

Ciśnienie centralne jako wskaźnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych

Central blood pressure as a risk marker for cardiovascular complications

Summary

Blood pressure differs along the vascular tree. Measurement of brachial artery cuff pressure may not correspond to aortic or carotid artery pressure, so called central pressure, which is better risk predictors for organ complications of hypertension. Central blood pressure is mostly affected by changes in arterial stiffness. Recent data show that despite similar effect on brachial arterial pressure anti-hypertensive drugs may differently affect central pressure. Ongoing clinical trials include measurement of central pressure to evaluate its significance.

key words: central arterial pressure, pulse wave, arterial stiffness, augmentation index

Arterial Hypertension 2006, vol. 10, no 5, pages 341–349

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze stanowi jeden z najważniejszych czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Prowadzi do powstawania zmian strukturalnych w układzie naczyniowym: upośledza czynność śródbłonna, powoduje przerost i przebudowę ściany naczyń, zmniejsza ich podatność oraz przyspiesza rozwój miażdżycy [1–4].

Konsekwencjami tych zjawisk są między innymi: zwiększenie zachorowalności na chorobę niedokrwinną serca, niewydolność serca i nerek oraz udar mózgu [1].

Ze względu na ograniczone możliwości zastosowania metod inwazyjnych podejmowane są próby

uzyskania adekwatnej nieinwazyjnej oceny wskaźników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, w tym związanych z właściwościami ściany dużych tętnic.

Zmniejszenie elastyczności ściany tętniczej wiąże się z przebudową układu naczyniowego (tzw. remodelingiem), między innymi ze wzrostem grubości poszczególnych jej warstw. Zmiany dotyczą przede wszystkim warstwy wewnętrznej i środkowej ściany tętniczej [2].

Podwyższone ciśnienie w naczyniu powoduje zwiększone naprężenie w jego ścianie, co stymuluje wytwarzanie czynników wazokonstrykcyjnych oraz mitogennych, jak również włókien kolagenu w przestrzeni międzykomórkowej [3].

Proces rozwoju przebudowy naczyniowej obejmuje kilka faz:

- detekcji sygnału (biochemicznego lub hemodynamicznego) przez komórki śródbłonna;
- transmisji sygnału do ich wnętrza;
- syntezy i uwolnienia czynników wzrostu;
- komunikacji międzykomórkowej;
- zmian w obrębie ściany naczynia [4].

Jako narząd, duże naczynia tętnicze spełniają dwie istotne funkcje: transportującą objętość krwi i amortyzującą pulsacyjny charakter przepływu. Pierwsza z nich odpowiada za przepływ krwi z minimalną utratą ciśnienia perfuzji do tkanek i narządów. Funkcja amortyzująca zapewnia ciągłość strumienia krwi.

Miażdżycą, ze względu na ogniskowy charakter zmian, w większym stopniu upośledza funkcję przewodzącą. Natomiast nadciśnienie tętnicze i proces starzenia, poprzez zmiany degeneracyjne i sztywnienie ścian naczyń, oddziałują głównie na funkcję amortyzującą.

W ocenie czynników wpływających na podatność tętnic należy także uwzględnić rodzaj naczyń, do których mają się one odnosić. Dotyczy to podziału na tętnice sprężyste i mięśniowe. Zwiększona sztywność tętnic sprężystych jest efektem stopniowej degradacji włókien elastyny. Są one z czasem zastępowane przez włókna kolagenu typ I i V [3, 5],

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Zbigniew Gaciong
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego
i Angiologii Akademii Medycznej w Warszawie
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa
tel.: (022) 599–28–28, faks: (022) 599–18–28
e-mail: zgaciong@hotmail.com

 Copyright © 2006 Via Medica, ISSN 1428–5851

będące znacznie mniej podatnymi na rozciąganie, i poprzez te właściwości zmniejszające podatność tętnic. Fragmentacja utkrania sprężystego i jego zwapnienia oraz zwiększenie zawartości kolagenu są najwyraźniejsze w warstwie podśródnabłonkowej i środkowej dużych tętnic. Bardzo często ze zwiększoną sztywnością tętnic współlistnieje zaburzona funkcja śródbłonka. Sytuacja taka szczególnie dotyczy chorych na cukrzycę, z rodzinną hipercholesterolemią i palących tytoń. Śródbłonek jest niezwykle istotnym regulatorem elastyczności tętnic — zarówno pochodzenia funkcjonalnego jak i strukturalnego [2].

Za zmniejszenie podatności naczyniowej z wiekiem mogą być także odpowiedzialne zaburzenia czynnościowe, związane ze zmniejszeniem produkcji substancji o charakterze wazodylatacyjnym (tlenek azotu) oraz przewagą działania wazokonstrykcyjnych receptorów α nad wazodylatacyjnymi receptorami β [3].

Bardzo istotne są wyniki badań, w których oceniano strukturalne i genetyczne podłoże sztywności tętnic. W pracach tych wykazano, że geny wiążą się ze spadkiem podatności ściany naczyniowej. Zwiększona sztywność naczyń jest więc prawdopodobnie częściowo uwarunkowana genetycznie.

Udowodniono między innymi, że wzrost sztywności ścian tętnic szyjnych była większa u młodych dorosłych, u których w rodzinie wystąpiły przypadki zawału serca lub cukrzycy niż u młodzieży rodzinie nieobciążonej. Podobnie u potomstwa rodziców z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono wyższe wartości wzmocnienia amplitudy fali tętna (AIx) w porównaniu z grupą kontrolną [6].

Pomiary tradycyjne ciśnienia tętniczego

Tradycyjna sfigmomanometria jest nadal najprostszym badaniem o podstawowym znaczeniu dla praktyki klinicznej. Niestety, umożliwia uzyskanie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego jedynie w tętnicy ramiennej. Dla uproszczenia wartości te są uznawane za odpowiadające ciśnieniu centralnemu, panującemu w aortalnej. Badanie tradycyjne nadal jest i zapewne długo pozostanie podstawowym narzędziem do określania ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych czy ryzyka zgonu związanego z układem krążenia, czy też do wykrywania nadciśnienia tętniczego i jego dalszej kontroli w trakcie leczenia [7].

Jednak rzeczywiste centralne ciśnienie aortalne, które bezpośrednio odpowiada za stopień obciążenia lewej komory, zależy nie tylko od objętości wyrzutowej (SV, *stroke volume*) i oporu obwodowego (TPR, *total peripheral resistance*), ale także od właściwości elastycznych

tętnic, z którymi z kolei związany jest rodzaj fal tętna, ich czasowa i przestrzenna synchronizacja z pracą serca, co ma bezpośredni wpływ na obciążenie następcze lewej komory serca [8].

Ciśnienie tętna obwodowe (w tętnicy ramiennej)

Jedną z najprostszych prób pośredniego wyznaczenia sztywności tętnic jest obliczenie obwodowego ciśnienia tętna (PP, *pulse pressure*), będącego różnicą między wartościami ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, uzyskanymi z tradycyjnych pomiarów na tętnicy ramiennej. Wartość ciśnienia tętna zmienia się wraz z podatnością ściany tętniczej. Im większa podatność naczyń, tym niższe PP. Zmiana struktury ściany powoduje odpowiednio zmianę PP. W warunkach fizjologicznych na poszczególnych odcinkach układu tętniczego PP wzrasta w kierunku od dużych tętnic typu elastycznego do obwodowych tętnic mięśniowych.

Ciśnienie tętna zależy także od objętości wyrzutowej lewej komory. W przypadku zmniejszenia się wyrzutu serca właściwości elastyczne tętnic w jeszcze większym stopniu wpływają na wzrost PP. Jest to istotne ze względu na znaczenie PP jako niezależnego czynnika ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych, szczególnie u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Wartością, od której stwierdzono wyższe ryzyko jest 63 mm Hg. Wykazano przewagę PP jako wskaźnika ryzyka nad ocenianym niezależnie skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym [9].

Ciśnienie tętna centralne (aortalne) — metody pomiarów

Za jeden z najważniejszych wskaźników związanych z występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych uważa się ciśnienie tętna w aortalnej (*AoPP, aortic pulse pressure*)

Aortalna prędkość fali tętna, zwłaszcza jej wartości powyżej 13,5 m/s, okazała się istotniejszym wskaźnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego niż stężenie kreatyniny, przerost mięśnia lewej komory czy stężenie cholesterolu frakcji całkowitego oraz cholesterolu frakcji HDL. Ponadto lepiej określa ryzyko zawału serca niż na przykład palenie tytoniu oraz ma istotne znaczenie w określaniu ryzyka wystąpienia udaru mózgu [1].

Pomiary bezpośrednie, inwazyjne

Badania aortalnego ciśnienia tętniczego metodą bezpośrednią, czyli tak zwaną krwawą wiążą się

z koniecznością nakłucia układu tętniczego, co w oczywisty sposób utrudnia zastosowanie tego pomiaru, szczególnie do okresowej oceny skuteczności farmakoterapii. Przy zakładaniu kaniuli naczyniowej najczęściej wykorzystywany jest dostęp przez tętnicę promieniową, rzadko, przy szczególnych wskazaniach wynikających najczęściej ze współistniejących innych procedur naczyniowych, przez tętnicę udową lub ramienną. Prawidłowe wartości ciśnienia centralnego skurczowego, oznaczone metodą bezpośredniego pomiaru, wynoszą 100–140 mm Hg, a rozkurczowego 60–90 mm Hg; wartości średnie to 70–105 mm Hg [10].

Pomiary pośrednie, nieinwazyjne

Do nieinwazyjnych pomiarów ciśnienia aortalnego stosuje się najczęściej tonometrię aplanacyjną — jeden ze sposobów rejestracji kształtu obwodowej fali tętna w dużych, powierzchownych tętnicach, który wykazuje dodatnią korelację z mierzonym w sposób inwazyjny aortalnym ciśnieniem centralnym [11]. Dzięki tej metodzie uzyskiwane są takie wyznaczniki elastyczności, jak na przykład:

1. Wskaźnik wzmocnienia ciśnienia fali (AIx, *augmentation index*) — może być wyznaczany jako:

— iloraz wzmocnienia amplitudy fali (ΔP) i wartości ciśnienia tętna w aorcie (AoPP):

$$AIx = \Delta P / AoPP (\%)$$

Wartość wskaźnika odzwierciedla procentowy wzrost lub spadek amplitudy fali tętna w aorcie (PP w aorcie) w wyniku docierania do serca fal odbitych z obwodu układu tętniczego.

— iloraz ciśnień późnego i wczesnego skurczowego szczytu na ramieniu anakrotycznym fali tętna w aorcie wstępującej:

$$AIx = P2 / P1 (\%)$$

Wartość wskaźnika ciśnienia w aorcie świadczy o stopniu rozszerzalności jej ściany i określa prędkość fali tętna oraz czas do powrotu fal odbitych z obwodu [12]. Wskaźnik wzmocnienia ciśnienia centralnego zależy od czasu, w którym fala z odbicia dotrze do punktu pomiaru w aorcie. Dotyczy to tego samego cyklu serca, który generuje falę [13].

2. Wzmocnienie amplitudy ciśnienia fali tętna (AP, *augmentation pressure*), czyli różnica pomiędzy wartościami późnego (P2) i wczesnego (P1) szczytu ciśnienia skurczowego na ramieniu wstępującym (anakrotycznym) fali tętna (ryc. 1).

$$\Delta P = P2 - P1$$

Wartość ΔP określa względny wzrost lub spadek wartości ciśnienia późnoskurczowego w aorcie wstępującej, pod wpływem fal odbitych, docierających z obwodu. Aortalne wzmocnienie amplitudy fali ciśnienia uznano za istotny wskaźnik ryzyka epizodów

sercowo-naczyniowych, w tym udarów mózgu. Każdy wzrost AP o 10 mm Hg odpowiada około 20-procentowemu wzrostowi powikłań, takich jak niestabilna choroba wieńcowa, zawał serca, udar mózgu lub zgon [14].

Fala tętna promieniowa i szyjna różnią się istotnie między sobą, natomiast różnice te nie występują w takim stopniu między falami w tętnicy szyjnej wspólnej i w aorcie wstępującej. Rejestracja fali tętna z tętnicy szyjnej może więc być wykorzystywana do oceny ciśnień panujących w aorcie wstępującej [12]. Wykazano, że oceniane metodą tonometryczną wzmocnienie fali na tętnicy szyjnej wspólnej korelowało dodatkowo z przerostem lewej komory i było opisywane jako niezależny czynnik ryzyka przerostu mięśnia sercowego [12].

3. Podatność tętnic (C, *compliance*) — zależność względnej zmiany średnicy i powierzchni przekroju tętnicy do zmiany ciśnienia tętniczego, przy założeniu stałej długości naczynia. Konieczne jest odniesienie podatności dla aktualnego w czasie badania ciśnienia tętniczego.

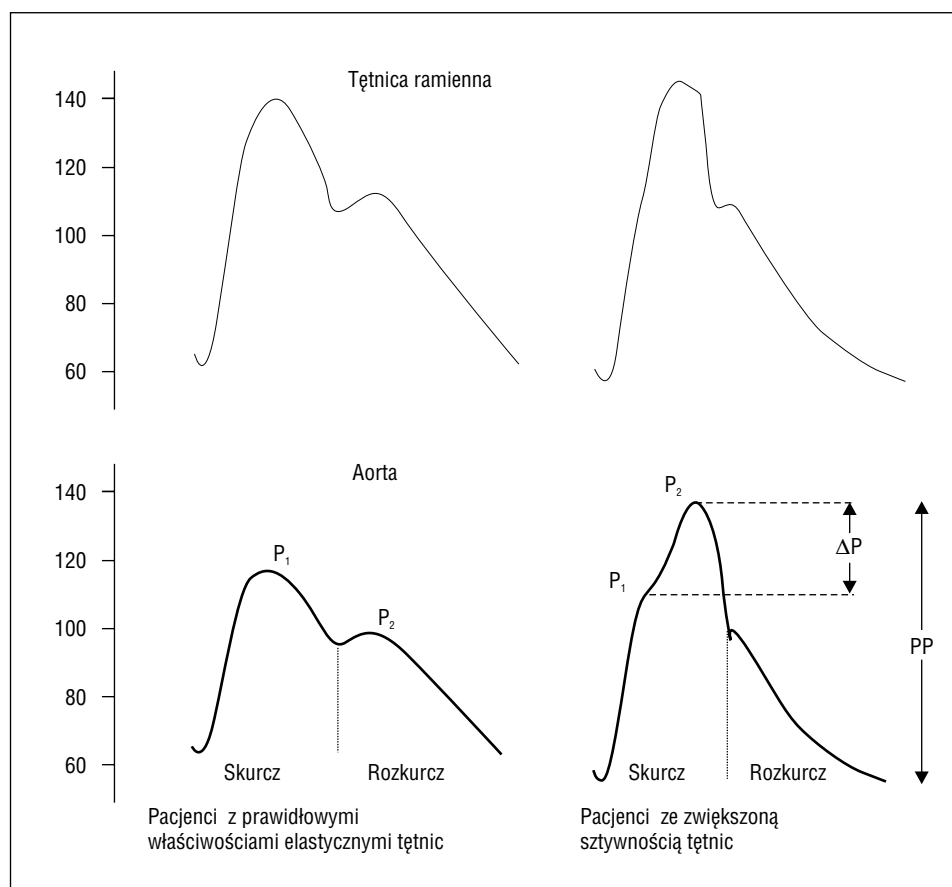
4. Rozszerzalność tętnic (d, *distensibility*) — określenie podatności tętnicy w odniesieniu do początkowej objętości lub średnicy naczynia.

5. Prędkość fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*) — stanowi pochodną rozszerzalności i sztywności tętnicy. Z tego względu jej wartości różnią się w zależności od lokalizacji badania poszczególnych odcinków układu tętniczego, co wynika z różnych właściwości ściany tętniczej. Objętość wyrzutowa lewej komory serca do aorty wstępującej wywołuje rozszerzenie naczynia i powstanie fali tętna, rozchodzącej się z określoną prędkością dalej wzdłuż układu tętniczego.

Badanie PWV jest nieinwazyjną metodą pomiaru, cechującą się dużą powtarzalnością wyników. Istnieją różne techniki rejestracji PWV. W celu opisanie właściwości elastycznych aorty i dużych tętnic, najczęściej stosuje się szyjno-udową prędkość fali tętna (cfPWV), nazywaną także aortalną prędkością fali tętna (AoPWV, w skrócie PWV). Badanie wykonuje się na odcinku pomiędzy tętnicą szyjną wspólną i tętnicą udową. Uzyskuje się zapis fali tętna z określonych odcinków tętniczych, na podstawie których przy podanej odległości jest obliczana prędkość fali tętna.

Dla szerszego klinicznego zastosowania PWV istotnym problemem jest brak jednoznacznie określonych zakresów norm. Związek pomiędzy wartością średniego ciśnienia tętniczego (MBP, *mean blood pressure*), ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) można przedstawić za pomocą równania:

$$PWV = 0,07 \times SBP [mm Hg] + 0,09 \times \text{wiek [lata]} - 4,3 [m/s] [16].$$



Rycina 1. Schematyczny zapis fali tętna. Wykresy ciśnienia na tętnicy ramiennej i aorty. **A.** Dla tętnic o prawidłowych właściwościach elastycznych. **B.** U chorych z upośledzeniem elastyczności tętnic [15]

Figure 1. Schematic representation of pulse pressure amplification. Typical pressure tracings from the brachial artery and central aorta. **A.** Subject with compliant large arteries. **B.** Subject with stiff large arteries [15]

U dzieci są to zwykle wartości rzędu 5–6 m/s, u młodych dorosłych (20–50 rż.): 7–9 m/s, u osób po 50 rż.: 9–11 m/s. Wartości powyżej 12 m/s uznawane są za nieprawidłowe [17, 18].

W warunkach prawidłowych wartość prędkości fali tętna jest niska i punkty odbicia stwierdza się głównie na początku odcinka obwodowych naczyń oporowych. Z wiekiem oraz wzrostem ciśnienia PWV znacznie się zwiększa, co wynika z przybliżenia punktów odbicia i wystąpienia późnego szczytu na krzywej ciśnienia. Prowadzi to do nieproporcjonalnie większego wzrostu SBP niż DBP i zwiększenia PP.

Wśród bardziej zaawansowanych technik nieinwazyjnego pomiaru AoPWV tętna, zwłaszcza w odcinku proksymalnym aorty, znajduje się metoda wykorzystująca obrazowanie z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego. Jednak ze względu na znaczny koszt badania, trudności z jego dostępnością, jak i długi czas jego trwania, nie jest ono szerzej stosowane [2].

Ograniczenia metod nieinwazyjnych

W wypadku tonometrii aplanacyjnej zapis fali tętna może ulec zniekształceniu ze względu na dość małą powierzchnię czujnika tonometru w stosunku do badanej tętnicy.

Najczęstsze przyczyny to:

- ruchy badanego lub badającego w trakcie rejestracji, powodujące artefakty w zapisie krzywej;
- zbyt duża siła nacisku, co powoduje zniekształcenie fali w fazie rozkurczowej z ostrym, ujemnym zagięciem przed kolejną fazą skurczową albo odwrócenie fali w fazie skurczowej;
- niewłaściwy kąt pomiędzy tonometrem a badanym naczyniem (czujnik powinien być przyłożony prostopadle do naczynia).

Zniekształceń tych można uniknąć poprzez zastosowanie urządzeń stereotaktycznych — stabilizujących tonometr, jak również zapewnienie badanemu i badającemu odpowiednich warunków w trakcie pomiaru oraz przeprowadzenie kontroli powtarzalności badania [19].

Wśród czynników odpowiedzialnych za zmienność wyników pomiarów PWV należy brać pod uwa-

gę otyłość pacjenta, która może utrudnić określenie rzeczywistej odległości pomiędzy badanymi punktami. U niektórych pacjentów w podeszłym wieku może dojść także do zaniżenia wartości PWV, ponieważ z wiekiem aorta przybiera bardziej kręty przebieg [2].

W celu dalszego rozszerzenia zastosowania klinicznego przynajmniej niektórych z opisanych w ogromnym skrócie metod konieczne jest przede wszystkim jednoznaczne zdefiniowanie zakresów norm wartości, w tym także dokładniejsze określenie prawidłowych parametrów pomiarów dla poszczególnych grup wiekowych. Innym podstawowym problemem metodologicznym jest konieczność uwzględnienia w czasie każdego badania aktualnego ciśnienia tętniczego oraz częstości serca [19], mała liczebność grupy czy też wykonywanie pomiarów nieinwazyjnych (przy użyciu mankietu, jak i tonometrii) nad tą samą tętnicą ramienną albo zbyt krótkie różnice czasowe pomiędzy poszczególnymi pomiarami [20].

Ciśnienie tętna centralne (aortalne) jako wskaźnik ryzyka sercowo-naczyniowego

Na podstawie dotychczasowych badań uznano niektóre wskaźniki elastyczności układu tętniczego, przede wszystkim PWV, za nowe, istotne czynniki rokownicze u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Na zmiany w wartościach PWV, a co za tym idzie — na sztywność tętnic, wpływa wiele czynników, między innymi wiek, obecność nadciśnienia tętniczego, cukrzyca, miażdżycy czy niewydolności nerek. Wraz ze wzrostem sztywności tętnic dochodzi do wzrostu pulsacyjnego ciśnienia tętniczego, co powodowane jest wzrostem SBP i obniżeniem DBP. To doprowadza do wzrostu obciążenia następczego i upośledza perfuzję wieńcową [21]. Wraz z wiekiem dochodzi do zmian kształtu fali tętna w aorcie, co głównie wywołane jest zmianą sumowania się fal tętna odbitych od obwodu i fali generowanej przez serce [9]. Fala odbita dociera do serca w fazie skurczu, powodując wzrost ciśnień w aorcie wstępującej — skurczowego i pulsacyjnego. Dodatkowo obniżeniu ulega wczesne aortalne DBP, co wpływa na upośledzenie perfuzji wieńcowej, zwłaszcza w przypadku już istniejącego przerostu mięśnia sercowego. Zwiększona sztywność tętnic powoduje więc zarówno wzrost SBP, jak i obniżenie DBP oraz prowadzi do zwiększenia częstości izolowanego nadciśnienia skurczowego, cechującego się wysokim PP. W jednym z badań, w ciągu 2-letniej obserwacji stwierdzono, że ryzyko wystąpienia epizodów sercowych

i mózgowo-naczyniowych można było określić na podstawie kilkakrotnie powtarzanych pomiarów PWV. Autorzy uważają, że w przyszłości ocena PWV tętna może się stać cennym badaniem przesiewowym w celu selekcji chorych z najwyższym ryzykiem [22].

Zmiany właściwości ściany tętnic, w tym ich sztywnienie, są ściśle powiązane z zaawansowaniem procesu miażdżycowego. Jednak zróżnicowanie struktury tętnic na poszczególnych odcinkach i ograniczenia metodologiczne powodują, że dość trudno jednoznacznie korelować wskaźniki sztywności z morfologicznymi wykładnikami miejscowych zmian miażdżycowych. Według niektórych autorów jednym z czynników wpływających zarówno na właściwości elastyczne, jak i na zmiany miażdżycowe może być homocysteina, która działając na ścianę naczynia, powoduje degradację elastyny w błonie wewnętrznej, aktywację procesów włóknienia i kalcyfikacji, uszkodzenie śródbłonna oraz wzrost uwalniania z niego czynnika von Willebranda i zmniejszenie wydzielania tlenu azotu. Innymi czynnikami mogą być fibrynogen czy także lipoproteina Lp(a) [23]. Autorzy niektórych prac wykazują zależności między wskaźnikami elastyczności i zaawansowaniem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Tego typu korelacje stwierdzono między innymi u pacjentów z niewydolnością nerek, ze szczególnie wysoką częstotliwością powikłań sercowo-naczyniowych. Proporcjonalnie do zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych wykazano wzrost wskaźników sztywności tętnic, takich jak PWV i AIX [24]. Zwiększone obciążenie lewej komory serca jest jednym z czynników prowadzących do przerostu mięśnia i związanym z przerostem zwiększonym ryzykiem epizodów niedokrwiennych. Wykazano, że wzmocnienie fali na tętnicy szyjnej wspólniej oceniane metodą tonometryczną korelowało dodatnio z przerostem lewej komory i było opisywane jako niezależny czynnik ryzyka przerostu [12].

Nadciśnienie tętnicze

Podwyższone ciśnienie tętnicze, a zwłaszcza jego składowa pulsacyjna, wiąże się ze zmianami w strukturze tętnic. Dochodzi tam do przebudowy, która z kolei prowadzi do zmniejszenia elastyczności ściany tętnic. Dodatkowo zmiana ulega funkcja śródbłonna oraz dochodzi do miejscowej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron. Zmiany te doprowadzają do zaburzeń zblizonych w swoim charakterze do zmian wywołanych procesem starzenia się organizmu. Wzrasta liczba i szybkość, z jaką docierają do serca

fale odbite z obwodu układu tętniczego, co prowadzi do podwyższenia PWV. Udowodniono związek między obniżeniem podatności aorty a zwiększoną częstością pierwotnych incydentów wieńcowych u chorych na nadciśnienie tętnicze, przy prawidłowej funkcji nerek [PP]. U tych osób masa mięśnia sercowego wyraźnie koreluje z wysokością PP, niezależnie od średniego MBP [24]. Prędkość fali tętna wzrasta wraz ze stopniem ciężkości nadciśnienia tętniczego u obu płci i związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych [18]. Wczesny etap przebudowy tętnic jest odwracalny, dlatego też leczenie nadciśnienia wpływa korzystnie na proces przebudowy. Szczególnie zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny uznano za istotny czynnik zmniejszający niekorzystny proces przebudowy serca i naczyń u chorych z nadciśnieniem tętniczym [11, 21]. W przebiegu nadciśnienia tętniczego dochodzi do szeregu zmian, między innymi do zwiększenia pola przekroju poprzecznego, średnicy światła oraz grubości ściany aorty i dużych tętnic. Procesom tym towarzyszy wzrost PWV i zmniejszenie rozciągliwości ściany tętnic. Uznaje się, że punkty odbić fali tętna u chorych z nadciśnieniem są zlokalizowane głównie w środkowej części aorty piersiowej, co przyczynia się do znacznego wzrostu PP i SBP [2]. Dodatkowo przebudowa ściany naczyniowej jest jednym z czynników, który może wpływać na sprawność regulacyjną baroreceptorów zarówno w nadciśnieniu tętniczym, jak i w procesie starzenia się. W obu stanach opisywano zmniejszenie wrażliwości baroreceptorów oraz wykazywano zwiększenie dobowej zmienności ciśnienia tętniczego [3].

Nadciśnienie tętnicze sprzyja nasilonemu rozwojowi miażdżycy. Przyspieszony rozwój miażdżycy w tętnicach wieńcowych zwiększa częstość ostrych zespólów wieńcowych. Ponadto poprzez zwiększone obciążenie następcze dochodzi do przerostu kardiomiocytów. Ponieważ zaopatrujące serce naczynia krwionośne nie ulegają adekwatnej angiogenezie, dochodzi do stanu sprzyjającego niedokrwieniu mięśnia sercowego. U osób z nadciśnieniem częściej dochodzi do takich powikłań, jak tętniak rozwarstwiający aorty czy niedokrwienie kończyn.

Poszczególne grupy leków hipotensyjnych w różnym stopniu wpływają na PWV tętna i ciśnienie centralne, mimo że w pomiarach tradycyjnych w podobnym stopniu powodują obniżenie ciśnienia tętniczego [25, 26].

Wykazano, że antagoniści wapnia i inhibitory konwertazy angiotensyny II, niezależnie od działania obniżającego ciśnienie tętnicze, wpływają także na elastyczność naczyń. Inhibitory konwertazy angiotensyny także działają rozkurczająco na mięśniówkę gładką ściany tętnic, co prowadzi do zwiększenia

jej podatności. Antagoniści wapnia działają na ścianę tętniczą niezależnie od zmian mechanicznych związanych z obniżeniem ciśnienia. Powodują też wzrost podatności ściany tętnicy.

Leki moczopędne nieznacznie wpływają na sztywność tętnic, a efekt jest raczej czynnościowy niż strukturalny [2].

Statyny, przez działanie na migrację i proliferację komórek mięśni gładkich, mogą wpływać na elastyczność tętnic. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazano korzystny wpływ tych leków na wartości PWV [2].

Azotany redukują natężenie fali odbitej, bez zmniejszania współczynnika odbicia na obwodzie. Efekt ten powstaje dzięki rozszerzeniu i wzrostowi rozciągliwości małych tętnic doprowadzających, położonych proksymalnie w stosunku do tętniczek [27, 28]. Azotany redukują wartości SBP, PP i AIx, natomiast ich efekt w stosunku do PWV, obwodowego oporu tętniczego i obwodowego ciśnienia tętniczego jest nieznaczny [26]. Nitrogliceryna zmniejsza impedancję tętnic i obciążenie lewej komory serca. Wlew nitrogliceryny wywołuje wzrost podatności tętnic, co ma dodatkowe znaczenie w redukcji obciążenia lewej komory, ale efekt ten nie jest duży [2].

Najnowsze badania dotyczące właściwości naczyń u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym

Badania właściwości elastycznych dużych tętnic dopiero od niedawna znalazły zastosowanie w badaniach klinicznych przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów. Obecnie najnowszym dużym badaniem, opublikowanym w marcu 2006 roku jest CAFE (*The Conduit Artery Function Evaluation*) [29], obejmujące podgrupy pacjentów z badania *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT). Projekt badania opierał się na założeniu, że poszczególne grupy leków hipotensyjnych mogą w różny sposób oddziaływać na ciśnienie centralne, mimo podobnego wpływu na ciśnienie mierzone na tętnicy ramiennej. Porównano wpływ dwóch różnych terapii hipotensyjnych: atenololu w połączeniu z diuretykiem tiazydowym oraz amlodipiny z perindoprilem, na ciśnienie centralne w aorcie i zmiany hemodynamiczne w układzie tętniczym w ciągu około 3–4 lat u 2073 (początkowo 2199) chorych z pięciu ośrodków biorących udział w badaniu ASCOT. Jako metodę pomiaru wartości ciśnienia centralnego i wskaźników hemodynamicznych w aorcie zastosowano tonometrię aplanacyjną z analizą kształtu fali tętna oraz PWV. Mimo porównywalnego w obydwu gru-

pach wpływu hipotensyjnego na ciśnienie mierzone metodą tradycyjną ($\Delta 0,7$ mm Hg; 95% CI [confidence interval, przedział ufności]: 0,4–1,7; $p = 0,2$), większy wpływ na ciśnienie aortalne wykazano w grupie leczonej amlodipiną i perindoprilem (ciśnienie centralne skurczowe $\Delta 4,3$ mm Hg; 95% CI: 3,3–5,4; $p = 0,0001$; ciśnienie tętna centralnego $\Delta 3,0$ mm Hg; 95% CI: 2,1–3,9; $p < 0,0001$). Z modelu Coxa wykazano, że ciśnienie centralne było w sposób istotny statystycznie powiązane ze złożonym punktem końcowym, składającym się z całkowitej liczby zdarzeń/zabiegów sercowo-naczyniowych i częstości rozwoju niewydolności nerek ($p < 0,0001$ przed i $p < 0,05$ po uwzględnieniu zmiennych wyjściowych). Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że poszczególne grupy leków hipotensyjnych wywierają różny wpływ na ciśnienie aortalne, mimo podobnych efektów hipotensyjnych na poziomie pomiarów ciśnienia w tętnicy ramiennej. Co więcej, we wnioskach z badania przedstawiono pogląd, że to właśnie różnica w wartościach aortalnego ciśnienia centralnego może być odpowiedzialna za różnice w efektach klinicznych w poszczególnych ramionach badania ASCOT [30]. Istotne jest, że CAFE to pierwsze duże badanie z zastosowaniem pomiarów nieinwazyjnych ciśnienia centralnego w aorcie.

Innym, wcześniej wykonanym projektem z wykorzystaniem pomiarów właściwości elastycznych układu tętniczego, było badanie *Improvement in Blood Pressure, Arterial Stiffness and Wave Reflections With a Very-Low-Dose Perindopril/Indapamide Combination in Hypertensive Patient. A comparison with atenolol* (REASON), w którym zastosowano połączenie małej dawki perindoprilu i indapamidu w porównaniu z atenolem. Jako metodę pomiaru zastosowano analizę fali tętna oraz pomiar PWV. W badaniach wzięło udział 471 pacjentów. Obserwację prowadzono przez około 12 miesięcy. Przy podobnym obniżeniu DBP, połączenie perindoprilu z indapamidem w istotnie większym stopniu obniżyło SBP na tętnicy ramiennej (26,02 mm Hg; 95% CI: 28,90–23,14), a także PP (25,57; 95% CI: 27,70–23,44). Obie wersje farmakoterapii w podobnym stopniu zmniejszyły

Tabela I. Zmiany ciśnienia tętniczego w badaniu REASON [31]

Table I. Changes in blood pressure in REASON Study [31]

	Perindopril/ indapamid	Atenolol
Ciśnienie skurczowe, PP	↓↓	↓
Ciśnienie rozkurczowe	↓	↓
Prędkość fali tętna	↓	↓
Częstość pracy serca	↓	↓↓↓
Ciśnienie skurczowe w aorcie	↓↓↓	↓
PP w aorcie	↓↓	↓
Wzmocnienie fali w aorcie	↓↓	↓

PP (pulse pressure) — ciśnienie tętna

PWV, ale jedynie perindopril/indapamid wpłynęły na obniżenie SBP i zmniejszenie PP oraz zmianę kształtu fali tętna, odpowiadającą poprawie podatności tętnic szyjnych (tab. I) [31].

W kolejnym badaniu klinicznym z 2004 roku porównano wpływ na ciśnienie centralne czterech grup leków hipotensyjnych w odniesieniu do placebo. Próbę przeprowadzono u pacjentów w podeszłym wieku, z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego skurczowego, przy zastosowaniu tonometrii aplanacyjnej. Wykazano między innymi, że antagoniści wapnia i leki diuretyczne silniej obniżają ciśnienie tętnicze mierzone na tętnicy ramiennej niż inhibitory konwertazy angiotensyny czy antagoniści receptorów β . Natomiast współczynniki wzmocnienia fali tętna były wyższe przy zastosowaniu leków β -adrenolitycznych (tab. II) [32].

Cukrzyca

U młodych chorych na cukrzycę typu 1 stwierdzono, że upośledzenie korzystnego działania insuliny na podatność tętnic może być jednym z czynników przyspieszonego rozwoju zmian miażdżycowych [4]. Zaburzenia funkcji układu tętniczego, w tym centralnej podatności tętnic u chorych na cu-

Tabela II. Wpływ różnych grup leków hipotensyjnych na ciśnienie w aorcie [31]

Table II. Effect of different antihypertensive drugs on aortic pressure [31]

	Placebo	Inhibitory ACE	β -adrenolityki	Antagoniści wapnia	Diuretyki
Ciśnienie centralne [mm Hg]	23	18	26	16	17
Wskaźnik wzmocnienia aortalnego (%)	33,3	30	38,5	28	28,8

ACE (angiotensin-converting enzyme) — konwertaza angiotensyny

krzycę typu 1 pojawia się wcześniej niż powikłania związane z mikro- i makroangiopatią. Takie wskaźniki właściwości ściany tętniczej, jak PWV czy zmniejszona rozszerzalność aorty korelują z czasem trwania cukrzycy typu 1. Pod wpływem znajdującej się we krwi glukozy ściany naczyń krwionośnych stają się z wiekiem coraz sztywniejsze. Wynika to między innymi z procesu glikozylacji — cząsteczki glukozy wiążą się z białkami ściany naczyń krwionośnych [33, 34]. Procesy glikozylacji nieenzymatycznej stanowią jedną z głównych przyczyn rozwoju mikroangiopatii cukrzycowej. Zmiany te dotyczą białek osocza, elementów morfotycznych krwi, białek tkankowych oraz ścian naczyń. To właśnie reakcje dotyczące tych ostatnich w połączeniu ze zmianami odpowiedzialnymi za mikroangiopatię prowadzą do zwiększenia sztywności naczyń, co stwierdzono, wykazując u chorych na cukrzycę wzrost wartości PWV [2]. Wyniki badań sugerują, że nieenzymatyczna glikozylacja białek macierzy, i w szczególności kolagenu, może doprowadzać u chorych na cukrzycę do zmian podatności naczyń wieńcowych [33, 34]. Obecnie w fazie badań pozostaje substancja ALT-711, rozkładająca wiązania cukier–białko, dzięki czemu ma wpływać na poprawę właściwości elastycznych naczyń [27].

Także u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy oraz z cukrzycą typu 2 stwierdzono zmniejszoną podatność dużych tętnic. Sztywnienie tętnic związane jest już z wczesnym etapem cukrzycy typu 2, znacznie wcześniej przed pojawieniem się klinicznie stwierdzonej miażdżycy. Udowodniono dodatnią zależność między sztywnością tętnicy szyjnej a stężeniem glukozy w surowicy [8]. Potwierdzono związek pomiędzy podwyższoną PWV u chorych na cukrzycę a mikroalbuminurią. W innym badaniu wykazano, że sztywność ściany tętniczej u chorych na cukrzycę typu 2 jest niezależnym czynnikiem, związanym ze stopniowym upośledzeniem filtracji kłębuszkowej. Sugerowano możliwość zastosowania pomiaru PWV jako wskaźnika nie tylko makro-, ale także mikroangiopatii cukrzycowej [22, 34]. Dodatkowo stwierdzono występowanie podwyższonych wskaźników sztywności tętnic u zdrowych dzieci rodziców chorych na cukrzycę [35].

Przewlekła niewydolność nerek

Wśród wielu czynników mogących odpowiadać za zmiany naczyniowe u chorych z niewydolnością nerek należy wymienić toksyny mocznicowe, w tym przede wszystkim parathormon, zaburzenia lipidowe, elektrolitowe, a także współistniejące bardzo

często naciśnienie tętnicze [7, 21, 23]. Jednym z najprostszych wskaźników elastyczności układu tętniczego, u chorych z niewydolnością nerek często podwyższonego, jest ciśnienie tętna [36]. Z bardziej zaawansowanych wskaźników elastyczności, nieprawidłowych w niewydolności nerek, należy wymienić PWV i AIx [23]. Są one najbardziej powtarzalne, i to właśnie u chorych z niewydolnością nerek w najwyższym stopniu wykazano ich korelację ze śmiertelnością z powodu chorób sercowo-naczyniowych [20]. Szczególnie w zaawansowanej niewydolności nerek stwierdzono wyraźną zależność ze śmiertelnością całkowitą oraz sercowo-naczyniową. Wykazano poprawę rokowania u chorych, u których doszło do zmniejszenia PWV w odpowiedzi na leczenie hipotensyjne. Zmniejszenie PWV o około 1 m/s było związane ze zmniejszeniem ryzyka śmiertelności sercowo-naczyniowej, a także całkowitej [36].

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych badań należy stwierdzić, że ciśnienie centralne, czyli aortalne, dostarcza zdecydowanie więcej informacji dotyczących stanu układu sercowo-naczyniowego niż tradycyjna sfigmomanometria. Szersze zastosowanie omówionych jedynie w zarysie metod powinno doprowadzić do dalszego udoskonalenia oceny ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych, związanej z nimi śmiertelności oraz śmiertelności całkowitej w różnych grupach chorych. Konieczne jest jednak dalsze udoskonalenie metodologii oraz zastosowanie jej w kolejnych dużych, randomizowanych badaniach klinicznych.

Streszczenie

Ciśnienie tętnicze i kształt fali tętna różnią się w poszczególnych odcinkach drzewa tętniczego. Ciśnienie panujące w aorcie i tętnicy szyjnej, nazywane ciśnieniem centralnym, wydaje się lepiej określać ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych naciśnienia niż wartość mierzona standardową techniką w tętnicy ramiennej. Zmiany ciśnienia centralnego są w znacznej mierze warunkowane postępującym stwardnieniem tętnic. Dane z ostatnich wskazują, że leki hipotensyjne mogą w odmienny sposób wpływać na ciśnienie centralne i obwodowe. Znaczenie tego zjawiska pozostaje przedmiotem toczących się badań klinicznych.

słowa kluczowe: ciśnienie centralne, fala tętna, sztywność ściany tętnicy, wskaźnik wzmocnienia
Naciśnienie Tętnicze 2006, tom 10, nr 5, strony 341–349

Piśmiennictwo

- Blacher J., Asmar R., Djane S., London G.M., Safar M.E. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1111–1117.
- Zajac M., Drozd J., Kurpesa M., Trzos E., Rechciński T. Nieinwazyjna ocena podatności tętnic. *Forum Kardiologów* 2004; 9 (3): 79–87.
- Gryglewska B., Grodzicki T., Gąsowski J., Piejko A., Kocemba A. Sztywność naczyń a wahania ciśnienia tętniczego u osób z nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie tętnicze* 1999; 3 (4): 221–226.
- Cwynar M., Wojciechowska W., Kawecka-Jaszcz K., Grodzicki T. Mechanizmy przebudowy dużych naczyń tętniczych. *Przegl. Lek.* 2002; 59 (supl. 3): 1–8.
- Rajzer M., Kawecka-Jaszcz K. Podatność tętnic w nadciśnieniu tętniczym. *Od patofizjologii do znaczenia klinicznego. Nadciśnienie Tętnicze* 2002; 6 (1): 61–73.
- Laurent S., Boutouyrie P., Lacolley. Strukturalne i genetyczne podłoże sztywności tętnic. *Hypertension* 2005; 45: 1050–1055.
- Matsui Y., Kario K., Ishikawa J., Eguchi K., Hoshida S., Shimada K. Reproducibility of arterial stiffness indices (pulse wave velocity and augmentation index) simultaneously assessed by automated pulse wave analysis and their associated risk factors in essential hypertensive patients. *Hypertens. Res.* 2004; 27: 851–857.
- Cockcroft J.R., Webb D.J., Wilkinson I.B. Arterial stiffness, hypertension and diabetes mellitus. *J. Hum. Hypertens.* 2000; 14: 377–380.
- O'Rourke M.F., Adji A. An updated clinical primer on large artery mechanics: implications of pulse waveform analysis and arterial tonometry. *Curr. Opin. Card.* 2005; 20: 275–281.
- Mandecki J. *Kardiologia. PZWL, wydanie I, Warszawa 2000.*
- Cameron J.D., McGrath B.P., Dart A.M. Use of artery applanation tonometry and a generalized transfer function to determine aortic pressure augmentation in subjects with treated hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 1214–1220.
- Wojciechowska W., Cwynar M., Gryglewska B., Kawecka-Jaszcz K. Analiza fali tętna: od podstaw do zastosowań. *Przegl. Lek.* 2002; 59 (supl. 3): 9–14.
- Woodman R.J., Watts G.F. Measurement and application of arterial stiffness in clinical research: focus on new methodologies and diabetes mellitus. *Med. Sci. Monit.* 2003; 9 (5): RA101–109.
- Chirinos J.A., Zambrano J.P., Chakko S. i wsp. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension* 2005; 45: 980–985.
- Oliver J.J., Webb D.J. Noninvasive Assessment of Arterial Stiffness and Risk of Atherosclerotic Events. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 554–566.
- Asmar R., Benetos A., Topouchian J. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. *Hypertension* 1995; 26: 485–490.
- Ramos E., Perez-Quintero J.A., Encinas S.M. i wsp. Carotid-femoral pulse wave velocity in children and adolescents from 2–18 years. *Hypertension* 2004; 43: 163–170.
- Tomiyaama H., Arai T., Koji Y., Yabe M. i wsp. The age-related increase in arterial stiffness is augmented in phases according to the severity of hypertension. *Hypertens. Res.* 2004; 27: 465–470.
- Sa Cunha R., Pannier B., Benetos A. Associations between high heart rate and arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects. *J. Hypertens.* 1997; 15: 1423–1433.
- Cloud G.C., Rajkumar C., Kooner J., Cooke J., Bulpitt C.J. Estimation of central aortic pressure by SphygmoCor requires intra-arterial peripheral pressures. *Clinical Science* 2003; 105: 219–225.
- London G.M., Marchais S.J., Guerin A.P., Metivier F. Impairment of arterial function in chronic renal disease: prognostic impact and therapeutic approach. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 13–15.
- Czarnecka D., Zabojszcz M. Przebudowa naczyń a ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. *Przegl. Lek.* 2002; 59 (supl. 3): 15–24.
- Walus-Miarka M., Czarnecka D., Kawecka-Jaszcz K. i wsp. Prędkość fali tętna a wybrane czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca u pacjentów z cukrzycą typu 2. *Przegl. Lek.* 2005; 62: 46–48.
- Covic A., Haydar A.A., Bharmar-Ariza P., Gusbeth-Tatomir P., Goldsmith D.J. Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients. *J. Nephrol.* 2005; 18: 388–396.
- Van Bortel L.M., Struijker-Boudier H.A., Safar M.E. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension. *Hypertension* 2001; 38 (4): 914–21.
- Sandrine C. Millasseau, Sundip J. i wsp. Pressure wave reflection assessed from the peripheral pulse: is a transfer function necessary? *Hypertension* 2003; 41: 1016–1020.
- Kass D.A., Shapiro E.P., Kawaguchi M. i wsp. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation* 2001; 104: 1464–1470.
- Nichols W.W. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 3S–10S.
- Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. i wsp.; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113 (9): 1213–1225.
- Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. i wsp. for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
- Asmar R.G., London G.M., O'Rourke M.E., Safar M.E., for the REASON project coordinators and investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38: 922–996.
- Morgan T., Lauri J., Bertram D., Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17 (2): 118–123.
- Airaksinen K.E., Salmela P.I., Linnaluoto M.K. Diminished arterial elasticity in diabetes: Association with fluorescent advanced glycosylation and products in collagen. *Cardiovascular Res.* 1993; 27: 942–945.
- Wautier J.L., Schmidt A.M. Protein glycation — a firm link to endothelial cell dysfunction. *Circ. Res.* 2004; 95: 233–238.
- Aoun S., Blacher J., Safar M.E., Mourad J.J. Diabetes mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness. *J. Hum. Hypertens.* 2001; 15: 693–700.
- Blacher J., Guerin A.P., Pannier B., Marchais S.J., Safar M.E., London G.M. Impact of Aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434–2439.