

¹Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wpływ leczenia hipotensyjnego inhibitorem konwertazy angiotensyny na zmiany narządowe w zależności od stanu podatności aorty u młodych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym

Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor on end-organ changes in relation to aortic compliance in young patients with essential hypertension

Summary

Background The role played by impaired arterial compliance in the pathogenesis of isolated systolic hypertension in elderly patients is well recognized. However little it is known about the role that elastic properties of arteries can play in young hypertensives ACE-inhibitors most effectively improve aortic compliance. There are no clear indications to start antihypertensive therapy with particular group of drugs. One can make hypothesis that arterial compliance can influence the choice of antihypertensive drug in young hypertensives.

The aim of the study was to evaluate the effect of ACE inhibitor on blood pressure, aortic compliance, left ventricular mass index and renal hemodynamic parameters in young hypertensives depending on the arterial compliance.

Material and methods Forty five patients were screened and 28 patients aged 19–40 years (average age 33.5 ± 3.7) met the criteria of mild to moderate hypertension. All patients were treated with perindopryl in dose 4 mg for 6 months.

The following procedures were performed twice, before and after the 6-month period of treatment in these patients: clinic blood pressure with sphygmomanometer and

24-hour automatic blood pressure monitoring, the estimation of aortic PWV, left ventricular mass index (LVMI) and renal hemodynamic parameters. The patients were divided on subgroups according to PWV: HC+ (PWV < 9.2 m/s) i HC– (PWV > 9.2 m/s).

Results ACE-inhibitor treatment caused significant reduction of systolic and diastolic blood pressure in clinic and 24-h automatic measurement both in HC+ and HC– group. Fall in pulse pressure was significantly ($p < 0.01$) higher in HC– group in comparison with HC+ group (-12.4 ± 6.9 mm Hg *vs.* -5.5 ± 5.4 mm Hg respectively). PWV decreased significantly in HC+ and HC– patients, from 8.67 ± 0.3 m/s to 7.96 ± 0.5 m/s and from 12.6 ± 2.0 m/s to 10.4 ± 1.6 m/s respectively. However LVMI decreased only in HC– patients from 120.1 ± 6.7 g/m² to 109.4 ± 7.3 g/m² PWV decreased more ($p < 0.001$) in HC– patients (Δ PWV -2.2 ± 1.1 m/s) in comparison with HC+ patients (Δ PWV -0.7 ± 0.5 m/s). Also LVMI decreased significantly more ($p < 0.001$) in HC– patients (Δ LVMI -10.7 ± 3.7 g/m²) than in HC+ patients (Δ LVMI -0.2 ± 0.6 g/m²).

Renal blood flow increased and renal vascular resistance decreased similarly in both groups.

Conclusions 1. ACE inhibitors more efficiently decrease pulse pressure in young patients with hypertension and reduced arterial compliance. 2. The decrease of PWV and regression of LVMI is more substantial in hypertensive patients with reduced arterial compliance. 3. ACE inhibitors

Adres do korespondencji: dr med. Beata Krasieńska
Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego
Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (061) 854–90–90, faks: (061) 854–90–86

 Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1428–5851

increase renal blood flow independently on arterial compliance in young hypertensives. 4. It seems that arterial compliance can influence the choice of antihypertensive drug in young hypertensives. The occurrence of the reduced arterial compliance suggests the choice of the ACE inhibitor.

key words: aortic compliance, hypertension,

ACE-inhibitors

Arterial Hypertension 2004, vol. 8, no 6, pages 393–401.

Wstęp

Naciśnienie tętnicze jest jednym z najpoważniejszych czynników ryzyka występowania incydentów sercowo-naczyniowych i mózgowych, a tym samym śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji osób dorosłych.

Rola, jaką w podtrzymywaniu, a być może w inicjowaniu naciśnienia tętniczego spełniają zmiany właściwości sprężystych dużych tętnic, jest znana tylko w pewnych aspektach. Oczywiście jest wpływ procesu starzenia na powstawanie zmian w ścianach tętnic przepływowych — tym tłumaczy się rozwój izolowanego naciśnienia skurczowego u osób w starszym wieku. Znana jest również rola upośledzonej podatności tętnic przepływowych w podtrzymywaniu naciśnienia tętniczego, wtedy gdy zmiany strukturalne tętnic są wtórne do procesu naciśnieniowego.

Wyniki badań z ostatnich lat wykazały, że skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, *systolic blood pressure*) jest lepszym wskaźnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego i śmiertelności niż rozkurczowe ciśnienie (DBP, *diastolic blood pressure*), co zwróciło uwagę na rolę podatności dużych tętnic, zwłaszcza aorty [1]. Podatność definiuje się jako zdolność tętnicy do zwiększania swojej objętości pod wpływem narastającego ciśnienia wewnątrznaczyniowego i można ją ocenić pośrednio na podstawie rejestracji prędkości fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*). Wykazano zależność pomiędzy wzrostem sztywności aorty, zmniejszeniem podatności ścian dużych naczyń (wzrost PWV) a wysokością SBP i ciśnienia tętna [2, 3]. Stwierdzono, że podatność dużych naczyń jest nie tylko jednym z czynników warunkujących wysokość ciśnienia tętniczego i rozwój izolowanego naciśnienia skurczowego, ale sama podlega niekorzystnym zmianom pod wpływem podwyższonego ciśnienia krwi [4].

Niewiele natomiast wiadomo na temat roli, jaką opisane zmiany w tętnicach przepływowych mogą odgrywać u młodych osób z naciśnieniem. Już we wczesnym okresie choroby naciśnieniowej może dochodzić do funkcjonalnych, a następnie struktural-

nych zmian w ścianie naczyń tętniczych. W związku z tym zwiększona sztywność naczyniowa jest uważana za wczesny wskaźnik uszkodzenia tętnic. Obecnie wiadomo, że wczesne zmiany w strukturze i funkcji ściany naczyniowej są potencjalnie odwracalne, a jedną z metod, która może służyć do wykrywania takich zmian, jest rejestracja fali tętna i szybkość jej rozprzestrzeniania w różnych tętnicach [4].

Rola podatności dużych naczyń w patogenezie naciśnienia tętniczego oraz jej znaczenie rokownicze spowodowały wzrost zainteresowania możliwościami oddziaływania na ich właściwości elastyczne za pomocą leków hipotensyjnych. Wiele przeprowadzonych badań wskazuje, że różne grupy leków obniżających ciśnienie mimo podobnego efektu hipotensyjnego odmiennie wpływają na podatność dużych tętnic. Leki, takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), antagoniści wapnia i azotany, powodują istotne zwiększenie podatności tętnic. Natomiast niewielkie zmiany obserwuje się po podaniu większości leków moczopędnych, niekardioselektywnych β -adrenolityków i dihydrałazyny.

Tiazydowe leki moczopędne i dihydropirydynowi antagoniści wapnia pozostają lekami I rzutu w leczeniu izolowanego naciśnienia tętniczego u osób w wieku podeszłym, mimo że ich wpływ na poprawę podatności aorty nie jest tak efektywny jak wpływ inhibitorów ACE [5]. Jednak działanie tych leków, w odróżnieniu do inhibitorów ACE, jest poparte wynikami badań wykazującymi ich korzystny wpływ na parametry wyjściowe u pacjentów z izolowanym naciśnieniem skurczowym [6, 7]. U młodych osób z naciśnieniem nie ma jednoznacznych wskazań do rozpoczęcia terapii od jednej, określonej grupy leków. Być może przy doborze leków w terapii naciśnienia tętniczego u osób młodych należy uwzględnić stan podatności tętnic.

Cel pracy

Celem pracy była próba odpowiedzi na powyższe pytanie poprzez ocenę wpływu inhibitorów ACE na wysokość ciśnienia tętniczego, podatność aorty, wskaźnik masy lewej komory (LVMI, *left ventricle mass index*) i parametry hemodynamiczne nerek w zależności od wyjściowej podatności aorty.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono w latach 1999–2002 u pacjentów będących pod opieką przyklinicznej Poradni Naciśnienia Tętniczego lub przebywających w Klinice Naciśnienia Tętniczego, Chorób Naczyń i

Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (kierownik: prof. dr hab. med. Jerzy Głuszek). Protokół badania uzyskał zgodę Terenowej Komisji Etycznej przy Akademii Medycznej w Poznaniu na posiedzeniu nr 1376/99 w dniu 14.05.1999 roku, a wszyscy pacjenci otrzymali pisemną informację o celu i przebiegu badań.

W fazie przesiewowej badania uczestniczyło 45 chorych z rozpoznaniem wstępnie nadciśnieniem tętniczym na podstawie pomiarów w gabinecie lekarskim.

Kryteria włączenia do badanej grupy osób z nadciśnieniem tętniczym stanowiły: wiek 18–40 lat, SBP 140–179 mm Hg i/lub DBP 90–109 mm Hg, czyli nadciśnienie tętnicze łagodne lub umiarkowane (I° lub II°), nieprzyjmowanie leków hipotensyjnych (nowo rozpoznane lub dotychczas nieleczone nadciśnienie tętnicze, zaniechanie leczenia przez chorego przez co najmniej 3 miesiące) i wyrażenie zgody na udział w badaniu.

Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego sugerowały samoistną przyczynę wystąpienia nadciśnienia tętniczego u badanych osób. W wątpliwych przypadkach pacjentów hospitalizowano w Klinice Nadciśnienia Tętniczego, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych, gdzie dostępnymi metodami diagnostycznymi (USG nerek, renografia izotopowa, arteriografia nerkowa, scyntygrafia nadnerczy, oznaczenia hormonalne) wykluczono wtórne przyczyny nadciśnienia. Z badań wykluczono kobiety w ciąży, chorych z nadciśnieniem tętniczym ciężkim, z wtórnymi postaciami nadciśnienia i nadciśnieniem powikłanym zaostrożoną chorobą niedokrwienną serca, zawałem serca lub udarem mózgu, a także niewydolnością krążenia (frakcja wyrzutowa < 50%) oraz poważnymi zaburzeniami rytmu i przewodnictwa, utrudniającymi wiarygodny automatyczny pomiar ciśnienia. Ponadto do badania nie kwalifikowano osób otyłych, chorych z niewydolnością nerek, z hiperpotasemią i cukrzycą.

W przebiegu badania z grupy osób ze wstępnym rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego wykluczono 17 pacjentów z powodu konieczności włączenia dodatkowych leków hipotensyjnych poza przewidzianymi przez protokół badania (16 chorych) oraz z powodu działania ubocznego leku (1 chory). Nie zostali oni ujęci w analizach statystycznych.

Ostatecznie badaniem objęto 28 pacjentów wieku 19–39 lat (średnia wieku $33,5 \pm 3,7$ roku), z nowo rozpoznaniem lub dotychczas nieleczonym nadciśnieniem tętniczym łagodnym lub umiarkowanym. U wszystkich pacjentów zastosowano terapię hipotensyjną inhibitorem ACE — perindopilem — w dawce 4 mg.

U tych osób dwukrotnie, przed leczeniem i po 6 miesiącach terapii inhibitorem ACE, wykonano następujące procedury: 3-krotny pomiar ciśnienia tętni-

czego i tętna, 24-godzinny automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego, ocenę PWV w aorcie, badanie echokardiograficzne z pomiarem masy lewej komory oraz ocenę parametrów hemodynamicznych nerek.

Ciśnienie tętnicze w 24-godzinnym automatycznym pomiarze i badanie częstości akcji serca wykonywano za pomocą rejestratora Holcard CR05 firmy Aspel z częstotliwością pomiarów co 30 minut. Za okres aktywności dziennej przyjęto godziny między 7.00 a 22.00, a godziny między 22.00 i 7.00 za okres snu.

Analizowano średnie z SBP i DBP z całej doby (SBP-24 h, DBP-24 h) oraz w okresie dziennym (SBP-dz, DBP-dz) i nocnym (SBP-n, DBP-n).

Wyznaczono wskaźnik nocnego spadku ciśnienia tętniczego (NBPF, *nocturnal blood pressure fall*) różnicujący chorych na *dippers* i *non-dippers*. Jako *dippers* określano osoby z nocnym spadkiem ciśnienia tętniczego powyżej 10%, natomiast *non-dippers* — ze spadkiem mniejszym niż 10%. Jako miarę zmienności dobowej ciśnienia przyjęto odchylenie standardowe z pomiarów z całej doby.

Badanie echokardiograficzne wykonywano aparatem Sonos 1000 (Hewlett Packard) wyposażonym w głowicę o częstotliwości 3,5 MHz. Masę lewej komory serca oznaczono na podstawie badania w projekcji *M-mode*, posługując się wzorem Devereux [8].

Pomiaru efektywnego nerkowego przepływu osocza dokonano zmodyfikowaną metodą zaniku osoczonego hipuranu znakowanego J-125 ocenianego z pojedynczego wstrzyknięcia i dwóch próbek krwi opisaną przez Rama i wsp. oraz Blaufoxa i wsp. [9, 10].

Podatność aorty oceniano nieinwazyjnie, mierząc PWV w aorcie aparatem Complior Colson. Miarą PWV określano stosunek odległości, jaką pokonuje fala tętna pomiędzy punktami rejestracji nad tętnicą szyjną i udową, do czasu jej przejścia między tymi punktami (droga [m]/czas [s]) [11, 12]. Sygnał rejestrujący falę tętna odbierano za pomocą sond z głowicami o częstotliwości 500 Hz (TY-306, Fukuda Denshi Co. Tokyo, Japonia) umieszczonych nad prawą tętnicą szyjną i prawą tętnicą udową i połączonych z automatycznym procesorem (Complior, Colson AS, Paris, Francja).

Normę PWV w tej grupie wiekowej określono po zbadaniu 30 osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym w wieku $32,3 \pm 7,7$ roku i wynosiła ona $8,2 \pm 1,0$ m/s. Wartość tę, powiększoną o odchylenie standardowe, czyli 9,2 m/s, uznano za punkt krytyczny (*threshold*) podziału pacjentów z nadciśnieniem tętniczym na podgrupę osób z prawidłową podatnością tętnic (HC+; n = 16) i podgrupę osób z upośledzoną podatnością (HC-; n = 12).

Obliczenia statystyczne wykonano za pomocą pakietu STATISTICA w. 6.0, pakietu Instat w. 3.00

firmy GrafPad. Normalność rozkładu zmiennych weryfikowano testem Shapiro-Wilka. Próby symetryczne w parach analizowano w przy użyciu testu *t*-Studenta, zaś w wypadku analizy wielu grup zastosowano wielowymiarową analizę wariancji ANOVA z analizą kontrastów Newmana-Keulsa. W wypadku braku zgodności z rozkładem normalnym stosowano testy nieparametryczne. Do analizy danych, w części badań z użyciem leków hipotensyjnych, zastosowano test Wilcoxon. Do porównania grup w parach stosowano test Manna-Whitneya. Hipotezy statystyczne weryfikowano na poziomie istotności $p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$, $p \leq 0,001$.

Wyniki

Leczenie inhibitorem ACE spowodowało istotną redukcję SBP, zarówno u pacjentów z grupy HC+, jak i z grupy HC-, odpowiednio ze $150,3 \pm 5,4$ mm Hg do $135,6 \pm 3,6$ mm Hg i z $156,6 \pm 8,2$ mm Hg do $137,3 \pm 4,3$ mm Hg. Podobnie DBP obniżyło się z $97,2 \pm 2,9$ mm Hg do $87,9 \pm 2,3$ mm Hg w grupie HC+ i z $94,2 \pm 2,7$ mm Hg do $87,2 \pm 3,1$ mm Hg w grupie HC-. Istotny efekt hipotensyjny terapii inhibitorem ACE został potwierdzony w zmianach średniego SBP i DBP w 24-godzinnej rejestracji, co przedstawia tabela I.

Analiza zmian badanych parametrów ciśnienia tętniczego mierzonego tradycyjnie wykazała tendencję do większego spadku SBP w grupie HC- i więk-

szego spadku DBP w grupie HC+. W konsekwencji nastąpił istotnie ($p < 0,01$) większy spadek ciśnienia tętna w grupie HC- w porównaniu z grupą HC+ (odpowiednio $-12,4 \pm 6,9$ mm Hg *vs.* $-5,5 \pm 5,4$ mm Hg) pod wpływem leczenia inhibitorem ACE. Stwierdzono również istotnie większy spadek DBP mierzonego w 24-godzinnym automatycznym monitorowaniu w grupie HC+ przyjmującej inhibitor ACE. W wypadku pozostałych parametrów ciśnienia w badaniu tradycyjnym i 24-godzinnym nie stwierdzono istotnych zmian. Wyniki przedstawiono w tabeli II.

Szybkość fali tętna zmniejszyła się istotnie zarówno u pacjentów z grupy HC+, jak i z grupy HC- odpowiednio z $8,67 \pm 0,3$ m/s do $7,96 \pm 0,5$ m/s i z $12,6 \pm 2,0$ m/s do $10,4 \pm 1,6$ m/s. Natomiast wskaźnik masy lewej komory nie uległ istotnej zmianie w grupie HC+, a zmniejszył się ze $120,1 \pm 6,7$ [g/m²] do $109,4 \pm 7,3$ [g/m²] w grupie HC- pod wpływem 6-miesięcznego leczenia inhibitorem ACE, co przedstawiono w tabeli III.

Analiza zmian PWV między grupą HC+ a grupą HC- po leczeniu inhibitorem ACE (ryc. 1) wykazała większą ($p < 0,001$) poprawę podatności tętnic w grupie HC- (Δ PWV $-2,2 \pm 1,1$ m/s) w porównaniu z grupą HC+ (Δ PWV $-0,7 \pm 0,5$ m/s). Wskaźnik masy lewej komory (ryc. 2) również zmniejszył się w znacznie większym stopniu ($p < 0,001$) w grupie HC- (Δ LVMI $-10,7 \pm 3,7$ g/m²) w porównaniu z grupą HC+ (Δ LVMI $-0,2 \pm 0,6$ g/m²). W obu grupach HC+ i HC- po leczeniu uzyskano wzrost nerkowego przepływu osocza (odpowiednio o $9,6 \pm$

Tabela I. Wyniki pomiarów ciśnienia tętniczego mierzonego tradycyjnie i metodą 24-godzinnego automatycznego monitorowania w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z prawidłową (HC+) i upośledzoną podatnością tętnic (HC-) przed 6-miesięcznym leczeniem inhibitorem ACE i po jego zakończeniu

Table I. Results of measurements of blood pressure values monitored with sphygmomanometer and 24-hour automatic measurement in patients with hypertension with normal (HC+) and impaired arterial compliance (HC-) before and after 6-months period of treatment with ACE inhibitor

	Grupa HC+ leczona inhibitorem ACE		Grupa HC- leczona inhibitorem ACE	
	Przed leczeniem	Po leczeniu	Przed leczeniem	Po leczeniu
SBP [mm Hg]	150,3 ± 5,4	135,6 ± 3,6***	156,6 ± 8,2	137,3 ± 4,3***
DBP [mm Hg]	97,2 ± 2,9	87,9 ± 2,3***	94,2 ± 2,7	87,2 ± 3,1***
PP [mm Hg]	53,2 ± 4,6	47,6 ± 4,7*	62,5 ± 6,7	50,1 ± 5,1***
SBP-24 h [mm Hg]	138,0 ± 2,9	128,3 ± 3,0***	143,3 ± 2,6	133,9 ± 3,3***
DBP-24 h [mm Hg]	97,2 ± 2,9	87,9 ± 2,3***	85,5 ± 5,0	82,8 ± 4,8*
PP-24 h [mm Hg]	46,4 ± 3,0	42,4 ± 3,4**	57,9 ± 6,0	51,1 ± 5,4***

PP, pulse pressure, ciśnienie tętnia
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Tabela II. Analiza zmian badanych parametrów ciśnienia mierzonego tradycyjnie i metodą 24-godzinnego automatycznego monitorowania po leczeniu hipotensyjnym inhibitorem ACE u osób w grupie z prawidłową (HC+) i upośledzoną podatnością aorty (HC–)

Table II. Analyses of changes of blood pressure parameters monitored with sphygmomanometer and 24-hour automatic measurement after hypotensive treatment with ACE inhibitor in patients with normal (HC+) and impaired aorta compliance (HC–)

	Grupa HC+ leczona inhibitorem ACE (n = 16)	Grupa HC– leczona inhibitorem ACE (n = 12)	p
ΔSBP [mm Hg]	-14,8 ± 5,8	-19,3 ± 7,8	NS
ΔDBP [mm Hg]	-9,2 ± 4,0	-7,0 ± 3,7	NS
ΔPP [mm Hg]	-5,5 ± 5,4	-12,4 ± 6,9	p < 0,01
ΔSBP-24 h [mm Hg]	-9,7 ± 4,1	-9,4 ± 3,8	NS
ΔDBP-24 h [mm Hg]	-5,7 ± 3,9	-2,6 ± 2,4	p < 0,05
ΔPP-24 h [mm Hg]	-4,0 ± 4,3	-6,7 ± 2,9	NS

Tabela III. Wyniki pomiarów prędkości fali tętna (PWV), wskaźnika masy lewej komory (LVMI), przepływu nerkowego osocza (RPF) i nerkowego oporu naczyniowego (RVR) w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z prawidłową (HC+) i upośledzoną podatnością tętnic (HC–) przed 6-miesięcznym leczeniem inhibitorem ACE i po jego zakończeniu

Table III. Results of measurements of puls wave velocity (PWV), left ventricular mass index (LVMI), renal plasma flow (RPF) and renal vascular resistance (RVR) in patients with hypertension with normal (HC+) and impaired arterial compliance (HC–) before and after 6-months period of treatment with ACE inhibitor

	Grupa HC+ leczona inhibitorem ACE		Grupa HC– leczona inhibitorem ACE	
	Przed leczeniem	Po leczeniu	Przed leczeniem	Po leczeniu
PWV [m/s]	8,67 ± 0,3	7,96 ± 0,5*	12,6 ± 2,0	10,4 ± 1,6***
LVMI [g/m ²]	109,5 ± 5,4	109,3 ± 5,2	120,1 ± 6,7	109,4 ± 7,3***
RPF [ml/min]	429,5 ± 27,3	439,2 ± 25,1	422,6 ± 39,7	439,7 ± 47,2*
RVR (j.m.)	0,27 ± 0,02	0,24 ± 0,01	0,27 ± 0,03	0,24 ± 0,03

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001
RPF, renal plasma flow, przepływ nerkowego osocza
RVR, renal vascular resistance, nerkowy opór naczyniowy

9,9 ml/min i o 17,2 ± 15,8 ml/min) oraz spadek nerkowego oporu naczyniowego (odpowiednio o 0,03 ± 0,01 j.u. i o 0,04 ± 0,01 j.u.), lecz różnice w obu grupach leczonych inhibitorem ACE nie były istotne statystycznie.

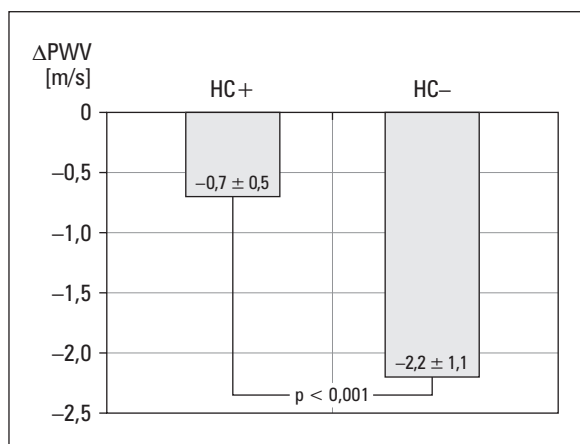
Dyskusja

Upośledzoną podatność dużych tętnic uważa się za podstawowy czynnik patogenetyczny w rozwoju izolowanego nadciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku. Rola tego czynnika w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego w młodszych grupach wie-

kowych jest nieznana i nie była przedmiotem intensywnych badań. Przyjmuje się, że izolowane nadciśnienie skurczowe u osób w młodym wieku jest raczej efektem krążenia hiperkinetycznego, a nie patologii w obrębie dużych naczyń.

Badania przeprowadzone przez autorów niniejszej pracy wykazały, że u pewnej grupy młodych osób z nadciśnieniem podatność aorty jest zmniejszona. Nie musi to świadczyć o przyczynowej roli sztywności aorty w rozwoju nadciśnienia u tych chorych, lecz może być efektem długofalowych zmian w strukturze aorty spowodowanych przebiegiem choroby nadciśnieniowej.

Efekt hipotensyjny inhibitora ACE nie różnił się istotnie statystycznie w odniesieniu do SBP i DBP u



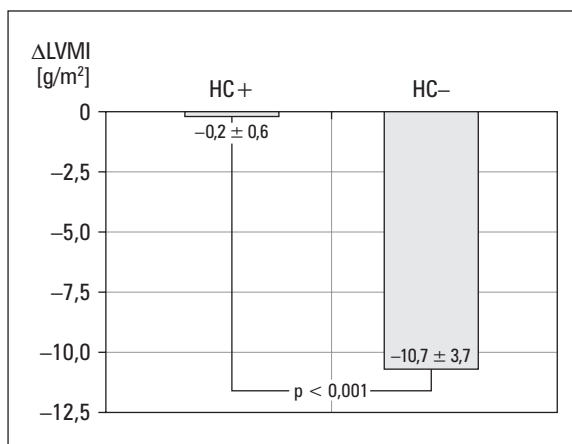
Rycina 1. Zmiany prędkości fali tętna (Δ PWV) pod wpływem leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny u młodych osób z nadciśnieniem tętniczym z prawidłową (HC+) i upośledzoną (HC-) podatnością tętnic

Figure 1. Puls wave velocity changes (Δ PWV) after treatment with angiotensine converting enzyme inhibitor in young subjects with hypertension with normal (HC+) and impaired arterial compliance (HC-)

pacjentów z grup HC+ i HC-. Niemniej tendencja do większego obniżenia SBP, a mniejszego DBP u chorych ze sztywniejszą aortą przełożyła się na znacznie większą redukcję ciśnienia tętna u tych pacjentów. Liczne obserwacje epidemiologiczne wykazały, że podwyższone ciśnienie tętna, do którego prowadzi usztywnienie tętnic, jest niezależnym czynnikiem epizodów sercowo-naczyniowych [6, 7, 13–18]. Ta niekorzystna sytuacja dotycząca wzrostu ciśnienia tętna może mieć miejsce w analizowanej grupie młodych chorych z nadciśnieniem i upośledzoną podatnością aorty. W dostępnym piśmiennictwie brak danych na temat skuteczności hipotensyjnej i wpływu inhibitorów ACE na ciśnienie tętna w zależności od stanu podatności aorty.

Leki z grupy inhibitorów ACE obniżają stężenie angiotensyny II w osoczu, co w konsekwencji wywołuje efekt naczyniorozkurczowy i hipotensyjny. Innym ważnym miejscem działania inhibitorów ACE jest tkankowy układ renina-angiotensyna, w tym aktywność ACE w komórkach układu naczyniowego. Angiotensyna II wykazuje efekt mitogenny w stosunku do komórek mięśniówki gładkiej naczyń, prowadzi do remodelingu lub przerostu ściany naczyń i zmniejszenia ich podatności. To tłumaczy mechanizm poprawiający podatność przy stosowaniu inhibitorów ACE niezależnie od ich wpływu na obniżenie ciśnienia tętniczego.

Istnieje wiele badań dotyczących wpływu inhibitorów ACE na podatność naczyń tętniczych. Wykazano, że u chorych z utrwalonym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym długotrwałe podawanie kaptoprilu, enalapri-



Rycina 2. Zmiany wskaźnika masy lewej komory (Δ LVMI) pod wpływem leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny u młodych osób z nadciśnieniem tętniczym z prawidłową (HC+) i upośledzoną (HC-) podatnością tętnic

Figure 2. Left ventricular mass index changes (Δ LVMI) after treatment with angiotensine converting enzyme inhibitor in young subjects with hypertension with normal (HC+) and impaired arterial compliance (HC-)

lu bądź perindoprilu powodowało istotną poprawę podatności tętnic [19–23]. W przeprowadzonej przez Delderme i wsp. metaanalizie wykazano, że zarówno krótko-, jak i długoterminowe leczenie hipotensyjne z użyciem leków z grupy inhibitorów ACE redukuje prędkość fali tętna niezależnie od spadku ciśnienia. Spadek prędkości fali tętna był silniej zaznaczony podczas długotrwałego leczenia [24]. Największą wielośrodkową próbą kliniczną zaprojektowaną w celu określenia wpływu inhibitorów ACE na odwracalność zmian zachodzących w naczyniach tętniczych pod wpływem nadciśnienia tętniczego było badanie Complier [25]. Okres leczenia w tym badaniu wynosił 6 miesięcy, a podstawowym lekiem był perindopril w dawce 4 mg. Podatność tętnic określano w momencie włączenia chorego do badania, po 2 i po 6 miesiącach na podstawie rejestracji PWV. Badaniem objęto ponad 2000 pacjentów. Wykazano znaczące ($p < 0,001$) obniżenie ciśnienia tętniczego w porównaniu z wartością wyjściową oraz zmniejszenie PWV. Mimo znaczącej korelacji ($p < 0,001$) między SBP a PWV tylko mniej niż 10% efektu naczyniowego można było tłumaczyć redukcją ciśnienia tętniczego [25]. Wyniki tego badania wykazały, że upośledzenie podatności aorty obserwowane w nadciśnieniu tętniczym może być odwracalne pod wpływem leczenia opartego na inhibitorze ACE poprzez mechanizmy w dużej mierze niezależne od spadku ciśnienia tętniczego.

Obserwacje autorów są zgodne z przytoczonymi powyżej doniesieniami innych badaczy. Jednak w cytowanych pracach nie analizowano wpływu inhibitorów ACE w zależności od stanu wyjściowego podatności aorty.

Podstawowym warunkiem rzetelnego porównania wpływu leczenia hipotensyjnego na właściwości elastyczne jest uzyskanie podobnej redukcji ciśnienia, ponieważ wpływ leków hipotensyjnych na podatność tętnic może wynikać z oddziaływania na ścianę naczynia (bezpośrednia poprawa podatności) albo z obniżenia ciśnienia (pośrednia poprawa) lub też z połączenia tych efektów. Zarówno w grupie HC–, jak i w grupie HC+ po 6-miesięcznym leczeniu podatność tętnic poprawiała się, jednak znamienne lepszy efekt uzyskiwano w grupie HC–. Mniejszy spadek DBP w tej grupie sugeruje, że wpływ inhibitorów ACE na podatność aorty nie jest związany jedynie z efektem hemodynamicznym zablokowania działania wazokonstrykcyjnego angiotensyny II.

Dane z metaanaliz wskazują, że lekami, które mogą najkorzystniej wpływać na regresję przerostu lewej komory, są inhibitory ACE [26–27]. Analiza wpływu badanych leków na masę lewej komory w zależności od stanu podatności aorty wykazała większy spadek LVMI w grupie HC– w porównaniu z grupą HC+ (odpowiednio $-10,7 \pm 3,7 \text{ g/m}^2$ vs. $-0,2 \pm 0,6 \text{ g/m}^2$), co oznacza potencjalnie większą korzyść dla tej grupy chorych przy stosowaniu inhibitorów ACE.

Kolejnym badanym parametrem, określającym powikłania narządowe u młodych chorych z nadciśnieniem, była funkcja hemodynamiczna nerek. W procesie patologicznym, jaki trwa w nerkach w przebiegu nadciśnienia, wraz ze zmniejszeniem przepływu nerkowego dochodzi do stopniowego wzrostu oporu w naczyniach nerkowych. Zmiany nerkowe są początkowo odwracalne. Z chwilą wystąpienia zmian strukturalnych w naczyniach nerkowych proces staje się nieodwracalny.

Otrzymane wyniki dotyczące funkcji hemodynamicznej nerek wykazały korzyści w wypadku chorych leczonych inhibitorem ACE. Uzyskano zwiększenie nerkowego przepływu osocza oraz zmniejszenie nerkowego oporu naczyniowego. Korzystny wpływ inhibitora ACE na parametry hemodynamiczne nerek był niezależny od stanu podatności tętnic w odróżnieniu od zmian podatności aorty i LVMI. Sugeruje to, że we wczesnych okresach choroby nadciśnieniowej stan podatności aorty nie wpływa na parametry hemodynamiczne nerek. Zależność między upośledzeniem podatności aorty a funkcją nerek dostrzeżono natomiast u pacjentów z niewydolnością nerek [28].

Wyniki tego badania nad wpływem inhibitora ACE na redukcję ciśnienia tętniczego i zmiany narządowe w przebiegu nadciśnienia tętniczego u młodych osób w zależności od podatności tętnic mogą być argumentem przeciwko dominującej roli diuretyków tiazydowych w każdej postaci nadciśnienia tętniczego, co postulują wytyczne JNC 7. W dłuższej

perspektywie bardziej słuszne wydają się ciągle próby indywidualizacji terapii hipotensyjnej, co wyrażają aktualne wytyczne *European Society of Hypertension–European Society of Cardiology* (ESH/ESC) i zalecenia Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) [5, 29]. W związku z faktem, że inhibitory ACE prawdopodobnie mają lepszy wpływ na LVMI w monoterapii u młodych chorych z nadciśnieniem tętniczym i upośledzoną podatnością aorty, a efekt ten jest powiązany z korzystniejszym wpływem tej grupy leków na podatność aorty, stanowi to argument za wskazaniem do stosowania inhibitorów ACE w tej szczególnej grupie chorych.

Wnioski

1. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) skuteczniej obniżają ciśnienie tętna u chorych z nadciśnieniem tętniczym z upośledzoną podatnością aorty.
2. U młodych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym inhibitory ACE bardziej zwalniają szybkość fali tętna i zmniejszają masę lewej komory, gdy podatność aorty jest wyjściowo upośledzona.
3. Inhibitory ACE zwiększają nerkowy przepływ krwi niezależnie od stanu podatności tętnic u młodych chorych z nadciśnieniem tętniczym.
4. Wydaje się, że jednym z elementów uwzględnianych przy wyborze leku hipotensyjnego I rzutu u osób młodych może być ocena podatności aorty. Stwierdzenie upośledzonej podatności aorty sugeruje wybór inhibitora ACE.

Streszczenie

Wstęp Znana jest rola upośledzonej podatności aorty w inicjowaniu izolowanego nadciśnienia skurczowego u osób w wieku podeszłym. Niewiele natomiast wiadomo na temat roli, jaką właściwości sprężyste tętnic mogą odgrywać u młodych osób z nadciśnieniem. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) najefektywniej poprawiają podatność aorty. U młodych osób z nadciśnieniem nie ma jednak jednoznacznych wskazań do rozpoczęcia terapii od jednej, określonej grupy leków. Być może stan podatności tętnic powinien być brany pod uwagę przy doborze leków w terapii nadciśnienia tętniczego u osób młodych. Celem pracy była ocena wpływu inhibitorów ACE na wysokość ciśnienia, podatność aorty, wskaźnik masy lewej komory i parametry hemodynamiczne nerek w zależności od wyjściowej podatności aorty u młodych osób z nadciśnieniem tętniczym.

Materiał i metody Badaniami objęto w fazie przesiewowej 45 pacjentów, a ostatecznie badanie ukończyło 28 pacjentów wieku 19–39 lat (średnia wieku $33,5 \pm 3,7$ roku), z nadciśnieniem tętniczym łagodnym lub umiarkowanym. U wszystkich pacjentów zastosowano monoterapię perindopilem w dawce 4 mg. U tych osób dwukrotnie, przed leczeniem i po 6 miesiącach leczenia inhibitorami ACE, wykonano tradycyjny oraz 24-godzinny automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego, ocenę szybkości fali tętna w aorcie (PWV), wskaźnika masy lewej komory (LVMI) i parametrów hemodynamicznych nerek. Pacjentów podzielono na podgrupy w zależności od wartości PWV: HC+ (PWV < 9,2 m/s) i HC– (PWV > 9,2 m/s).

Wyniki Leczenie inhibitorami ACE spowodowało istotną redukcję SBP i DBP, zarówno u pacjentów grupie HC+, jak i HC– w pomiarach tradycyjnych i w 24-godzinnym monitorowaniu. Spadek ciśnienia tętna był istotnie większy w grupie HC– w porównaniu z grupą HC+ (odpowiednio $-12,4 \pm 6,9$ mmHg *vs.* $-5,5 \pm 5,4$ mmHg) ($p < 0,01$).

Szybkość fali tętna w aorcie zmniejszyła się istotnie zarówno u pacjentów z grupy HC+, jak i HC–, odpowiednio z $8,67 \pm 0,3$ m/s do $7,96 \pm 0,5$ m/s i z $12,6 \pm 2,0$ m/s do $10,4 \pm 1,6$ m/s. Natomiast LVMI zmniejszył się jedynie w grupie HC– ze $120,1 \pm 6,7$ [g/m²] do $109,4 \pm 7,3$ [g/m²], PWV zmniejszyła się bardziej ($p < 0,001$) u pacjentów z grupy HC– (Δ PWV $-2,2 \pm 1,1$ m/s) w porównaniu z grupą HC+ (Δ PWV $-0,7 \pm 0,5$ m/s). Wskaźnik masy lewej komory również zmniejszył się w znacznie większym stopniu ($p < 0,001$) w grupie HC– (Δ LVMI $-10,7 \pm 3,7$ g/m²) w porównaniu z grupą HC+ (Δ LVMI $-0,2 \pm 0,6$ g/m²). W obu grupach uzyskano porównywalny wzrost nerkowego przepływu osocza i spadek nerkowego oporu naczyniowego.

Wnioski 1. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) skuteczniej zmniejszają ciśnienie tętna u chorych z nadciśnieniem tętniczym z upośledzoną podatnością aorty. 2. U młodych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym inhibitory ACE bardziej zwalniają szybkość fali tętna i zmniejszają masę lewej komory, gdy podatność aorty jest wyjściowo upośledzona. 3. Inhibitory ACE zwiększają nerkowy przepływ krwi niezależnie od stanu podatności tętnic u młodych chorych z nadciśnieniem tętniczym. 4. Wydaje się, że jednym z elementów uwzględnianych przy wyborze leku hipotensyjnego I rzutu u osób młodych może być ocena podatności aorty. Stwierdzenie upośledzonej podatności aorty sugeruje wybór inhibitora ACE.

słowa kluczowe: podatność aorty, nadciśnienie tętnicze, inhibitory konwertazy angiotensyny
Nadcisnienie Tętnicze 2004, tom 8, nr 6, strony 393–401.

Piśmiennictwo

1. Safar M. Arteries in clinical hypertension Lipincott-Raven Publishers 1997.
2. Safar M.E. Pulse pressure in essential hypertension: clinical and therapeutical implications. *J. Hypertens.* 1989; 7: 769.
3. Safar M.E., Cloarec-Blanchard L., London G.M. Arterial alterations in hypertension with a disproportionate increase in systolic over diastolic blood pressure. *J. Hypertens.* 1996; 14 (supl. 2): 103.
4. Grodzicki T. Przebudowa dużych naczyń tętniczych jako czynnik ryzyka i cel terapeutyczny. *Terapia* 2001; 8: 14.
5. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertension* 2003; 21: 1001.
6. SHEP: Cooperative Research Group Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 265: 3255.
7. Stassen J.A., Fagard R., Thijs L. i wsp. For the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757.
8. Devereux R., Lutas E., Casale P. i wsp. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1984; 4: 1222.
9. Ram M.D., Evans K., Chisholm G.D. A single injection method for measurement of effective renal plasma flow. *Br. J. Med.* 1966; 40: 425.
10. Blafox M.D., Merrill J.P. Simplified hipuran clearance — measurement of renal function in man with simplified hipuran clearances. *Nephron* 1966; 3: 274.
11. Asmar R.G., Benetos A., Topouchian J. i wsp. Assessment of arterial compliance by automatic PWV measurements. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26: 485.
12. Benetos A., Laurent S., Hoeks A.P. i wsp. Arterial alterations with aging and high blood pressure: a noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscl. Thromb.* 1993; 13: 90.
13. Franklin S.S., Gustin W., Wong N.D. Hemodynamic patterns of age related change in blood pressure. The Framingham Study. *Circulation* 1997; 96: 308.
14. Benetos A., Safar A., Rudnicki A. i wsp. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410.
15. Franklin S.S., Khan S.A., Wong N.B. i wsp. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354.
16. Mitchell G.F., Moye L.M., Braunwald E. i wsp. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1997; 30: 4254.
17. Kannel W.B. Hypertension in elderly: epidemiological appraisal from the Framingham Study. *Cardiol. Elderly* 1993; 1: 359.
18. Fang J., Madhavan S., Cohen H. i wsp. Measures of blood pressure and myocardial infarction in treated hypertensive patients. *J. Hypertens.* 1995; 13: 413.
19. Asmar R.G., Pannier B., Santoni J. i wsp. Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension. *Circulation* 1988; 78: 941.

20. Breithaupt-Grogler K. Influence of antihypertensive therapy with cilazapril and hydrochlorothiazide on the stiffness of aorta. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1996; 10: 49.
21. O'Rourke M., Safar M., Dzau V. Arterial vasodilatation. Mechanisms and therapy, London, Melbourne, Auckland: Edward Arnold, 1993.
22. Safar M., Laurent S., Bouthier J. i wsp. Effect of converting enzyme inhibitors in hypertension on large arteries in humans. *Am. J. Hypertens.* 1986; 8: 1257.
23. Asmar R.G., Journeó H., Lacolley P. i wsp. Treatment of one year with perindopril: effect on cardiac mass and arterial compliance in essential hypertension. *J. Hypertens.* 1988; 3: 523.
24. Delorme S. Amelioration pression-independante de distensibilite des gros troncs arterieles par le traitement anti-hypertenseur (DEA de pharmacologie experimentale et clinique. Paris: Universite Paris XI; 1997–1998.
25. Asmar R.G., Topouchian J., Pannier B. i wsp. Reversal of arterial abnormalities by long-term antihypertensive therapy in large population. The Complior® Study. *J. Hypertens.* 1999; 17 (supl. 3): 9.
26. Dahlof B., Pennert K., Hansson L. i wsp. Reversal of ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 1992; 5: 95.
27. Schmieder R.E. Reversal of ventricular hypertrophy in essential hypertension. *JAMA* 1996; 275: 1507.
28. London G., Pannier B., Guerin A.P. i wsp. Cardiac hypertrophy, aortic compliance and wave reflection in end-stage renal disease: comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2786–2796.
29. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003; 7 (supl. A): A3.