

Znaczenie zjawiska lepkości krwi w patogenezie nadciśnienia tętniczego

The role of the blood viscosity in the pathogenesis of the arterial hypertension

Summary

Blood viscosity, the principal physical property of each fluid, is the force acting against the flow which defines the flow conditions in whole circulatory system. Blood viscosity is influenced by external factors like temperature, flow velocity and oscillations but mainly depends on blood itself i. e. the value of hematocrite, red blood cell deformability and plasma proteins composition. Hematology was the first branch of medicine interested in blood viscosity thus blood viscosity disturbances are most widely described in hematological disorders. Composite haemorheologic disturbances are observed in numerous cardiovascular diseases too. Importance of the blood viscosity is emphasized in the pathogenesis of atherosclerosis, and its cardiovascular complications including acute myocardial infarction and ischaemic stroke as well as in diabetes, metabolic syndrome and hyperlipidemia. Blood viscosity disturbances are commonly considered as clinical steady components of the arterial hypertension especially in the more advanced stages (ESH/ESC 2 and 3 stage). Factors responsible for elevated blood viscosity in patients with arterial hypertension include elevated hematocrite values and hyperfibrinogenemia. According to Poiseuille's law, blood viscosity increases systemic blood pressure via increased vascular resistance. On the other hand blood viscosity is necessary for shear stress forces development between blood and vascular wall. Shear stress acts on vascular endothelium where increases the synthesis of vasodilators (mechanotransduction). The role of blood viscosity in blood pressure regulation is composite. Pathological increase in blood viscosity is responsible for hypertensive

complications and remains in strong correlation with total mortality among hypertensive patients. The influence on blood viscosity can be important in antihypertensive therapy. The influence of new antihypertensive drugs on blood viscosity is considered to be positive. However, results from the research carried out up to now need to be confirmed in prospective randomized clinical trials.

key words: whole blood viscosity, plasma viscosity, arterial hypertension, antihypertensive drugs

Arterial Hypertension 2007, vol. 11, no 1, pages 1–11.

Fizyczne podstawy i definicje

Lepkość cieczy to pojęcie wyrażające opór cieczy przeciwko płynięciu. W sensie fizycznym najlepiej opisuje ją prawo Newtona mówiące, że siła oddziaływania (tarcia) między warstwami płynącej cieczy zależy od współczynnika lepkości i jest wprost proporcjonalna do różnicy prędkości płynących warstw (Δv), a odwrotnie proporcjonalna do rozpatrywanej odległości między nimi (Δh).

$$F = \eta A (\Delta v / \Delta h) \Delta$$

gdzie: η — współczynnik lepkości, A — powierzchnia.

Aby zrozumieć istotę lepkości, należy się zapoznać z pojęciami prędkości ścinania, naprężenia stycznego i lepkości dynamicznej.

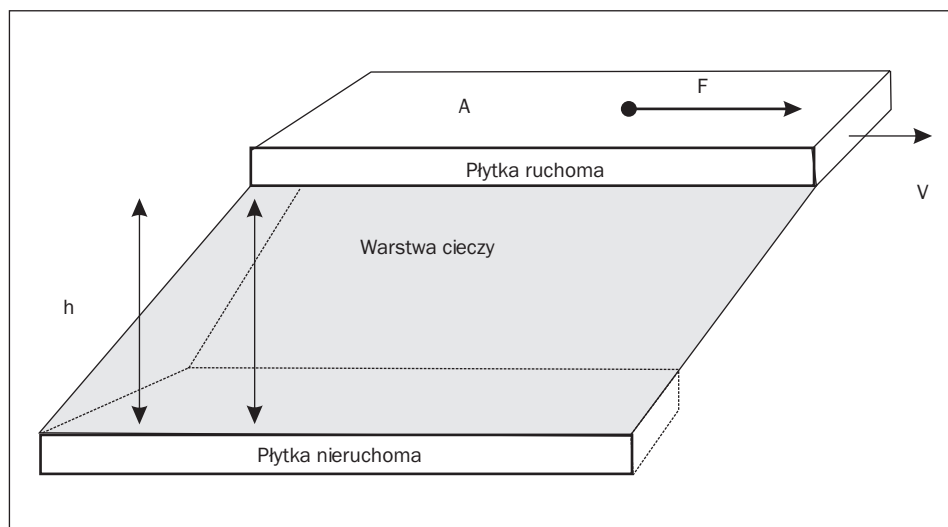
Prędkość ścinania (γ) to iloraz prędkości warstw cieczy i odległości między nimi. W przedstawionym na rycinie 1 modelu warstwy cieczy między dwoma płytkami jest to iloraz prędkości przesuwania się płytki przez odległość między płytkami.

$$\gamma = v/h [s^{-1}]$$

Naprężenie styczne (τ) to iloraz siły powodującej przesunięcie płytki i wielkości powierzchni płytki.

Adres do korespondencji: dr med. Marek Rajzer
I Klinika Kardiologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
ul. M. Kopernika 17, 31–501 Kraków
tel.: (012) 424–73–00, faks: (012) 424–73–20
e-mail: rajzer37@interia.pl

 Copyright © 2007 Via Medica, ISSN 1428–5851



Rycina 1. Lepkość jako siła w modelu warstwy cieczy między płytkami

Figure 1. Viscosity as a force acting in the model — fluid zone between two plaques

$$\tau = F/A \text{ [Pa]}$$

W układzie SI jednostką naprężenia stycznego lub inaczej stresu ścinającego (*shear stress*) jest Pascal. Poprzednio używana jednostka to dyna na centymetr kwadratowy.

Lepkość (η) to iloraz naprężenia stycznego i prędkości ścinania.

$$\eta = \tau/\gamma \text{ [Pas]}$$

Naprężenie w przypadku cieczy płynących w naczyniu dzielimy na styczne (τ), działające równoległe, i normalne (σ), działające prostopadle do ściany naczynia.

Dla zrozumienia przepływu w naczyniach krwionośnych ważnym pojęciem jest również tak zwana **liczba Reynoldsa** (Re), którą wylicza się z wzoru:

$$Re = \rho dv/\eta$$

gdzie: ρ — gęstość cieczy, d — średnica naczynia, v — prędkość przepływu, η — współczynnik lepkości.

Przy liczbie Reynoldsa powyżej 3000 mamy do czynienia z przepływem burzliwym, poniżej 2300 krew płynie w sposób uporządkowany, z różnymi prędkościami, w zależności od odległości od osi naczynia (tzw. przepływ laminarny).

Prawem opisującym przepływ cieczy w naczyniach krwionośnych jest **prawo Hagena-Poiseuille'a**, zgodnie z którym przepływ jest proporcjonalny do czwartej potęgi promienia naczynia i do różnicy ciśnień wywołujących przepływ, a odwrotnie proporcjonalny do lepkości cieczy i długości naczynia.

$$\Phi = \Delta v/\Delta t = \pi r^4 \Delta p/8\eta l$$

gdzie współczynnik $8\eta l/\pi r^4$ jest oporem naczyniowym.

Z tego prawa można wyprowadzić wzór na stres ścinający — siłę działającą między ścianą naczyniową a płynącą cieczą, z którego wynika, że stres ścinający jest wprost proporcjonalny do lepkości cieczy i prędkości przepływu, a odwrotnie proporcjonalny do średnicy naczynia.

Stres ścinający (τ) jest funkcją lepkości (η), prędkości przepływu (V) i wymiaru wewnętrznego naczynia (ID).

$$\tau = 4\eta V/ID \text{ [1]}$$

Zależność między naprężeniem stycznym czy stresem ścinającym dla cieczy newtonowskich (np. woda) jest liniowa, a między lepkością i prędkością ścinania — stała. Krew nie jest jednak cieczą newtonowską i naprężenie styczne w jej przypadku zależy od prędkości ścinania nieliniowo, a lepkość obniża się przy wyższych prędkościach ścinania (ryc. 2). Oznacza to, że im szybciej krew płynie, tym mniejszą ma lepkość.

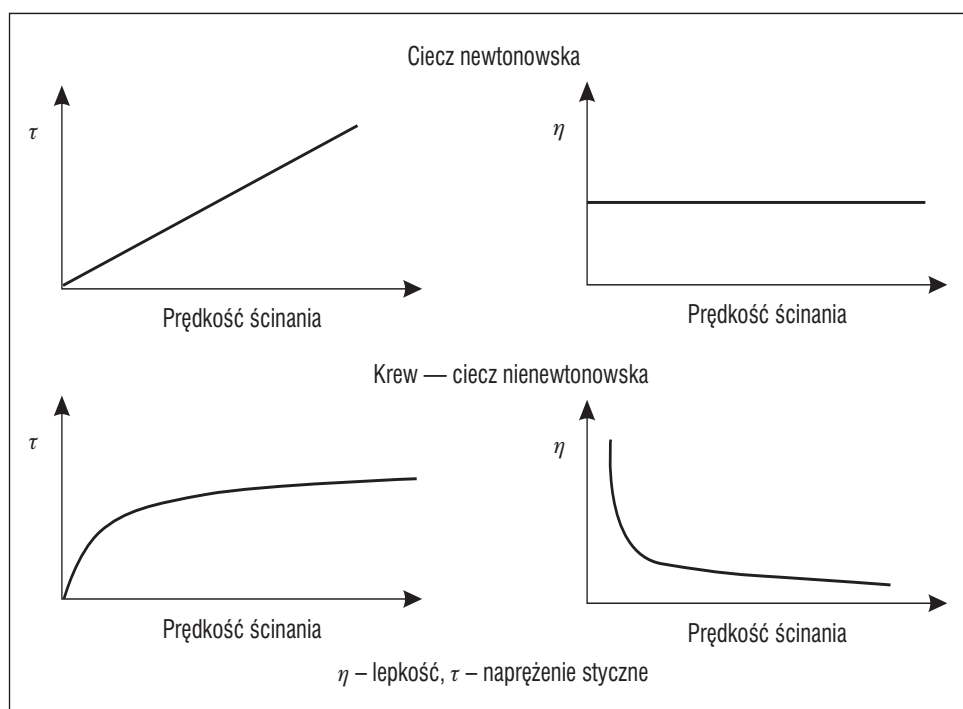
Determinanty lepkości krwi

Do najważniejszych czynników określających lepkość krwi należą:

1. Prędkość przepływu (naprężenie ścinające) — lepkość krwi maleje wraz ze wzrostem prędkości przepływu [2].

2. Kaliber naczynia — przy średnicy poniżej $300 \mu\text{m}$ krwinki układają się w kolumny, a siły ścinające są determinowane lepkością osocza (osocze spełnia w przybliżeniu warunki cieczy newtonowskiej). Dla mikrokrążenia ważniejsze są lepkość osocza i odkształcalność błon erytrocytów niż lepkość krwi pełnej [3].

3. Temperatura — lepkość krwi rośnie wraz ze spadkiem temperatury [4].



Rycina 2. Zależności między stresem ścinającym, prędkością ścinania i lepkością dla cieczy newtonowskich i nienewtonowskich

Figure 2. Shear stress, shear rate, and viscosity inter-relationship for Newtonian and non-Newtonian fluids

4. Oscylacje przepływu — pulsacyjny charakter przepływu krwi w tętnicach pociąga za sobą konieczność opisywania własności reologicznych krwi i ich zmian za pomocą złożonych modeli (np. model Womersleya) [5].

5. Hematokryt — im wyższa wartość hematokrytu, tym większa lepkość. Podwyższony hematokryt utrzymuje się nawet po normalizacji ciśnienia tętniczego lekami przeciwnadciśnieniowymi, co może wskazywać na jego potencjalną rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego. W celu ujednoczenia wskaźnika lepkości dynamicznej wprowadza się pojęcie tak zwanej lepkości skorygowanej (η_s) do hematokrytu równego 45% [6].

$$(\eta_s) = \eta_0 \times (\eta_k/\eta_0)^{Ht/45}$$

gdzie: η_0 — lepkość osocza, η_k — lepkość krwi pełnej (nieskorygowana), Ht — hematokryt.

Poza frakcją czerwonych krwinek o lepkości krwi decydują inne czynniki w stopniu zależnym wprost proporcjonalnie od stężenia i wielkości cząsteczki; są to:

6. Białka osocza, w największym stopniu fibrynogen [7, 8], lipoproteiny osocza [9, 10] i inne makroglobuliny [11]. Mimo że stężenie albumin jest wysokie, ich wpływ jest niewielki — decyduje o tym mały wymiar ich cząsteczki. Białka ostrej fazy w poważniejszym stopniu wpływają na lepkość krwi w warunkach odczynu zapalnego.

7. Wpływ płytek krwi i leukocytów na lepkość krwi jest znikomy (mimo dużych rozmiarów tych elemen-

tów morfotycznych krwi ich liczba w jednostce objętości krwi jest stosunkowo niewielka) [12].

8. Odkształcalność, zdolność do agregacji i sprężystość błon erytrocytów są czynnikami reologicznymi ważnymi dla przepływu w mikrokrążeniu [13, 14].

Zaburzenia lepkości a choroby krwi

Lepkość krwi została najlepiej zbadana w typowych jednostkach hematologicznych: erytrocytozie pierwotnej i wtórnej [15], sferocytozie [16] oraz anemii sierpowatej [17]. W wymienionych jednostkach zjawiska nadlepkości są wtórne do patologicznej liczby erytrocytów lub ich nieprawidłowej budowy. W hemoglobinopatiach czynnikiem odpowiedzialnym za zaburzenia lepkości jest nieprawidłowa budowa cząsteczki hemoglobiny oraz towarzyszące jej ilościowe i jakościowe patologie krwinek czerwonych.

Poważniejsze zaburzenia lepkości towarzyszą chorobom układu białokrwinkowego przebiegającym z wybitnym wzrostem liczby leukocytów we krwi, szczególnie w linii różnicowania B [18, 19], oraz w chorobach cechujących się znacznym wzrostem stężenia białek wielkocząsteczkowych, jak: hipergammaglobulinemia, gammapatia monoklonalna — szpiczak, makroglobulinemia Waldenströma [17].

Dobrze udokumentowany jest również wpływ hiperfibrinogenemii [11, 13] i hiperlipoproteinemii [14, 15] na lepkości krwi. Poznanie przyczyn zaburzeń reologicznych w wymienionych jednostkach chorobowych daje podstawy do lepszego zrozumienia zmian lepkości w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego.

Schorzenia układu sercowo-naczyniowego przebiegające z zaburzeniami lepkości krwi

1. **Nadciśnienie tętnicze** jest najbardziej rozpowszechnionym schorzeniem układu sercowo-naczyniowego z towarzyszącymi zaburzeniami lepkości krwi.

2. **Miażdżycy** [20, 21], **choroba niedokrwienna serca** [8, 22–24], **zawał serca** [25] wiążą się z zaburzeniami reologicznymi: opisywano między innymi wzrost lepkości krwi pełnej, zmienione właściwości agregacyjne erytrocytów oraz ich zmniejszoną odkształcalność. W badaniu *Edinburgh Artery Study* zaobserwowano związek podwyższonej lepkości krwi ze stopniem zaawansowania zmian w tętnicach obwodowych [21] i szyjnych [26] oraz podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [27]. Do podobnych wniosków prowadzi metaanaliza, której przedmiotem była ocena związku lepkości krwi i osocza z zawałem serca oraz umieralnością sercowo-naczyniową [24]. Wyższe stężenie fibrynogenu i większa lepkość krwi u mężczyzn niż u kobiet są najprawdopodobniej jednymi z ważniejszych czynników decydujących o wyższym ryzyku miażdżycy u tych pierwszych [28].

3. **Udar mózgu niedokrwienny i krwotoczny** wykazują związki z zaburzeniami reologicznymi. Stan hipowolemii z redukcją objętości osocza u osób starszych, zwłaszcza z podwyższonym hematokrytem, sprzyja udarom niedokrwiennym. Nadlepkość w strefie niedokrwionej, spowodowana zwolnionym przepływem, uczestniczy w patogenezie kolejnych mikrozawałów i w rozszerzaniu się martwicy. Zwiększona lepkość krwi charakteryzuje wczesny okres (do 3 dni) udaru niedokrwiennego [29]. Zaburzenia reologiczne, w tym podwyższona lepkość krwi i osocza w stosunku do osób zdrowych, cechuje jednak również osoby bez udaru, z grup wysokiego ryzyka jego wystąpienia. Jeszcze głębsze są zaburzenia reologiczne u osób po przejściowych epizodach niedokrwiennych (TIA, *transient ischemic attack*), a najcięższe — zarówno w fazie ostrej, jak i w odległej obserwacji — po udarach [30]. W obserwacji obejmującej 297 chorych po udarze niedokrwiennym istotnie podwyższona lepkość krwi, osocza, zaburzo-

na agregacja i odkształcalność erytrocytów były obecne mimo wtórnej prewencji i korelowały ze stopniem zwężenia tętnicy szyjnej [31].

4. W stanach **hiperinsulinemii** i w **cukrzycy** występują zaburzenia reologiczne. W **zespole metabolicznym** stwierdzono zwiększoną agregację erytrocytów, wtórną do obecności we krwi hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) i innych makromolekuł [32]. Zmniejszona odkształcalność błon erytrocytów jest skorelowana ze stężeniem HbA_{1c} i stopniem zaawansowania retinopatii proliferacyjnej [33]. Natomiast o ile w cukrzycy typu 1 zwiększony hematokryt i agregacja erytrocytów przy prawidłowej lepkości krwi są wczesnym zjawiskiem i zależą od poziomu glikemii, o tyle w typie 2 wzrost lepkości krwi wiąże się raczej z zaburzeniami metabolicznymi towarzyszącymi insulinooporności [34].

5. **Hipertriglicydemia** wpływa na lepkość osocza. Wysokie stężenie triglicerydów wiąże się ze wzrostem całkowitej lepkości krwi, niezależnie od innych czynników ją modyfikujących [9, 10, 20, 22].

6. Zaburzenia gospodarki lipidowej, a zwłaszcza **hipercholesterolemia** i niskie stężenie cholesterolu frakcji **HDL**, współlistnieją ze zmianami w lepkości krwi [9, 10, 22, 35]. Wysokie stężenie lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) i bardzo małej gęstości (VLDL, *very low-density lipoprotein*), podnosząc lepkość osocza, wpływa niekorzystnie na całkowitą lepkość krwi. Natomiast obserwowana odwrotna zależność lepkości od stężenia cholesterolu frakcji HDL wynika najpewniej z mniejszych wymiarów cząsteczki HDL i wyższego stosunku stężenia tej lipoproteiny do pozostałych składników profilu lipidowego, zwiększających lepkość.

7. **Palenie tytoniu** powoduje wzrost stężenia hemoglobiny i hematokrytu oraz fibrynogenu, białek kaskady krzepnięcia i odczynu zapalnego, podwyższając lepkość krwi i osocza [36, 37].

Nadciśnienie tętnicze a lepkość krwi

Ciśnienie tętnicze jest funkcją objętości wyrzutowej (SV, *stroke volume*) i całkowitego oporu obwodowego (TPR, *total peripheral resistance*)

$$BP = SV \times TPR,$$

$$TPR = 8\eta L/\pi R^3$$

gdzie: η — lepkość, L — długość drzewa naczyniowego, R — promień naczynia.

Ciśnienie tętnicze jest zatem także wprost proporcjonalne do lepkości w myśl prawa Poiseuille'a. U pacjentów z nadciśnieniem II i III stopnia częstym

zjawiskiem jest podwyższony hematokryt i zredukowana objętość osocza. Układ krążenia kompensuje następowy wzrost lepkości krwi wzrostem ciśnienia przepływu, to znaczy ciśnienia systemowego.

Liczne prace wskazują na pozytywny związek lepkości krwi z nadciśnieniem tętniczym. Nieprawidłowy profil reologiczny był opisany we wczesnej formie nadciśnienia — w nadciśnieniu granicznym [38]. Przy niskich wartościach prędkości ścinania Turchetti i wsp. [39] wykazali podwyższoną lepkość zarówno osocza, jak i krwi pełnej u chorych z nadciśnieniem tętniczym w stosunku do grupy kontrolnej. Głównym czynnikiem odpowiedzialnym za ten stan było podwyższone stężenie fibrynogenu, a stopień ciężkości zaburzeń reologicznych korespondował z zaawansowaniem choroby nadciśnieniowej i występowaniem mózgowych oraz sercowych powikłań nadciśnienia. Fibrynogen, oprócz bezpośredniego wpływu na lepkość osocza, odgrywa znaczącą rolę w procesie agregacji erytrocytów, a ta jest pozytywnie skorelowana z ciężkością nadciśnienia tętniczego [40]. Wzmószona agregacja i spadek odkształcalności erytrocytów prowadzą do ograniczenia perfuzji i zmniejszenia wymiany tlenowej w mikrokrążeniu [41].

Devereux i wsp. [42] dla wszystkich zakresów prędkości ścinania wykazali, że pacjenci z nadciśnieniem tętniczym mają wyższą lepkość krwi niż normotonicy, przy czym różnica ta była istotna począwszy od prędkości ścinania 90 s^{-1} i narastała dla wyższych prędkości ścinania (prędkości płynięcia krwi). Lepkość krwi u chorych z nadciśnieniem nie pozostawała w istotnym związku z hematokrytem — odwrotnie było u osób z prawidłowym ciśnieniem. Obie grupy nie różniły się przy tym istotnie hematokrytem. W obejmującym 1264 pacjentów badaniu Smitha i wsp. [43] lepkość krwi wykazywała istotny związek z wysokością ciśnienia tętniczego, niezależnie od wskaźnika masy ciała, palenia tytoniu, płci i wieku pacjenta.

W dużym badaniu podejmującym problematykę lepkości krwi — *Edinburgh Artery Study* — wykazano ścisłą zależność zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego od lepkości pełnej krwi oraz osocza dla mężczyzn [44]. U kobiet zależność od lepkości krwi i osocza wykazywało jedynie ciśnienie rozkurczowe. W pokoleniu potomstwa osób z nadciśnieniem tętniczym populacji Framingham wykazano z kolei zależność ciśnienia skurczowego i rozkurczowego od lepkości osocza wyłącznie dla kobiet [45]. Wpływ płci na zależność między ciśnieniem tętniczym i lepkością krwi nie jest zatem jednoznaczny. Nie pozostawia natomiast wątpliwości wpływ parametrów reolo-

gicznych na ciśnienie tętnicze. Lepkość pełnej krwi w analizie wieloczynnikowej Devereux odpowiadała za około 6% zmienności ciśnienia rozkurczowego i średniego [46].

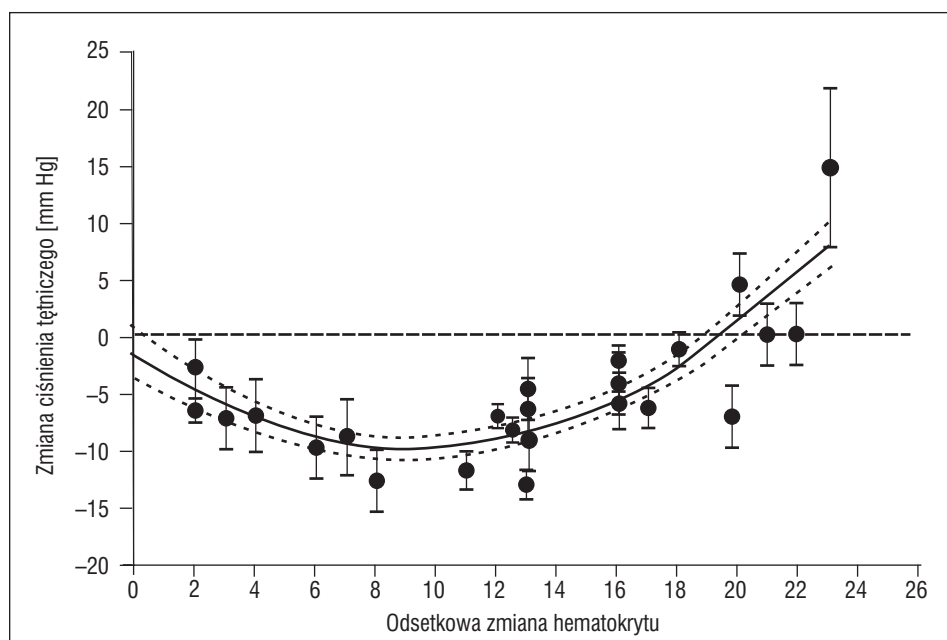
W sprzeczności z powyższymi obserwacjami pozostają wyniki badania *Strong Heart Study* opublikowanego w 2005 roku, a przeprowadzonego u 676 Indian w Stanach Zjednoczonych [47]. Wyniki tych badań wskazywały, że lepkość krwi była wyższa u otyłych, palaczy tytoniu i mężczyzn, natomiast jej związek z ciśnieniem tętniczym był negatywny. Wyższa lepkość wiązała się z niższym ciśnieniem tętna i niższym ciśnieniem skurczowym. Uzyskany wynik najpewniej jest jednak skutkiem pośredniej metody obliczania lepkości krwi z wartości hematokrytu i stężenia białek osocza, zapożyczonych z badań nad populacjami kaukaskimi. W badaniu *Strong Heart Study* uzyskano również — po raz pierwszy u ludzi — negatywną korelację hematokrytu i ciśnienia tętniczego.

Eksperymentalnego dowodu na pozytywny związek lepkości krwi i ciśnienia tętniczego dostarcza rozcieńczenie krwi podczas dożylnego wlewu krystaloidów. Izowolumetryczna hemodylucja zastosowana przez Bertinieriego, Paratiego i wsp. [48] u chorych z polycytemią przez spadek hematokrytu powodowała istotne zmniejszenie lepkości krwi oraz ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, ale tylko u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Natomiast u osób bez nadciśnienia tętniczego pozostawała bez znaczącego wpływu na ciśnienie tętnicze.

W eksperymencie zwierzęcym, w którym zbadano szerszy zakres wahań hematokrytu, wykazano, że zależność ciśnienia tętniczego od hematokrytu, a co za tym idzie — również od lepkości — ma charakter krzywej U [49]. Małe i umiarkowane zwiększenie hematokrytu powodowało spadek ciśnienia tętniczego. Dalszy wzrost hematokrytu (powyżej 19% w stosunku do wartości wyjściowej) skutkował jednak odwróceniem odpowiedzi ciśnienia tętniczego, to znaczy jego wzrostem (ryc. 3).

Takie zachowanie ciśnienia tętniczego wiąże się z co najmniej dwoma mechanizmami wpływu lepkości krwi: pierwszym, wynikającym z prawa Poiseuille'a, w myśl którego wzrost lepkości przez zwiększenie oporu systemowego podwyższa ciśnienie tętnicze, i drugim — w którym lepkość krwi poprzez zwiększenie sił naprężenia ścinającego (*shear stress*) obniża ciśnienie tętnicze.

Rola lepkości krwi w utrzymaniu przepływu naczyniowego przedstawia się zatem w sposób analogiczny do znaczenia tarcia w mechanice. Z jednej strony tarcie jest przyczyną oporu, z drugiej zaś podstawowym warunkiem ruchu.



Rycina 3. Krzywa zależności ciśnienia tętniczego i hematokrytu. Zależność zmiany ciśnienia tętniczego od zmiany hematokrytu u chomików. Wzrost hematokrytu pomiędzy 7–13% w stosunku do wartości wyjściowej powoduje największy spadek ciśnienia tętniczego (7–13 mm Hg). Wzrost hematokrytu powyżej 19% prowadzi do wzrostu ciśnienia ($n = 27$; $R^2 = 0,57$; $p < 0,05$, 95% przedział ufności)

Figure 3. Blood pressure change vs. percentage of Hct increase in hamsters. Increasing Hct between 7-13% from baseline results in the maximum blood pressure drop (7–13 mm Hg). Increasing Hct by more than 19% leads to a blood pressure increase. This relationship is described by a second order polynomial ($n = 27$; $R^2 = 0.57$; $p < 0.05$, 95% confidence interval)

Podwyższona lepkość krwi to zarówno sprawca nadciśnienia, czynnik ryzyka miażdżycy, jak i najważniejszy, oprócz prędkości przepływu, czynnik określający wielkość naprężenia ścinającego — siły niezbędnej do prawidłowej czynności śródbłonna, utrzymania przepływu oraz czynności i struktury ściany naczyniowej [50, 51]. Zjawisko przeniesienia mechanicznego oddziaływania naprężenia ścinającego na zmiany funkcji śródbłonna i inne złożone procesy w ścianie naczyniowej jest określane terminem „mechanotransdukcja” [52]. Obejmuje ono, oprócz zmian wewnątrzwydzielniczych, takich jak wzrost produkcji endogennego tlenu azotu i innych substancji naczyniorozszerzających pod wpływem zwiększonych wartości naprężenia ścinającego [53, 54], również hamowanie ekspresji genu dla endoteliny i inne przeobrażenia fenotypu naczyniowego na tak zwany przeciwmiażdżycowy [55]. Zbyt niskie wartości naprężenia ścinającego powodują upośledzenie czynności śródbłonna oraz zmiany morfologiczne: remodeling naczyń, pogrubienie kompleksu błona wewnętrzna–błona środkowa (IMT, *intima–media thickness*) i powstawanie płytek miażdżycowych w rejonach naczyń narażonych na niskie wartości *shear stress* (bifurkacje).

Lepkość krwi a powikłania nadciśnienia tętniczego

Lepkość krwi nie tylko wpływa na wartość ciśnienia tętniczego, ale również na jego powikłania narządowe.

W badaniu LIFE (*Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension Study*) u chorych z nadciśnieniem tętniczym hemoglobina i hematokryt w analizie wieloczynnikowej najsilniej determinowały przerost mięśnia lewej komory, a także jej czynność skurczową i rozkurczową [56]. Ta obserwacja zdaje się potwierdzać wcześniejsze wyniki Devereux [57], dotyczące zależności między lepkością krwi a przerostem mięśnia lewej komory. Wszyscy pacjenci z podwyższoną wartością wskaźnika masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*) w badaniu LIFE mieli również podwyższoną lepkość krwi, natomiast wśród chorych bez przerostu serca lepkość krwi była porównywalna do grupy kontrolnej normotoników.

We wspomnianym już badaniu *Edinburgh Artery Study* [44] wykazano, że lepkość krwi wiąże się z ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych i grubością kompleksu IMT tętnic szyjnych. Dla mężczyzn w tym badaniu wykazano istotne korelacje między grubością kompleksu IMT a lepkością pełnej krwi, lepkością skorygowaną do hematokrytu i lepkością osocza.

Związki lepkości pełnej krwi i jej najważniejszych determinant z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym zainspirowały badaczy *North Glasgow MONICA Study* i *Scottish Heart Health Study* do podjęcia próby oceny wpływu tych parametrów na śmiertelność [58]. Obserwacja 13-letnia 1238 pacjentów dostarczyła niepodważalnych dowodów na niekorzystny wpływ podwyższonej lepkości pełnej krwi, osocza, wartości hematokrytu i stężenia fibrynogenu na śmiertelność całkowitą. Wartość współczynnika ryzyka zgonu dla podwyższonych wartości lepkości krwi pełnej po skorygowaniu do wieku i płci wynosiła 1,55, a dla lepkości osocza — 1,23, najwyższą wartość — 1,78 — osiągnęła dla podwyższonych stężeń fibrynogenu.

Metody oddziaływania na lepkość krwi

1. Działanie na objętość krwi (hemodylucja, wymiana osocza, plazmafereza, lipoafereza, blokery wapniowe).

2. Działanie na zlepność erytrocytów (hemodylucja, plazmafereza, wymiana osocza, leki przeciwpalne, leki zmniejszające stężenie fibrynogenu i białek kaskady krzepnięcia, statyny, inhibitory enzymu konwertującego).

3. Działanie na interakcję między krwią i śródbłonkiem (leki przeciwplatekcyjne, ketanseryna, buflomedil, naftidrofuryl, statyny, inhibitory enzymu konwertującego, antagoniści receptora angiotensyny AT1).

4. Działanie na odkształcalność błon erytrocytów (pentoksyfilina, insulina, cinnaryzyna, antagoniści wapnia, statyny i inne leki hipolipemizujące, inhibitory enzymu konwertującego).

W tym kontekście u chorych z nadciśnieniem tętniczym wpływ leków na lepkość można podzielić na efekty typowych leków przeciwnadciśnieniowych i innych form terapii zalecanych u tych chorych.

Leki podstawowych grup przeciwnadciśnieniowych

Zaburzenia reologiczne, w tym podwyższona lepkość krwi, są stałym elementem obrazu umiarkowanych i ciężkich postaci nadciśnienia tętniczego, ale były opisywane również w nadciśnieniu granicznym. Nie rozstrzygnięto jednak, czy nadciśnienie to skutek, czy przyczyna zaburzeń reologicznych i podwyższonej lepkości krwi [59]. Odpowiedzią na to pytanie są zmiany własności reologicznych krwi po wdrożeniu leczenia przeciwnadciśnieniowego. Leczenie to normalizuje parametry reologiczne, jednakże różne leki czynią to w różnych mechanizmach, nawet w obrębie tej samej klasy farmakologicznej.

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-I) i antagoniści receptora angiotensyny

Doniesienia na temat wpływu ACE-I (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*) na lepkość krwi są rozbieżne.

Perindopril w dawce 4 mg/dobę w obserwacji 2-miesięcznej 16 pacjentów nie wywierał istotnego wpływu na lepkość pełnej krwi, przywracał jednak prawidłową reakcję śródbłonka na zmiany przepływu i naprężenia ścinającego, na przykład wywołane stresem cieplnym [60]. Również w innym badaniu, u 26 chorych z cukrzycą typu 2, w obserwacji 3-miesięcznej perindopril w dawce 4–8 mg/dobę nie wywierał istotnego wpływu na lepkość krwi [61].

Enalapril w dawce 2–10 mg/dobę w porównywalnym stopniu co **losartan** (50–100 mg/dobę) w obserwacji 4-miesięcznej, w równolicznych grupach po 14 pacjentów wpływał na odkształcalność erytrocytów [62]. Leczenie losartanem zwiększało jednak równocześnie lepkość osocza, co częściowo niwelowało korzystny wpływ tego leku na lepkość krwi. Enalapril natomiast obniżał zarówno lepkość krwi pełnej, jak i osocza. Pozytywny efekt obniżenia sztywności błon erytrocytów pod wpływem leczenia ACE-I może zależeć od zmian w transporcie błonowym jonów, a w rezultacie od lepszego uwodnienia cytoplazmy komórki. Znanym jest także efekt antyoksydacyjny metabolitów ACE-I, który dodatkowo przyczynia się do utrzymania stabilności błon komórkowych. W obserwacji długoterminowej (12 miesięcy) stosowania losartanu (50–100 mg/dobę) w grupie 68 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym wykazano istotne obniżenie lepkości krwi, przy braku istotnego wpływu leku na erytropoezę (stężenie erytropoetyny) i hemoglobinę [63].

Ramipril, inny lek z grupy inhibitorów enzymu konwertującego, w dawce 5 mg/dobę porównywano z antagonistą wapnia — **isradipiną** (również w dawce 5 mg/dobę) w grupie 44 chorych [40]. W stosunkowo krótkiej obserwacji (3 tygodnie) oba leki w porównywalnym stopniu obniżały lepkość pełnej krwi przez wpływ na lepkość osocza, wartość hematokrytu i agregację erytrocytów. Nie zaobserwowano natomiast wpływu na odkształcalność erytrocytów. Autorzy sugerują wpływ obu tych leków, w mechanizmach charakterystycznych dla swojej grupy, na korzystne przesunięcie płynu do przestrzeni mikrokrążenia.

Antagoniści wapnia

Nitrendipina (20 mg/dobę) obniżała lepkość krwi pełnej w trwającej 4 tygodnie obserwacji 33 chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, a efekt był przeciwny do wpływu na lepkość krwi diuretyku tiazydowego — **hydrochlorotiazyd** (25 mg/dobę) [64]. Mimo znacznych różnic w działaniu reologicznym

nitrendipiny i hydrochlorotiazynu oba leki korzystnie wpływały na podatność tętnic.

Nikardipina w infuzji dożylniej u 21 nieleczonych uprzednio chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym powodowała istotny spadek lepkości krwi i osocza [65]. Nie potwierdzono jednak pozytywnego wpływu na lepkość krwi innych leków z tej grupy — felodipiny [66] i isradipiny [67].

Amlodipina (5–10 mg/dobę) w trwającym 4 miesiące badaniu 32 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w którym porównywano jej wpływ na własności reologiczne krwi z metoprololem (50–100 mg/dobę), zmniejszała lepkość osocza i zwiększała odkształcalność erytrocytów [68].

Dla **werapamilu** i **diltiazemu** u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jakkolwiek nie badano bezpośredniego wpływu na lepkość, nie udało się wykazać pozytywnego działania na inny parametr reologiczny krwi, to znaczy odkształcalność erytrocytów [69].

W pracy eksperymentalnej na materiale zwierzęcym diltiazem obniżał jednak zarówno lepkość krwi, jak i osocza [70].

β -adrenolityki

Większość danych z piśmiennictwa wskazuje, że β -adrenolityki poprawiają własności reologiczne krwi. W cytowanym już badaniu porównującym wpływ na lepkość krwi amlodipiny i **metoprololu** [68] metoprolol obniżał lepkość krwi proporcjonalnie do obniżenia stężenia fibrynogenu. W przypadku obu leków zmiany te wiązały się z obniżeniem stężenia erytropoetyny oraz hemodylucją.

Karwedilol (6,25–25 mg/dobę) wykazywał przewagę nad **atenololem** (25–100 mg/dobę) w obniżaniu lepkości krwi pełnej u chorych ze świeżym zawałem serca, w małej podgrupie ($n = 20$) badania CAMIS (*Carvedilol Acute Myocardial Infarction Study*) [71]. Po 4 tygodniach terapii lepkość krwi i ciśnienie tętnicze były istotnie niższe w grupie przyjmującej karwedilol. Obniżyły się także wskaźniki aktywacji układu sympatycznego (stężenie noradrenaliny) oraz opór obwodowy. Podobne wyniki dla karwedilolu w dawce 25–50 mg/dobę, u 20 chorych z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym, w 12-tygodniowej obserwacji uzyskali Giugliano i wsp. [61]. Dane te wskazują, że silniejsze zahamowanie przez karwedilol aktywności adrenergicznej zarówno przez receptory η , jak i β , połączone ze spadkiem oporu obwodowego, wpływa na lepkość krwi korzystniej niż w przypadku klasycznych β -adrenolityków.

Leki odwadniające

Diuretyki zwiększają lepkość krwi przez zmniejszenie objętości osocza i proporcjonalnie wyższy he-

matokryt. Prawdopodobnie również poprzez aktywację układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz wzrost stężenia białek układu krzepnięcia.

Hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg/dobę, w obserwacji 4-tygodniowej 33 chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym istotnie zwiększał lepkość krwi [64]. Efekt ten był przeciwny do stosowanej w tym samym badaniu **nitredipiny** (20 mg/dobę) przy porównywalnym wpływie obu leków na ciśnienie tętnicze i podatność tętnicy promieniowej. Po wyższy wynik potwierdza wcześniejsze doniesienie, mówiące o tendencji do wzrostu lepkości krwi przy leczeniu hydrochlorotiazylem, przeciwnie do obniżania się lepkości krwi pod wpływem lisinoprylu [72]. W badaniu, w którym obserwowano pozytywny wpływ na parametry reologiczne krwi atenololu, **chlortalidon** (25–50 mg/dobę) nie wywierał istotnego wpływu na lepkość krwi [73]. W mechanizmie przeciwnym do diuretyków, czyli przez wzrost wolemii, pozytywnie oddziałują na lepkość krwi prazosyna i leki o działaniu ośrodkowym [74]. Negatywny wpływ diuretyków na własności reologiczne krwi może być rozpatrywany jako kolejny argument przeciwko stosowaniu ich jako leków pierwszego wyboru u wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Omówione powyżej korzystne efekty pozostałych grup farmakologicznych dotyczyły obserwacji krótkoterminowych. Natomiast Martinez i wsp. [75] w obserwacji 2-letniej porównali efekty leczenia przedstawicielami 3 klas leków przeciwnadciśnieniowych: inhibitorami enzymu konwertującego, β -adrenolitykami i antagonistami wapnia. Żadna z wymienionych klas leków nie poprawiała istotnie parametrów reologicznych krwi u chorych z nadciśnieniem, których lepkość krwi pozostawała na wyższym poziomie niż u normotoników. Co więcej, analiza po 4 i 10 tygodniach leczenia również nie potwierdzała korzystnych zmian opisywanych przez innych autorów. Powyższe wyniki uzyskano dla wysokich wartości prędkości ścinania, typowych dla przepływu w dużych tętnicach i skorygowano do stężenia hematokrytu. Autorzy konkludują, że poza leczeniem przeciwnadciśnieniowym chory z nadciśnieniem wymagają innych specyficznych form terapii poprawiających warunki przepływu i własności reologiczne krwi.

Inne leki stosowane u chorych z nadciśnieniem tętniczym

Wiele nieporozumień występuje na temat wpływu **kwasu acetylosalicylowego** w dawkach profilaktycznych na lepkość krwi. W małych dawkach kwas acetylosalicylowy nie ma wpływu na lepkość krwi.

Wywiera oczywiście wpływ na adhezję i agregację płytek krwi, które w odróżnieniu od lepkości nie są zjawiskami czysto fizycznymi. Marcinkowska-Gapińska i wsp. [76] wykazali w jednotygodniowej obserwacji, że kwas acetylosalicylowy nie zmienia istotnie parametrów reologicznych, w tym lepkości krwi.

Wśród wielu korzystnych efektów terapii **statynami** znajduje się także ich wpływ na lepkość krwi. W przekonujący sposób udowodniono obniżenie lepkości krwi pełnej i osocza u chorych leczonych **prawastatyną** w badaniu WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*) [22]. To duże badanie, przeprowadzone na losowej grupie mężczyzn, wykazało w obserwacji jednorocznej, że prawastatyna w dawce 40 mg/dobę istotnie obniża całkowitą lepkość krwi, głównie w mechanizmie redukcji lipoprotein frakcji LDL i VLDL, nie wpływając znacząco na stężenie fibrynogenu. Autorzy postulują również pozalipidowy wpływ tej statyny na obniżenie lepkości krwi i związany z tym spadek ryzyka incydentów wieńcowych podczas terapii.

Inny lek hipolipemizujący — **bezafibrat** — korzystnie modyfikuje lepkość krwi w kilku mechanizmach: obniża stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL oraz triglicerydów, podnosząc jednocześnie stężenie cholesterolu frakcji HDL i hamując agregację płytek [77]. Bezafibrat, prawdopodobnie przez wpływ na syntezę wątrobową i metabolizm fibrynogenu, obniża jego stężenie — w tym aspekcie działa korzystniej niż statyny [78].

Streszczenie

Lepkość krwi jest jej podstawową własnością fizyczną, wyrażającą opór przeciwko płynięciu i określającą warunki przepływu w całym układzie naczyniowym. Podlega ona wpływom zewnętrznym (temperatury, prędkości przepływu), w największym jednak stopniu jest determinowana składem krwi (wartością hematokrytu, własnościami krwinek czerwonych, składem białek osocza). Lepkość krwi stała się najpierw obiektem zainteresowania w schorzeniach hematologicznych. Dlatego znaczenie patologii lepkości jest tutaj najlepiej zbadane. Złożone zaburzenia hemoreologiczne są jednak obserwowane również w licznych chorobach układu sercowo-naczyniowego. Podkreśla się ich znaczenie w patogenezie miażdżycy i w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych, w cukrzycy, zespole metabolicznym oraz w zaburzeniach gospodarki lipidowej. Nadciśnienie tętnicze jest powszechnie uważane za jednostkę chorobową, w której zaburzenia lepkości są

stałym elementem obrazu klinicznego, zwłaszcza w jej bardziej zaawansowanych postaciach. Do czynników odpowiedzialnych za podwyższoną lepkość krwi u chorych z nadciśnieniem tętniczym zalicza się w pierwszej kolejności podwyższoną wartość hematokrytu i hiperfibrynogemię. Lepkość krwi, według prawa Poiseuille'a, przez wzrost oporów przepływu podwyższa ciśnienie systemowe. Jednak, będąc podstawowym warunkiem wystąpienia sił naprężenia ścinającego (*shear stress*) oddziałujących na śródbłonek naczyniowy, odpowiada również za pobudzenie go do produkcji substancji naczyniorozszerzających (mechanotransdukcja). Rola lepkości krwi w regulacji ciśnienia tętniczego jest zatem złożona. Patologiczny wzrost lepkości krwi usposabia do rozwoju powikłań narządowych nadciśnienia, sama zaś lepkość wykazuje silny pozytywny związek ze śmiertelnością całkowitą chorych z nadciśnieniem tętniczym. Obniżenie lepkości krwi w przebiegu nadciśnienia tętniczego jest potencjalnie ważnym kierunkiem działań terapeutycznych.

Wpływ nowych leków przeciwnadciśnieniowych na lepkość krwi jest oceniany jako korzystny. Niemniej dotychczasowe wyniki wymagają potwierdzenia w prospektywnych, randomizowanych badaniach klinicznych.

słowa kluczowe: lepkość krwi pełnej, lepkość osocza, nadciśnienie tętnicze, leki przeciwnadciśnieniowe
Nadciśnienie Tętnicze 2007, tom 11, nr 1, strony 1–11.

Piśmiennictwo

1. Carallo C., Irace C., Pujia A. i wsp. Evaluation of common carotid hemodynamic forces relations with wall thickening. *Hypertension* 1999; 34: 217–221.
2. Melkumyants A.M., Balashov S.A., Khayutin V.M. Endothelium dependent control of arterial diameter by blood viscosity. *Cardiovasc. Res.* 1989; 23: 741–747.
3. Pries A.R., Neuhaus D., Gahtgens P. Blood viscosity in tube flow: dependence on diameter and hematocrit. *Am. J. Physiol.* 1992; 263: 1770–1778.
4. Cinar Y., Senyol A.M., Duman K. Blood viscosity and blood pressure: role of temperature and hyperglycemia. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 433–438.
5. Womersley J.R. Wright Air Development Centre Technical Report TR56–614. Wright Air Development Centre, Ohio, 1957.
6. Cinar Y., Demir G., Pac M., Cinar A.B. An effect of hematocrit on blood pressure via hyperviscosity. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 739–743.
7. Germing A., von Dryander S., Machraoui A. i wsp. Hyperfibrinogenemia increases the risk of cardiac events after coronary artery stenting. *Heart Vessels* 2000; 15: 263–267.
8. Yarnell J.W.G., Baker I.A., Sweetnam P.M., Bainton D., O'Brien J.R., Whitehead P.J., Elwood P.C. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Circulation* 1991; 83: 836–844.

9. Konstantinova E., Tolstaya T., Prishchep S., Milutin A., Mironova E., Ivanova L. Plasma lipid levels, blood rheology, platelet aggregation, microcirculation state and oxygen transfer to tissues in young and middle-aged healthy people. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2004; 30: 443–448.
10. Contreras T., Vayá A., Palanca S., Soláb E., Corella D., Aznar J. Influence of plasmatic lipids on the hemorheological profile in healthy adults. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2004; 30: 423–425.
11. Ramakrishnan S., Degenhardt R., Vietzke K. Erythrocyte deformability in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin. Hemorh. Microc.* 2000; 22: 17–20.
12. Chao-Hung Ho. White blood cell and platelet counts could affect whole blood viscosity. *J. Chin. Med. Assoc.* 2004; 67: 394–397.
13. Stoltz J.F., Senger B., Voegel J.C., Delamaire M., Schaaf P., Boisseau M. Rheologic and biophysical aspects of cellular adhesion and aggregation: importance in hemorheology. *J. Mal. Vasc.* 1995; 20: 247–251.
14. Baskurt O.K., Meiselman H.J. Cellular determinants of low-shear blood viscosity. *Biorheology* 1997; 34: 235–247.
15. Vogel J., Kiessling I., Heinicke K. i wsp. Transgenic mice overexpressing erythropoietin adapt to excessive erythrocytosis by regulating blood viscosity. *Blood* 2003; 15: 2278–2284.
16. Waugh R.E., Agre P. Reductions of erythrocyte membrane viscoelastic coefficients reflect spectrin deficiencies in hereditary spherocytosis. *J. Clin. Invest.* 1988; 81: 133–141.
17. Chmin S., Usami S., Bertles J.F. Abnormal rheology of oxygenated blood in sickle cell anemia. *J. Clin. Invest.* 1970; 49: 623–634.
18. Sharma K., Puniyani R.R., Bhat S.V., Advani S.H., Hegde U., Rao S. Blood viscosity parameter correlation with types of leukemia. *Physiol. Chem. Phys. Med. NMR* 1992; 24: 159–164.
19. Rosenbluth M.J., Lam W.A., Fletcher D.A. Force microscopy of nonadherent cells: a comparison of leukemia cell deformability. *Biophys. J.* 2006; 90: 2994–3003.
20. Ercan M., Koksals C., Konukoglu D., Bozkurt A.K., Onen S. Impaired plasma viscosity via increased cholesterol levels in peripheral occlusive arterial disease. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2003; 29: 3–9.
21. Lowe G.D.O., Fowkes F.G.R., Dawes J., Donnan P.T., Lennie S.E., Housley E. Blood viscosity, fibrinogen, and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh artery study. *Circulation* 1993; 87: 1915–1920.
22. Lowe G., Rumley A., Norrie J. i wsp. Blood rheology, cardiovascular risk factors and cardiovascular disease; The West of Scotland Coronary Prevention Study. *Thromb. Haemost.* 2000; 84: 553–558.
23. Urdulashvili T., Momtselidze N., Mantskavab M., Narsiaa N., Mchedlishvili G. Hemorheological disorders and arteriolar resistance during ischemic heart disease. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2004; 30: 399–401.
24. Danesh J., Collins R., Peto R., Lowe G.D.O. Haematocrit, viscosity, erythrocyte sedimentation rate: meta-analyses of prospective studies of coronary heart disease. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 515–520.
25. Caimi G., Hoffmann E., Montana M. i wsp. Haemorheological pattern in young adults with acute myocardial infarction. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2003; 29: 11–18.
26. Lee A.J., Mowbray P.I., Lowe G.D., Rumley A., Fowkes F.G., Allan P.L. Blood viscosity and elevated carotid intima-media thickness in men and women. The Edinburgh Study. *Circulation* 1998; 97: 1467–1473.
27. Lowe G.D., Lee A.J., Rumley A., Price J.F., Fowkes F.G. Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. *Br. J. Haematol* 1997; 96: 198–173.
28. Fowkes F.G., Pell J.P., Donnan P.T., Housley E., Lowe G.D., Riemersma R.A., Prescott R.J. Sex differences in susceptibility to etiologic factors for peripheral atherosclerosis. Importance of plasma fibrinogen and blood viscosity. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1994; 14: 862–868.
29. Tsuda Y., Satoh K., Kitadai M., Takahashi T. Hemorheologic profiles of plasma fibrinogen and blood viscosity from silent to acute and chronic cerebral infarctions. *J. Neur. Sci.* 1997; 147: 49–54.
30. Coull B.M., Beamer N., de Garmo P. i wsp. Chronic blood hyperviscosity in subjects with acute stroke, transient ischemic attack, and risk factors for stroke. *Stroke* 1991; 22: 162–168.
31. Szapary L., Horvath B., Marton Z. i wsp. Hemorheological disturbances in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2004; 31: 1–9.
32. Toker S., Rogowski O., Melamed S. i wsp. Association of components of the metabolic syndrome with the appearance of aggregated red blood cells in the peripheral blood. An unfavorable hemorheological finding. *Diab. Metab. Res. Rev.* 2005; 21: 197–202.
33. Symeonidis A., Athanassiou G., Psiroyannis A. i wsp. Impairment of erythrocyte viscoelasticity is correlated with levels of glycosylated haemoglobin in diabetic patients. *Clin. Lab. Haem.* 2001; 23: 103–109.
34. Le Dévéhat C., Vimeux M., Khodabandehlou T. Blood rheology in patients with diabetes mellitus. *Clin. Hemorh. Microc.* 2004; 30: 297–300.
35. Rim Se-J., Leong-Poi H., Lindner J.R., Wei K., Fisher N.G., Kaul S. Decrease in coronary blood flow reserve during hyperlipidemia is secondary to an increase in blood viscosity. *Circulation* 2001; 104: 2704–2709.
36. Ernst E. Hemorheological consequences of chronic cigarette smoking. *J. Cardiovasc. Risk.* 1995; 2: 435–439.
37. Woodward M., Rumley A., Tunstall-Pedoe H., Lowe G.D.O. Associations of blood rheology and interleukin-6 with cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Brit. J. Haematol.* 1999; 104: 246–257.
38. Letcher R.L., Chien S., Pickering T.G., Laragh J.H. Elevated blood viscosity in patients with borderline essential hypertension. *Hypertension* 1983; 5: 757–762.
39. Turchetti V., Bellini M.A., Guerrini M., Forconi A. Evaluation of hemorheological parameters and red cell morphology in hypertension. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 1999; 21: 285–289.
40. Muravyov A.V., Zaitsev L.G., Muravyov A.A., Yakusevich V.V., Sirotkina A.M. Effects of ramipril and isradipin on hemorheological profiles in patients with arterial hypertension. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 1998; 18: 185–190.
41. Cesarone M.R., Laurora G., Belcaro G.V. Microcirculation in systemic hypertension. *Angiology* 1992; 43: 899–903.
42. Devereux R., Case D.B., Alderman M.H., Pickering T.G., Chien S., Laragh J.H. Possible role of increased blood viscosity in the hemodynamics of systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2000; 85: 1265–1268.
43. Smith W.C.S., Lowe G.D.O., Lee A.J., Tunstall-Pedoe H. Rheological determinants of blood pressure in a Scottish adult population. *J. Hypertens.* 1992; 10: 467–472.
44. Fowkes F.G.R., Lowe G.D.O., Rumley A., Lennie S.E., Smith F.B., Donnan P.T. The relationship between blood viscosity and blood pressure in a random sample of the population aged 55 to 74 years. *Eur. Heart J.* 1993; 14: 597–601.

45. Poli K.A., Tofler G.H., Larson M.G. i wsp. Association of blood pressure with fibrinolytic potential in the Framingham offspring population. *Circulation* 2000; 101: 264–269.
46. De Simone G., Devereux R.B., Chien S., Alderman M.H., Atlas S.A., Laragh J.H. Relation of blood viscosity to demographic and physiologic variables and to cardiovascular risk factors in apparently normal adults. *Circulation* 1990; 81: 107–117.
47. De Simone G., Devereux R.B., Chinali M., Best L.G., Lee E.T., Welty T.K. Association of blood pressure with blood viscosity in American Indians (The Strong Heart Study). *Hypertension* 2005; 45: 625–630.
48. Bertinieri G., Parati G., Ulian L. i wsp.: Hemodilution reduces clinic and ambulatory blood pressure in polycythemic patients. *Hypertension* 1998; 31: 848–853.
49. Martini J., Carpentier B., Negrete A.C., Frangos JF., Intaglietta M. Paradoxical hypotension following increased hematocrit and blood viscosity. *AJP- Heart* 2005; 289: 2136–2143.
50. Irace C., Cortese C., Fiaschi E., Carallo C., Farinaro E., Gnasso A. Wall shear stress is associated with intima-media thickness and carotid atherosclerosis in subjects at low coronary heart disease risk. *Stroke* 2004; 35: 464–468.
51. Reneman R., Arts T., Hokes A.P.G. Wall shear stress — an important determinant of endothelial cell function and structure in the arterial system in vivo. *J. Vasc. Res.* 2006; 43: 251–269.
52. Muller S., Labrador V., Da Isla N. i wsp. From hemorheology to vascular mechanobiology: an overview. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2004; 30: 185–200.
53. Koller A., Huang A. Development of nitric oxide and prostaglandin mediation of shear stress-induced arteriolar dilatation with aging and hypertension. *Hypertension* 1999; 34: 1073–1079.
54. Busse R., Fleming I. Pulsatile stretch and shear stress: physical stimuli determining the production of endothelium-derived relaxing factors. *J. Vasc. Res.* 1998; 35: 73–84.
55. Traub O., Berk B.C. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 677–685.
56. Narayan P., Papademetriou V., Wachtell K. i wsp. Association of hemoglobin delivery with left ventricular structure and function in hypertensive patients. Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension Study (LIFE-study). *Hypertension* 2006; 47: 868.
57. Devereux R.B., Drayer J.L., Chien S. i wsp. Whole blood viscosity as a determinant of cardiac hypertrophy in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1994; 54: 592–595.
58. Woodward M., Rumley A., Tunstall-Pedoe H., Lowe G.D.O. Does sticky blood predict a sticky end? Associations of blood viscosity, hematocrit and fibrinogen with mortality in the West of Scotland. *Br. J. Haematol.* 2003; 122: 645–650.
59. Chabanel A., Chien S. Blood viscosity as a factor in human hypertension. "Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management" — 2nd edition. Laragh JH and Brenner BM. Edited by Raven Press Ltd., New York 1995.
60. Joannides R., Bizet-Nafeh C., Costentin A. i wsp. Chronic ACE inhibition enhances the endothelial control of arterial mechanics and flow-dependent vasodilatation in heart failure. *Hypertension* 2001; 38: 1446–1450.
61. Giugliano D., Marfella R., Acampora R., Giunta R., Coppola L., D'Onofrio F. Effects of perindopril and carvedilol on endothelium dependent vascular functions in patients with diabetes and hypertension. *Diab. Care* 1998; 21: 631–636.
62. Shand B.I. Hemorheological effects of losartan and enalapril in patients with renal parenchymal disease and hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2000; 14: 305–309.
63. Shand B.I., Gilchrist N.L., Nicholls M.G., Bailey R.R. Effect of losartan on hematology and hemorheology in elderly patients with essential hypertension: a pilot study. *J. Hum. Hypertens.* 1995; 9: 233–235.
64. Stoltz J.F., Zannad F., Khder Y. i wsp. Influence of a calcium antagonist on blood rheology and arterial compliance in hypertension: comparison with a thiazide diuretic. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 1999; 21: 201–208.
65. Zannad F., Voisin P., Sadoul N. Effects de la nicardipine intraveineuse sur la pression arterielle, hemorheologie et les fonctions plaquettaires dans l'hypertension arterielle. *Relations dose effect.* *Arch. Mal. Coeur* 1987; 80: 844–850.
66. Koenig W., Sund M., Ernst E. Effects of felodipine ER and hydrochlorothiazide on blood rheology in essential hypertension. A randomized, double-blind, crossover study. *J. Int. Med.* 1991; 229: 533–538.
67. Slonim A., Paran E., Cristal N. Effect of isradipine on factors affecting blood viscosity. *Am. J. Hypertens.* 1991; 4: 117S–174S.
68. Linde T., Sandhagen B., Hagg A., Morlin C., Danielson B.G. Decreased blood viscosity and serum levels of erythropoietin after anti-hypertensive treatment with amlodipine or metoprolol: results of a cross-over study. *J. Hum. Hypertens.* 1996; 10: 199–205.
69. Lin M.S., Huan C.S., Leen D.Y. Lack of effects of calcium antagonists on red blood cell deformability in hypertension. *Int. J. Clin. Pharmac. Ther. Tox.* 1988; 26: 585–587.
70. Singh G., Chaudry K.I., Chaudry I.H. Diltiazem reduces whole blood viscosity following trauma-hemorrhagic shock and resuscitation. *Circ. Shock* 1993; 39: 231–236.
71. Jonsson G., Fossum E., Kjeldsen S.E., Hoieggan A., Os I., Eide I., Westheim A. Lower plasma noradrenaline and blood viscosity on carvedilol vs atenolol in men with recent myocardial infarction. *Blood Press.* 2002; 11: 377–384.
72. Zannad F., Bray-Desbosc L., el Ghawi R. i wsp. Effects of lisinopril and hydrochlorothiazide on platelet function and blood rheology in essential hypertension: a randomly allocated double-blind study. *J. Hypertens.* 1993; 11: 559–564.
73. Torricelli P., Palareti G., Marchetta F. i wsp. Atenolol but not chlortalidone improves hemorheology in patients with essential hypertension. *Clin. Hemorheol.* 1987; 7: 485–488.
74. Frohlich E.D., Messerli F.H., Pegram B.L., Kardon M.B. Hemodynamic and cardiac effects of centrally acting antihypertensive drugs. *Hypertension* 1984; 6: 1176–1181.
75. Martinez M., Vay A., Labios M., Gabriel F., Guiral V., Aznar J. The effect of long-term treatment with hypotensive drugs on blood viscosity and erythrocyte deformability in patients with essential arterial hypertension. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 1997; 17: 193–198.
76. Marcinkowska-Gapińska A., Jaroszyk F., Elikowski W., Kubisz L. The effect of acetylosalicylic acid and acenocoumarin on rheological properties of blood studied on patients after myocardial infarction. *Curr. Topics Bioph.* 2004; 28: 3–8.
77. Meade T.W. Design and intermediate results of the Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction (LEADER) trial of bezafibrate in men with lower extremity arterial disease. *Curr. Control. Trials. Cardiovasc. Med.* 2001; 2: 195–204.
78. Sinzinger H., Pirich C., Kondor P., Etti H. Atherogenic risk reduction in patients with dyslipidaemia. Comparison between bezafibrate and lovastatin. *Eur. Heart J.* 1995; 16: 1491–1501.