, R10 – ramipril 10 mg, SBP – systolic blood pressure, T40 – telmisartan 40 mg, T80 – telmisartan 80 mg, V80 – valsartan 80 mg, V160 – valsartan 160 mg

*P < 0.05; †P < 0.01; ‡P < 0.001; §P < 0.0001 vs. telmisartan 80 mg

FIGURE 2. The smoothness index of different antihypertensive medications. Adapted from: J Hypertens. 2010 Nov;28(11):2177-83. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833e1150>

Indeks omjera prosječne promjene AT-a i njegove standardne devijacije bio je viši za kombinirane lijekove koji su sadržavali hidroklorotiazid nego za monoterapije i placebo.

Randomizirano, kontrolirano, 4 x 4 faktorijalno ispitivanje objavljeno 2014. godine, istraživalo je učinak kombinacije telmisartana i amlodipina na indeks omjera prosječne promjene AT-a i njegove standardne devijacije i uključivalo je 1461 sudionika koji su primali telmisartan (20, 40 ili 80 mg) u kombinaciji s amlodipinom (2,5; 5 ili 10 mg). To ispitivanje prvo je dokazalo ovisnost indeksa omjera prosječne promjene AT-a i njegove standardne devijacije o dozi te veličinu učinka koja se može očekivati od liječenja kombinacijom dvaju dugodjelujućih lijekova. Poboljšanja indeksa omjera prosječne promjene AT-a i njegove standardne devijacije bila su mnogo veća uz kombinacije nego bilo kojom od monoterapija. Indeks omjera prosječne promjene AT-a i njegove standardne devijacije postignut kombinacijom najvećih doza (telmisartan 80 mg / amlodipin 10 mg) bio je oko dvostruko veći od indeksa omjera prosječne promjene AT-a i njegove standardne devijacije postignuta monoterapijom amlodipinom. To je bilo u korelaciji s učincima na vrijednost prosječnoga tlaka mjerena s pomoću 24-satnog KMAT-a.¹¹

Indeks omjera prosječne promjene AT-a i njegove standardne devijacije klinički je značajan. On je u korelaciji s regresijom hipertrofije lijeve klijetke tijekom terapije protiv hipertenzije i neovisan je pokazatelj promjena u debljini stijenke karotidne arterije tijekom terapije. Dokazano je da su lijekovi s višim indeksom omjera prosječne promjene AT-a i njegove standardne devijacije superiorni u pružanju kardiovaskularne zaštite i u prevenciji oštećenja ciljnih organa.

The smoothness index was higher for combined medications containing hydrochlorothiazide as compared with monotherapy and placebo.

A randomized, controlled, 4 x 4 factorial design study published in 2014 investigating the effect of a combination of telmisartan and amlodipine on the smoothness index included 1461 study participants which received telmisartan (20, 40, or 80 mg) in combination with amlodipine (2.5, 5, or 10 mg). The study demonstrated for the first time the dose-dependency of the smoothness index and the magnitude of the effect that can be expected from treatment with a combination of two long-acting agents. Improvements of the smoothness index were significantly greater with combinations than with either monotherapy. The smoothness index achieved with the highest-dose combination (telmisartan 80 mg/amlodipine 10 mg) was about twice that achieved with amlodipine monotherapy. This correlated with the effects on 24-hour average ambulatory BP in the study.¹¹

The smoothness index is clinically relevant. It correlates with regression of left ventricular hypertrophy during hypertension therapy and is an independent indicator of changes in carotid artery wall thickness during therapy. Medications with a higher smoothness index have been shown to be superior in providing cardiovascular protection and preventing target organ damage.

LITERATURE

- Chadachan VM, Ye MT, Tay JC, Subramaniam K, Setia S. Understanding short-term blood-pressure-variability phenotypes: from concept to clinical practice. *Int J Gen Med*. 2018 Jun 22;11:241-254. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S164903>
- Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol*. 2013 Mar;10(3):143-55. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.1>
- Mancia G, Grassi G, Redon J, editors. *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension*. Abingdon: Taylor and Francis; 2008.
- Höcht C. Blood pressure variability: prognostic value and therapeutic implications. *ISRN Hypertens*. Vol. 2013, Article ID 398485, 16 pages, 2013. <https://doi.org/10.5402/2013/398485>
- Parati G, Ochoa JE, Bilo G. Blood pressure variability, cardiovascular risk, and risk for renal disease progression. *Curr Hypertens Rep*. 2012 Oct;14(5):421-31. <https://doi.org/10.1007/s11906-012-0290-7>
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Chenniappan M. Blood pressure variability: assessment, prognostic significance and management. *J Assoc Physicians India*. 2015 May;63(5):47-53. **PubMed:** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26591145>
- Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res*. 1983 Jul;53(1):96-104. <https://doi.org/10.1161/01.RES.53.1.96>
- Parati G, Ochoa JE, Salvi P, Lombardi C, Bilo G. Prognostic value of blood pressure variability and average blood pressure levels in patients with hypertension and diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Aug;36 Suppl 2:S312-24. <https://doi.org/10.2337/dcS13-2043>
- Parati G, Schumacher H, Bilo G, Mancia G. Evaluating 24-h antihypertensive efficacy by the smoothness index: a meta-analysis of an ambulatory blood pressure monitoring database. *J Hypertens*. 2010 Nov;28(11):2177-83. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833e1150>
- Parati G, Schumacher H. Blood pressure variability over 24 h: prognostic implications and treatment perspectives. An assessment using the smoothness index with telmisartan-amlodipine monotherapy and combination. *Hypertens Res*. 2014 Mar;37(3):187-93. <https://doi.org/10.1038/hr.2013.145>