

Podatność tętnic w nadciśnieniu tętniczym. Od patofizjologii do znaczenia klinicznego

Arterial Compliance in Arterial Hypertension. From Pathophysiology to Clinical Relevance

Summary

Arterial compliance as a term has been known in the pathophysiology of the cardiovascular system since the beginning of the 17th century. For many years it has been underrated because of the predominant view that the development of arterial hypertension is determined by the systemic resistance, which is reflected in diastolic blood pressure level, the main factor for cardiovascular complications.

This view has been modified in the recent decade after the publication of the results of large randomized trials in patients with isolated systolic hypertension. In patients over 55 years of age blood pressure, an indirect marker of arterial stiffness has been found to be the strongest risk factor. For this reason the focus of interest has been shifted from vascular resistance to elastic properties of the arteries.

The present paper discusses the basics of morphology and pathophysiology of changes in the elastic properties of the arteries (stiffening), defines basic indices of arterial compliance and mathematical background. A chapter will be devoted to the effects of increased arterial stiffness on heart pathology and clinical implications of measuring this parameter. A state-of-the-art section will describe the relationship between arterial compliance and several physiological and pathological factors (sex, ageing, arterial hypertension, endocrine and metabolic dysfunction) as well as therapeutic interference with arterial compliance.

key words: arterial compliance, pathophysiology, clinical and therapeutical aspects

Arterial Hypertension 2002, vol. 6, no 1, pages 61–73.

Wstęp

Rola tętnic systemowych w układzie krążenia wydaje się być powszechnie i od dawna znana, łatwa do zrozumienia w ujęciu koncepcyjnym i niebudząca większych kontrowersji zarówno w naukach podstawowych, jak i klinicznych. Wydaje się jednak, że właśnie to powszechne, pozornie dobre zrozumienie zagadnienia doprowadziło do niedoceniań przez długie lata roli, jaką sztywność tętnic odgrywa w patofizjologii nadciśnienia tętniczego.

Aorta i duże tętnice stanowią pomost między sercem a tętniczkami oporowymi, służąc po pierwsze jako przewod, a po drugie jako amortyzator. Wyrzut krwi z serca ma charakter pulsacyjny. Prawidłowe funkcjonowanie narządów wymaga przepływu ciągłego. Od własności sprężystych tętnic zależy właściwa amortyzacja przepływu zmiana jego charakteru z pulsacyjnego na ciągły. Koncepcję tę stworzył w 1628 r. Wiliam Harvey, opisując zjawisko rozszerzenia tętnic odpowiadające skurczowi serca oraz ich skurczu odgrywającego rolę w ruchu postępowym krwi po zamknięciu zastawki aortalnej [1]. Harvey opisał również wpływ zjawiska odbicia fali na amplitudę ciśnienia.

Niedoceniań przez długie lata znaczenie wpływu tych zjawisk na wysokość ciśnienia tętniczego w warunkach fizjologii i patologii w dużej mierze wynikało z przyjęcia innej koncepcji za podstawową, jeśli nie jedyną, w nadciśnieniu. Jest to koncepcja, w której wysokość ciśnienia (BP, *blood pressure*) jest iloczynem pojemności minutowej (CO, *cardiac output*) i oporu obwodowego (R) ($BP = CO \times R$). Takie ujęcie zagadnienia pomija zupełnie rolę dużych tętnic. Do jego upowszechnienia się doprowadziły jednak względy natury praktycznej. Wraz z pojawieniem się leków odwadniających i leków β -adrenolitycznych uzyskano możliwość skutecznego kontro-

Adres do korespondencji: dr med. Marek Rajzer
I Klinika Kardiologii CM UJ
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków
tel.: (012) 424–73–00, faks: (012) 421–89–51
e-mail: rajzer@endo.cm-uj.krakow.pl



Copyright © 2002 Via Medica, ISSN 1428–5851

lowania ciśnienia tętniczego przez wpływ na pojemność minutową. Wkrótce potem stosowanie kolejnych klas leków hipotensyjnych pozwoliło na skuteczną ingerencję w opór systemowy.

Wspomnianemu założeniu, że podstawową rolę w patofizjologii nadciśnienia tętniczego odgrywa opór systemowy, zawdzięczamy również pogląd o decydującej roli wysokości ciśnienia rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) w wystąpieniu jego powikłań. Pogląd ten był na tyle mocno zakorzeniony, że w założeniach wielu wcześniejszych badań terapeutycznych jedynie podwyższenie DBP, z pominięciem wartości ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*), było kryterium rozpoczęcia leczenia. Eliminowano zatem osoby (najczęściej starsze) z nieprawidłowym SBP lub ciśnieniem tętna (PP, *pulse pressure*). Za cel terapeutyczny przyjmowano jedynie prawidłową kontrolę DBP. Metaanalizy tak przeprowadzonych badań prowadziły do samosprawdzających się wniosków o dominującej roli DBP [2].

Dopiero badanie SHEP (*Systolic Hypertension in Elderly Program*) przeprowadzone u osób z izolowanym nadciśnieniem skurczowym dostarczyło dowodów o wpływie obniżenia SBP na zmniejszenie śmiertelności całkowitej, śmiertelności z powodu udarów mózgu i incydentów sercowych u osób z prawidłowym, a nawet niskim DBP [3]. Opublikowanie wyników programu SHEP spowodowało, że przypomniano sobie o wcześniejszych wynikach obserwacji populacji Framingham, w której podwyższone wartości SBP zwiększały zarówno ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca [4], jak i udarów mózgu [5]. W podsumowaniu badania *Framingham* Franklin i wsp. [6] stwierdzili, że DBP obniża się z wiekiem, SBP rośnie, a PP ma największą dynamikę wzrostu.

Dla osób powyżej 55 rż. SBP i PP są silniejszymi wskaźnikami ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego lub naczyniowo-mózgowego niż DBP czy ciśnienie średnie. Stwierdzenie to ma tym większe znaczenie, że powikłania naczyniowe dotyczą w przeważającej liczbie właśnie osób w wieku podeszłym [7]. Wyniki SHEP znalazły potwierdzenie w dużym badaniu europejskim z udziałem ośrodków z Polski — *Systolic Hypertension in Europe* (SYST-EUR). Najistotniejszym rokowniczo wskaźnikiem hemodynamicznym w populacji z izolowanym nadciśnieniem skurczowym okazało się PP [8].

Omówione powyżej badania ponownie zwróciły uwagę na rolę sprężystości i sztywności tętnic. Przyczyną wzrostu wartości SBP i PP wraz z wiekiem są bowiem będące następstwem wzrostu sztywności ściany naczyniowej: zmniejszenie podatności aorty w okresie skurczu lewej komory i wczesny powrót

fali odbitej (wzrost szybkości fali tętna) zwiększający amplitudę SBP w aorcie wstępującej.

Zrozumienie sztywności tętnic w znaczeniu pojęciowym ułatwiają liczne mniej lub bardziej złożone modele. Inaczej jednak rzecz się przedstawia w ujęciu opisu naukowego. Wymaga to bowiem dobrego zrozumienia definicji i pewnego usystematyzowania określających ją parametrów fizycznych. Jeszcze trudniejszym zagadnieniem jest wybór metody klinicznego badania własności elastycznych zwłaszcza dużych tętnic. W świetle licznych badań przeprowadzonych w ciągu ostatnich lat dokładniejszego omówienia wymaga znaczenie rokownicze wskaźników podatności tętnic oraz ich zmiany w warunkach fizjologii i patologii.

Podstawy patofizjologiczne

Duże tętnice traktować należy jako narząd spełniający dwie niezależne od siebie funkcje: przewodzącą i amortyzującą [9, 10].

Funkcja przewodząca sprowadza się do transportu krwi z minimalną utratą ciśnienia perfuzji do tkanek i narządów, stosownie do ich zapotrzebowania.

Funkcja amortyzująca zmniejsza pulsacje przepływu wywołane cyklem pracy serca, tak by krew płynęła ciągłym strumieniem do tkanek i narządów. O sprawności tych mechanizmów w warunkach fizjologii świadczy obserwacja, że wahania ciśnienia średniego w tętnicach kończyn dolnych i np. przedramienia nie przekraczają w ciągu minuty w stosunku do ciśnienia w aorcie wstępującej 2–3 mm Hg, zaś strata energii w tętnicach nie przekracza 10% w porównaniu z modelem, w którym serce zastępowałyby pompa niepulsacyjna. Zarówno proces starzenia, jak i różne patologie upośledzają te funkcje w niejednakowym stopniu. I tak miażdżyca ze względu na swą tendencję do zmian ogniskowych częściej upośledza funkcję przewodzącą. Nadciśnienie tętnicze i proces starzenia w istotniejszy sposób wpływają na funkcję amortyzującą poprzez zmiany degeneracyjne i sztywnienie ściany naczynia. Ciekawym przykładem jest sytuacja występująca w koarktacji aorty, gdzie upośledzone są obie funkcje, to znaczy przepływowa i amortyzująca, ze względu na wyłączenie z niej znacznej części aorty.

Z anatomicznego punktu widzenia za własności sprężyste tętnic odpowiada błona środkowa. W jej skład wchodzi w różnych proporcjach w różnych odcinkach układu tętniczego trzy elementy: lamelle i włókna elastyny, włókna kolagenu oraz mięśniówka gładka.

Aorta i duże odgałęzienia jej łuku w warstwie środkowej są praktycznie pozbawione mięśni gładkich,

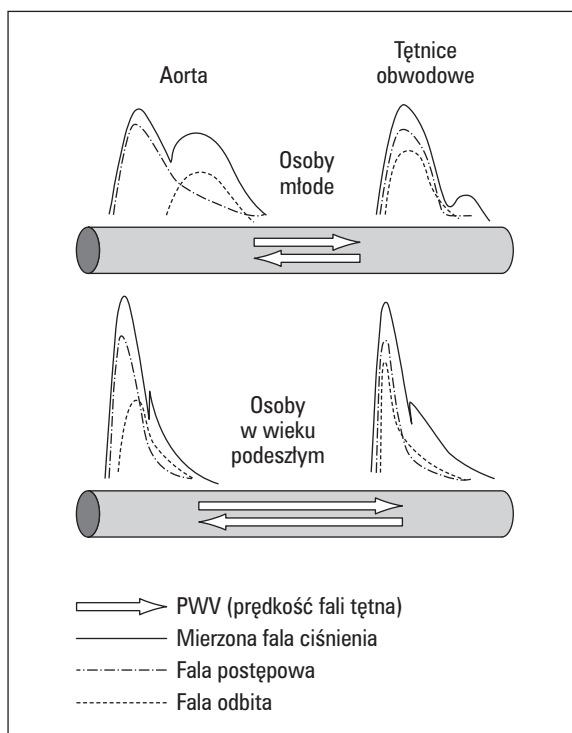
stąd określa się je mianem tętnic elastycznych lub sprężystych. Pozostałe mają charakter mieszany z tym, że nas interesują, ze względu na wykonywane pomiary ciśnienia, przeważnie mięśniowe tętnice kończyn, a całkowicie mięśniowy charakter przypisuje się tętnicom przedwłośniczkowym [11].

W dużych tętnicach sprężystych o ich własnościach mechanicznych decyduje proporcja kolagenu i elastyny, stopień rozciągnięcia (promień naczynia), wielkość i stopień rozkładu sił naprężających na elementy łącznotkankowe: rozciągliwe sprężyste włókna elastyny i niesprężysty, sztywny kolagen. Ciśnienie tętnicze (wielkość sił naprężających) dzięki złożonej (elastyna i kolagen) budowie błony środkowej, przy niskich wartościach, w których naprężeniu ulegają początkowo tylko włókna elastyny, spotyka się z mniejszą sztywnością, lepszą podatnością naczynia. Wraz ze wzrostem ciśnienia krwi naprężeniu ulega coraz większa ilość włókien kolagenu i rozciągliwość naczynia maleje. Rola czynnika mięśniowego jest tu nieistotna w odróżnieniu od tętnic mięśniowych, gdzie wpływ regulacyjny układu autonomicznego, regulacja śródbłonkowa, procesy przerostu mięśniówki gładkiej i działanie leków mogą istotnie wpływać na kaliber i rozciągliwość naczynia.

Ciśnienie tętna, które w badaniach populacyjnych okazało się jednym z najważniejszych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, jest pośrednim wskaźnikiem zmian własności sprężystych tętnic, a zarazem jedną z pierwszych pośrednich metod ich oceny. Ciśnienie tętna, będące różnicą SBP i DBP, wyraźnie rośnie z wiekiem pomimo, że średnie ciśnienie pozostaje niezmiennione. Z badań inwazyjnych przeprowadzonych na zwierzętach wiadomo również, że PP wzrasta wzdłuż drzewa tętniczego (wzrost SBP i spadek DBP) choć ciśnienie średnie pozostaje niezmiennione [12]. Przyczyn takiego zjawiska jest kilka: pole przekroju tętnic zmniejsza się ku obwodowi, sztywność tętnic zwiększa się ku obwodowi (komponenta napięcia mięśniówki gładkiej) i wreszcie odbicia fal wzdłuż drzewa tętniczego sumują się.

Ciśnienie tętna można analizować jako sumę fali tętna pochodzącej z serca i fali odbitej od naczyń oporowych krążenia systemowego.

Na wysokość fali tętna pochodzącej z serca wpływają wyrzut komory i sztywność aorty, na wielkość fali odbitej tak zwany współczynnik odbicia, sztywność tętnic i odległość od miejsca odbicia. Przy stałym współczynniku odbicia zwiększona prędkość fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*) — jest tym większa, im sztywniejsza jest tętnica, oraz miejsce odbicia bliższe serca (niski wzrost, koarktacja aorty) wywołują silniejszą falę odbitą w aortic, sumującą się z falą wyrzutu i dająca wyższą wartość SBP (ryc. 1).



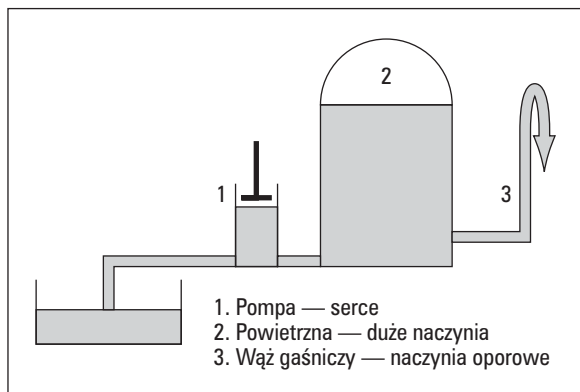
Rycina 1. Wpływ szybszego powrotu fali odbitej na wzrost amplitudy ciśnienia skurczowego w aortic (efekt starzenia się i wzrostu sztywności tętnic)

Figure 1. Effect of early wave reflection on systolic pressure amplification in aorta (effect of ageing and large artery stiffening)

W warunkach zdrowia (np. u ludzi młodych) PWV jest dość mała i punkty odbicia stwierdza się na początku naczyń oporowych. Fala odbita dociera do aorty w rozkurczu i sumuje się z DBP, a nie SBP — PP pozostaje niepodwyższone.

Lepszemu zrozumieniu funkcji amortyzującej naczyń służą modele układu tętniczego.

Najstarszy z nich tzw. model „Windkessel” (ryc. 2), czyli sikawki strażackiej z zastosowaniem „powietrzni”, tj. odwróconej kopuły wypełnionej gazem, poprawnie odzwierciedla problemy związane z całkowitą podatnością tętnic [13], jest jednak uproszczeniem dość znacznie odbiegającym od rzeczywistości. Po pierwsze, własności sprężyste występują tu tylko w jednym elemencie układu. Po drugie, w układzie naczyniowym przy niskich wartościach ciśnienia (w odróżnieniu od tego modelu) nie występuje wykładniczy spadek DBP i po trzecie, nie obrazuje on w sposób adekwatny zjawisk związanych z odbiciem fali. Serce odpowiada w nim pompie tłokowej, kopuła „powietrzni” ze sprężystym gazem obrazuje funkcję naczyń elastycznych, a niesprężysty wąż sikawki odpowiada naczynom oporowym.



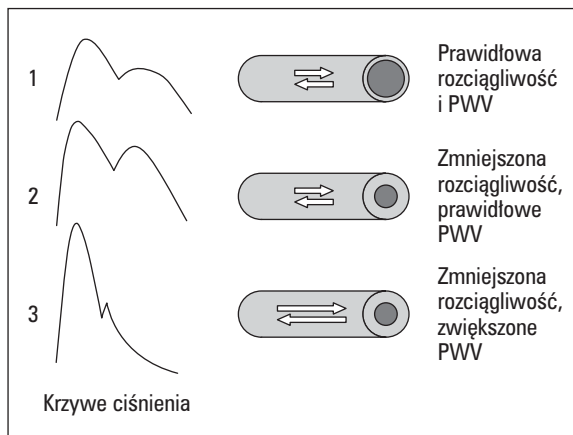
Rycina 2. Model „Windkessel”
Figure 2. „Windkessel” model

Jeśli chodzi o inne modele układu tętniczego, to im większy stopień ich komplikacji, tym bardziej zbliżają się one do właściwości struktury, którą mają wyobrażać, ale tym samym tracą na swojej przejrzystości i trudniejsza staje się interpretacja zjawisk w nich obserwowanych.

Dlatego na uwagę zasługuje jeszcze jedynie model dystrybucyjny w swojej najprostszej wersji, to znaczy elastycznego przewodu z lewą komorą na jednym końcu i oporem obwodowym na drugim [9]. Najważniejszą charakterystyką tego przewodu jest szybkość przemieszczania się w nim fali tętna, zależna od sprężystości ściany. Odbicie fali występuje na końcu przewodu w wyniku drastycznej zmiany prędkości przemieszczania się fali na granicy dwu ośrodków (tętnic systemowych i oporowych). Model ten upraszcza zagadnienie poprzez przyjęcie, że odbicie fal następuje w jednym miejscu. Przedstawia on jednak dobrze aortę i układ tętniczy w klatce piersiowej oraz dolnej części ciała. Wzrost sztywności tętnic w tym modelu powoduje wzrost impedancji charakterystycznej aorty i prędkości fali tętna. Pierwszy powoduje większy wzrost ciśnienia aortalnego na szczycie wyrzutu krwi z serca, drugi — że fala odbita wraca wcześniej — występuje przez to głównie w fazie skurczu, zwiększa SBP i obniża DBP (ryc. 3).

Na rycinie 3 w opisywanym modelu dystrybucyjnym przedstawiono 3 najbardziej typowe sytuacje:

1. stan prawidłowy, czyli prawidłową rozciągliwość naczynia i prawidłową prędkość fali tętna;
2. zmniejszoną rozciągliwość przy prawidłowej PWV, która powoduje wzrost amplitudy fali ciśnienia, nie zmieniając charakterystyki krzywej ciśnienia;
3. sytuację, w której zmniejszonej rozciągliwości naczynia towarzyszy wzrost PWV, co powoduje zwiększenie amplitudy ciśnienia i jednocześnie, wskutek



Rycina 3. Model dystrybucyjny (prosty przewód elastyczny)
Figure 3. Distributed model (simple tubular elastic)

wcześniejszego powrotu fali odbitej, sumowanie tej fali ze składową skurczową ciśnienia. Zauważalne jest spłaszczenie krzywej po wcięciu dikrotycznym.

Już na etapie omawiania modeli układu tętniczego i podstawowych pojęć z zakresu jego sprężystości pojawiają się określenia takie jak podatność, rozciągliwość, prędkość fali tętna. Wymagają one precyzyjnego matematycznego zdefiniowania.

Wskaźniki sztywności tętnic

1. Z praktycznego punktu widzenia najłatwiejszym do uzyskania wskaźnikiem pośrednim sztywności tętnic jest PP. W najprostszym ujęciu jego wartość wyrażona w jednostkach ciśnienia (mm Hg) jest różnicą wysokości SBP i DBP. Ciśnienie tętna zależnie od zmian sztywności tętnic przyjmuje różne wartości w różnych odcinkach drzewa tętniczego. Jego związek z ciśnieniem średnim wyraża wzór empiryczny:

$$\text{MAP} = \text{DBP} + 1/3 \text{ PP}$$

gdzie: MAP — ciśnienie średnie, DBP — ciśnienie rozkurczowe, PP — ciśnienie tętna.

2. Podatność tętnicy (C) to stosunek zmiany średnicy (ΔD) lub powierzchni przekroju naczynia (przy stałej jego długości) do wywołującej go zmiany ciśnienia (ΔP) wyrażony w centymetrach lub centymetrach kwadratowych na milimetr słupa rtęci. Zmienna ta, jak widać, jest obok sztywności ściany naczyniowej w znaczny stopniu zależna od średnicy naczynia.

Podatność można definiować tylko przy określonym ciśnieniu. Zależność ciśnienie objętość jest dla tętnic nieliniowa. Przy małych wartościach ciśnienia

za napięcie odpowiedzialne są sprężyste włókna elastyny, przy dużych — mniej rozciągliwe włókna kolagenu. Ściana tętnicza przy wysokich wartościach ciśnieniach staje się więc mniej podatna [12].

$$C = \Delta D / \Delta P \text{ [cm/mm Hg lub cm}^2\text{/mm Hg]}$$

3. Rozciągliwość (rozszerzalność naczynia) (d) wyraża względną podatność tętnicy i jest to stosunek względnej zmiany średnicy naczynia (ΔD) (stosunek różnicy wymiarów do wymiaru początkowego) do wywołującego ją wzrostu ciśnienia (ΔP). Wielkość tę wyraża się w mm Hg^{-1} . Zmienna ta eliminuje wpływ początkowej szerokości naczynia, podobnie jak podatność może być jednak rozpatrywana jedynie dla określonych wartości ciśnienia tętniczego.

$$d = \Delta D / (\Delta P \times D) \text{ [mm Hg}^{-1}\text{]}$$

4. Moduł elastyczny, współczynnik sprężystości lub sztywność to odwrotność rozciągliwości [11, 14]. Im większa jego wartość tym mniej rozciągliwa, bardziej sztywna jest tętnica. Rozpatruje się tu zwykle kilka wskaźników:

a) współczynnik sprężystości Patersona (E_p) — algebraiczna odwrotność rozciągliwości, czyli stosunek zmiany ciśnienia (ΔP) do względnej zmiany średnicy (ΔD)

$$E_p = \Delta P / \Delta D / D$$

wyrażany w mm Hg. Parametr ten zakłada stałą długość naczynia;

b) objętościowy moduł sprężystości — stosunek zmiany ciśnienia ΔP do względnej zmiany objętości $\Delta V/V$.

c) Moduł Younga (E_{inc}) to stosunek modułu sprężystości do grubości ściany tętnicy (h) i napięcia ściany. Inaczej, jest to wielkość zmiany ciśnienia w mm Hg na jednostkę powierzchni wymagana do teoretycznego rozszerzenia naczynia o 100% w stosunku do wyjściowego wymiaru. Wskaźnik ten stosunkowo najdokładniej opisuje wewnętrzne własności ściany tętnicy. Nie jest jednak również wolny od wpływu ciśnienia.

$$E_{inc} = \Delta P \times D / (\Delta D \times h) \text{ [mm Hg/cm]}$$

Wyeliminowanie wpływu ciśnienia poprzez wprowadzenie logarytmicznego wskaźnika sztywności β (wlicza się logarytm naturalny ze stosunku SBP do DBP, a następnie dzieli się go przez zmianę wymiaru naczynia) rozwiązuje problem tylko z pewnym przybliżeniem, poza tym wskaźnik ten nie jest

często stosowany w badaniach, podobnie jak tak zwana podatność pojemnościowa i oscylacyjna.

5. Impedancję charakterystyczną aorty (Z_c) najczęściej wlicza się z pomiarów inwazyjnych. Jest to stosunek zmiany ciśnienia (ΔP) do zmiany prędkości przepływu (Δv) z pominięciem zjawiska odbicia fali.

$$Z_c = \Delta P / \Delta v \text{ [mm Hg/cm/s]}$$

Z punktu widzenia dalszych rozważań najważniejszy wydaje się związek tego wskaźnika z PWV.

$$Z_c = \rho \times PWV$$

gdzie: ρ — gęstość krwi.

6. Prędkość fali tętna (PWV), czyli szybkość propagacji fali ciśnienia w układzie tętniczym, oblicza się, dzieląc odległość między dwoma punktami proksymalnym i dystalnym na przebiegu tętnicy (h) przez czas (Δt) upływający między początkiem fali ciśnienia w obu tych punktach.

$$PWV = h / \Delta t \text{ [m/s]}$$

Metoda ta należy do najszerzej stosowanych sposobów badania sztywności tętnic. Cechuje ją wysoka powtarzalność [15]. Jest to wyjątkowo prosta metoda nieinwazyjna z możliwością zastosowania różnych technik rejestracji fali tętna, na przykład osłuchowej [16], piezoelektrycznej [15], ultrasonograficznej [17]. Dokładność pomiaru zależy od prawidłowej identyfikacji początku (stopy fali) i odległości między badanymi punktami na tętnicy (im dłuższy przyjęty dystans, tym mniejszy błąd obserwatora).

Wzór Moensa Kortwega łączy PWV z modułem Younga. Umożliwia to po wyznaczeniu PWV wyliczenie innych wskaźników sprężystości tętnic:

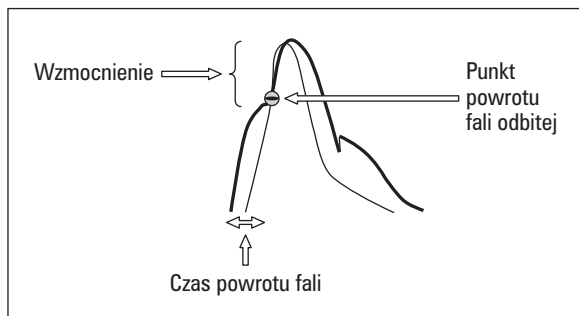
$$PWV = E_{inc} \times h / 2\rho R$$

gdzie: E_{inc} — moduł Younga, h — grubość ściany tętnicy, ρ — gęstość krwi, R — promień wewnętrzny tętnicy.

Im większa PWV, tym większa sztywność ściany naczyniowej.

PWV można mierzyć dla dowolnego odcinka tętnicy, jej wielkość narasta od aorty ku obwodowi. Z wiekiem obserwuje się jedynie wzrost PWV w aorcie (tętnice mięśniowe nie wykazują wzrostu sztywności z wiekiem) [18].

7. Tonometria apłanacyjna w ostatnich latach cieszy się coraz większym powodzeniem. Obok prędkości fali tętna jest ona drugą nieinwazyjną metodą pomiaru wskaźników sztywności tętnic [19, 20].



Rycina 4. Tonometria aplanacyjna

Figure 4. Aplanative tonometry

Tonometr aplanacyjny (niewyglądający zjawiska nakładania się fali odbitej) umożliwia w zapisie fali ciśnienia zidentyfikowanie punktu powrotu fali. Dzięki temu możliwe jest zmierzenie dwu wskaźników: czasu powrotu fali odbitej (wskaźnik ten zależy od PWV) i wskaźnika wzmocnienia amplitudy fali skurczowej (ryc. 4).

Znaczenie sztywności tętnic dla mięśnia sercowego

Przerost mięśnia lewej komory serca

Zmiany zachodzące w dużych tętnicach sprężystych w wyniku nadciśnienia tętniczego, starzenia się i innych procesów mają znaczący wpływ na rozwój różnych patologii lewej komory serca. Wzrost impedancji aorty i wzmocnienie amplitudy skurczowej ciśnienia przez falę odbitą wywołują wzrost naprężenia końcowo-skurczowego w lewej komorze, pociągając za sobą przerost jej mięśnia. Zależne od wysokości ciśnienia wskaźniki sztywności pozostają przy tym w ścisłym związku ze wskaźnikiem masy lewej komory, a niezależny od ciśnienia wskaźnik β jedynie z jej geometrią [21]. To, że sztywność naczyń oddziałuje na lewą komorę serca za pośrednictwem zmian ciśnienia tętniczego, tłumaczy, dlaczego wskaźniki, takie jak moduł Younga i PWV, nie są niezależnymi predyktorami przerostu bez współistnienia nadciśnienia tętniczego [22].

Choroba niedokrwienna serca

Niedokrwienie mięśnia sercowego ma podłoże w co najmniej kilku procesach związanych ze wzrostem sztywności tętnic. Obok omówionych już powyżej przerostu mięśnia i wzrostu naprężenia końcowo-skurczowego w lewej komorze należy zwrócić uwagę na co najmniej dwa mechanizmy.

Pierwszy wynika z faktu, że przepływ przez naczynia wieńcowe odbywa się przede wszystkim

w okresie rozkurczu lewej komory, tymczasem związana ze sztywnością wysoka amplituda PP wynika ze wzrostu SBP i obniżenia się DBP, a zatem zmniejszenia ciśnienia perfuzyjnego dla naczyń wieńcowych.

Niekorzystne efekty tego zjawiska można porównać do odwrotności kontrapulsacji aortalnej wspomagającej przepływ w naczyniach wieńcowych w fazie rozkurczu.

W świetle tych faktów nie dziwi obserwowany wzrost ryzyka powtórnego zawału serca u osób z podwyższonymi wartościami PP [23] ani silniejsza wartość predykcyjna sztywności aorty od skali Framingham dla przewidywania ryzyka choroby niedokrwiennej serca [24]. Blacher i wsp. [25] wykazali silny związek szyjno-udowej PWV z ryzykiem incydentu sercowo-naczyniowego i miażdżycą. Podobne wyniki dla dopplerowskiego pomiaru aortalnej PWV przedstawili Lehman i wsp. [26]. W grupie pacjentów z nowo rozpoznawaną chorobą niedokrwinną serca, sztywność aorty, obok przerostu mięśnia lewej komory serca, okazała się głównym wyróżnikiem grupy z nowo rozpoznawaną chorobą niedokrwinną serca [27]. Rozwój miażdżycy jako następstwa sztywności naczyń, jak również odwrócenie tej relacji, są przedmiotem badań. Grupa autorów fińskich wykazała związek wzrostu sztywności aorty ze stężeniem nadtlenków lipidów [28]. Podatność tętnicy szyjnej u osób z nadciśnieniem tętniczym nie wykazywała natomiast związku z hipercholesterolemią [29].

Niewydolność serca

Na rozwój niewydolności serca sztywność naczyń wpływa pośrednio poprzez nadciśnienie tętnicze i chorobę niedokrwinną. Jakkolwiek zawsze podstawowym mechanizmem patofizjologicznym jest wzrost obciążenia następczego. W grupie 1621 pacjentów w wieku podeszłym (średnia wieku — 77,9 lat) wykazano, że wzrost wartości PP o 10 mm Hg wiąże się ze wzrostem ryzyka niewydolności serca o 14% [30].

O ile wzrost sztywności tętnic centralnych można rozpatrywać jako czynnik sprawczy rozwoju niewydolności serca, o tyle upośledzona podatność tętnic mięśniowych wydaje się odgrywać istotną rolę w jej dalszym przebiegu [31].

Kliniczne znaczenie badania podatności tętnic

Wartość kliniczna badania podatności tętnic, jeszcze kilka lat temu poddawana w wątpliwość, stała się oczywista wraz z przeniesieniem zainteresowania w nadciś-

nieniu tętniczym z oporu naczyniowego na sztywność tętnic. Dla pacjentów z nadciśnieniem, zwłaszcza w wieku podeszłym, obok pomiaru SBP i DBP, wyznaczanie PP i pomiar nieinwazyjny bezpośrednich wskaźników sztywności tętnic wydaje się koniecznością. Pomiary te służą co najmniej trzem celom:

- a. identyfikowaniu pacjentów o podwyższonym ryzyku następstw sercowo-naczyniowych;
- b. prognozowaniu co do wystąpienia powikłań i przeżycia w wielu sytuacjach klinicznych;
- c. badaniu skuteczności ingerencji terapeutycznych w podatność tętnic.

Ciekawa koncepcja identyfikowania pacjentów z podwyższonym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca w populacji ogólnej na podstawie ultrasonograficznego pomiaru podatności centralnej wynika z badania Gatzka i wsp. [27]. Trudno jednak mówić o ostatecznym przesądzeniu sprawy. U osób z bezobjawową chorobą niedokrwinną serca Megnien i wsp. zanegowali wartość predykcyjną centralnej PWV dla ryzyka wieńcowego, a ściślej — PWV przestała wykazywać korelację z ryzykiem wieńcowym po uwzględnieniu czynnika wieku [32].

Prostym do wyznaczenia wskaźnikiem o istotnej wartości predykcyjnej dla choroby niedokrwiennej serca jest szyjno-udowy pomiar PWV [25]. Ten sam wskaźnik ma istotne znaczenie w określaniu rokowania co do przeżycia u chorych z nadciśnieniem. W obserwacji 10-letniej PWV > 13,5 m/s jako wskaźnik ryzyka (*odds ratio*) miała wartość 7,1 i była pod tym względem silniejsza niż osoczowe stężenie kreatyniny, przerost lewej komory serca czy podwyższone stężenie cholesterolu. W grupie pacjentów z terminalną niewydolnością nerek ten sam autor wykazał wybitne pogorszenie rokowania co do przeżycia u pacjentów z PWV > 12 m/s [33]. Tę ostatnią wartość rekomenduje do rozpatrywania jako czynnik podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego [2] jeden z najwybitniejszych autorytetów w tej dziedzinie M. Safar stojący na czele Grupy Roboczej do Spraw Struktury i Czynności Naczyń Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego.

Znaczenie rokownicze pośredniego wskaźnika sztywności naczyń, jakim jest PP, zostało wykazane we wzmiankowanych poprzednio dużych randomizowanych badaniach populacyjnych: SHEP, *Framingham Study* i SYST-EUR [3, 6, 8].

Czynniki wpływające na podatność tętnic

Należy zaznaczyć, że wpływ różnych czynników na zmiany sztywności tętnic należy rozpatrywać oddzielnie dla tętnic sprężystych i mięśniowych.

Wzrost sztywności tętnic sprężystych jest następstwem stopniowej degradacji włókien elastyny, przede wszystkim ich zanikania (wykruszania się), a niekiedy również kalcyfikacji [34]. Największe nasilenie syntezy elastyny w aorcie i dużych naczyniach ma miejsce w życiu płodowym, później procesy te ulegają drastycznemu spowolnieniu i przeważają nad nimi procesy degeneracyjne [35]. Upośledzenie elastogenezy w życiu płodowym może mieć istotne znaczenie dla zaburzeń podatności naczyń u dorosłych. Zanikające włókna elastyny z czasem są zastępowane przez włókna kolagenu. Metabolizm kolagenem jest stosunkowo wolny, stąd trudności w monitorowaniu tego ostatniego procesu *in vivo*, jakkolwiek jego znaczenie w patogenezie sztywnienia tętnic jest niewątpliwe [36].

Wiek

Czynnik czasu jest zatem dla wzrostu sztywności tętnic sprężystych pierwszoplanowy. Stąd najsilniejszy związek wskaźników upośledzonej podatności centralnej z wiekiem wykazany w wielu badaniach [16, 18, 37, 38]. Wzrost wartości centralnej PWV proporcjonalnie do wieku obserwowano nawet w populacji między 2 a 18 rż. [39]. W jednym z ciekawszych badań, w którym dla oznaczania wieku biologicznego posłużono się długością telomerów chromosomów, wykazano nie tylko ścisły związek wskaźników sztywności naczyń w tym centralnego PWV z wiekiem, ale również niższy wiek biologiczny niż chronologiczny kobiet korespondujący z lepszymi wskaźnikami podatności dużych naczyń tętnicznych [40].

Wiek nie wpływa w znaczący sposób na podatność naczyń mięśniowych [18, 41].

Wzrost

Niski wzrost, ze względu na krótszą drogę fali odbitej od naczyń oporowych, jest przyczyną większego wzmocnienia fali skurczowej, wyższej amplitudy składowej pulsacyjnej ciśnienia i, co za tym idzie, większych naprężeń w ścianie dużych tętnic i szybszej ich przebudowy włóknistej. Sztywność tętnic sprężystych pozostaje w negatywnej relacji ze wzrostem [42, 43].

Wzrost jest prawdopodobnie jednym z ważniejszych czynników wpływających na różnice w podatności tętnic między obiema płciami. Zależność między wzrostem i podatnością tętnic mięśniowych jest odmienna niż dla tętnic sprężystych [43].

Płeć

Rolę płci dla podatności naczyń podkreśla się w wielu opracowaniach.

Na różnice w zachowaniu się podatności tętnic między kobietami a mężczyznami wpływa wiele czynników. Podkreśla się znaczącą rolę ochronnego wpływu estrogenów.

U młodych mężczyzn wykazano wyższe wartości centralnego PWV niż w grupie kobiet w tym samym wieku [44], Karpanou i wsp. zaobserwowali natomiast znaczący niekorzystny efekt menopauzy na czynność sprężystą aorty u kobiet z nadciśnieniem [45]. Jednocześnie menopauza związana jest z istotnie częstszym występowaniem nadciśnienia tętniczego u kobiet [46]. Zachowanie się podatności naczyń mięśniowych podlega innym zależnościom niż sprężystych. Rozszerzalność tych pierwszych rośnie z wiekiem u kobiet [18].

Wpływ estrogenów może mieć znaczenie dla podatności centralnej u kobiet poprzez obniżanie ciśnienia systemowego w wyniku promocyjnego działania na czynność śródbłonna i produkcję substancji naczyniowoaktywnych.

Podatność tętnic ulega istotnym wahaniom w cyklu menstruacyjnym [47].

Wzrost rozszerzalności tętnic podlegający regulacji hormonalnej występuje już w pierwszym trymestrze ciąży i stanowi ważny element adaptacji układu krążenia do zmienionych warunków przepływu [48].

Nie bez znaczenia może być fakt wolniejszego biologicznego starzenia się tętnic kobiet dla lepszych wskaźników podatności centralnej [40].

Czynnikiem niekorzystnie modyfikującym czynność tętnic u kobiet jest natomiast istotnie niższy wzrost powodujący wcześniejszy powrót fali odbitej, wzrost wskaźnika wzmocnienia składowej skurczowej ciśnienia i wzrost obciążenia następczego dla lewej komory serca [49].

Częstość akcji serca

Częstość akcji serca pozostaje w odwrotnej relacji z podatnością dużych naczyń tętniczych. W przypadku przewlekłej, występującej przez wiele lat tachykardii zależnej taka jest łatwa do wytłumaczenia. Każdy wyrzut krwi z serca jest obciążeniem dla tętnic. Im większa zsumowana ich liczba, tym większy stopień destrukcji ściany. Sa Cunha i wsp. [50] wykazali pozytywną zależność wzrostu szyjno-udowej PWV i sztywności tętnicy szyjnej z częstością akcji serca. Zależność taka nie występowała dla tętnic kończyn górnych. Ciekawe jest jednak, że pogorszenie wskaźników podatności tętnic centralnych występuje już w odpowiedzi na zwiększenie częstości akcji serca, na przykład podczas stymulacji przedsionka [51], a także w wyniku stymulacji farmakologicznej. Pod wpływem szybkiej stymulacji przedsionka przyspieszeniu ulega również PWV w tętnicach mięśniowych [52]. Zależ-

ność częstości akcji serca i podatności tętnic może tłumaczyć korzystne działanie leków zwalniających rytm.

Ciśnienie tętnicze

Związek między ciśnieniem tętniczym a sztywnością tętnic wydaje się być najbardziej bezpośredni. Wysokie ciśnienie w tętnicy, w tym szczególnie jego składowa pulsacyjna, powoduje zmiany struktury, przebudowę włóknistą i wzrost sztywności naczynia.

Ta z kolei implikuje wzrost SBP i PP. Zależność ma charakter błędnego koła. Jego przerwanie jest możliwe poprzez leczenie nadciśnienia tętniczego, z doбором leków dyktowanym wiedzą o patomechanizmach tego procesu.

Obok wieku nadciśnienie tętnicze jest najbardziej uznanym czynnikiem powodującym wzrost sztywności tętnic centralnych [10]. Zależność ta występuje również w innych formach nadciśnienia niż pierwotne lub w schyłkowej niewydolności nerek [33].

Dla podatności tętnicy szyjnej podwyższone ciśnienie tętnicze ma znaczenie czynnika pogarszającego *per se* zależnie od wysokości ciśnienia, a niezależnie od przebudowy naczynia [53]. Bussy i wsp. [54] wskazują na niezależność wpływu wieku i wysokości ciśnienia tętniczego na „wewnętrzna” (mierzoną modułem Younga) sztywność tętnic szyjnych.

Aktywność fizyczna

Trening fizyczny może zwalniać procesy sztywnienia tętnic centralnych z wiekiem.

Wniosek taki wypływa z badania Vaitkievicius i wsp. [55], w którym zdolność do maksymalnego wysiłku fizycznego, określana przez maksymalne zużycie tlenu (VO_{2max}), będące miernikiem stopnia wytrenowania, w populacji osób w wieku 20–90 lat wykazuje negatywną korelację ze sztywnością tętnic (z aortalną PWV i wskaźnikami wzmocnienia). Trening fizyczny u kobiet, zwłaszcza w okresie pomenopauzalnym, zmienia niekorzystny wpływ wieku na centralną sztywność tętnic [56].

Bardzo ważną rolę ogrywa rodzaj ćwiczeń. Przewlekłe wysiłki izometryczne mogą niekorzystnie podnosić ciśnienie tętna i obniżać podatność tętnic [57].

Odrębnym zagadnieniem są zmiany podatności tętnic podczas ekspozycji na wysiłek, gdzie maleje ona wtórnie do wzrostu ciśnienia i tętna oraz zmniejsza się znaczenie podatności tętnic dla parametrów testu wysiłkowego [58, 59].

Czynniki wewnętrznydzielnicze i biochemiczne

1. Cukrzyca

Insulina wykazuje pozytywny wpływ na podatność dużych naczyń tętniczych [60].

U młodych chorych na cukrzycę typu I wykazano zmniejszenie zdolności insuliny do obniżania ciśnienia w aortalii, co może powodować przyspieszenie procesu sztywnienia naczyń [61]. Zmniejszenie centralnej podatności tętnic u chorych na cukrzycę typu I wyprzedza rozwój powikłań związanych z mikro- i makroangiopatią [62, 63].

Cukrzyca typu 2 i osoczowe stężenie glukozy pozostają w związku ze zmniejszoną podatnością tętnic centralnych [64]. Glikozylacja białek błony środkowej tętnic może tłumaczyć opisane powyżej efekty [65].

Dla rozwoju powikłań nerkowych cukrzyca znaczenie może mieć inne zjawisko wykazane u pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej, mianowicie bezpośredni wpływ podwyższonego PP na częstość mikroalbuminurii [66].

2. Układ współczulny oraz układ renina-angiotensyna-aldosteron

W badaniach Blachera i wsp. [67] podwyższone osoczowe stężenie aldosteronu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazywało pozytywną korelację z upośledzeniem podatności tętnic centralnych. Podwyższona podatność tętnic w poalkoholowej marskości wątroby była związana z obniżonym stężeniem adrenaliny [68]. Zależności takich nie wykazano dla aldosteronu, noradrenaliny, adrenaliny i aktywności reninowej osocza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w bardzo podeszłym wieku [69].

3. Inne czynniki

W zakresie wpływów hormonalnych deprivacja androgenów u mężczyzn w przebiegu leczenia raka gruczołu krokowego powodowała zmniejszenie podatności centralnej pomimo równoległe obserwowanego zmniejszenia ciśnienia tętniczego [70].

W przebiegu niedoczynności przysadki niedobór hormonu wzrostu wywoływał zmniejszenie wskaźników rozciągliwości aorty [71].

4. Lipidy osocza

Związek upośledzonej podatności tętnic z miażdżycą rozpatrywaną w kontekście jej powikłań w układzie sercowo-naczyniowym omówiono w poprzednich rozdziałach. Związek ten wyrażający się sprzyjaniem rozwojowi miażdżycy przez zwiększoną sztywność tętnic najprawdopodobniej dokonuje się za pośrednictwem nadciśnienia tętniczego.

Za najpewniejszy dowód relacji między zwiększoną sztywnością tętnic a miażdżycą w rozumieniu histologicznym mogą służyć wyniki badań anatomicznych [72].

Nasuwa się kilka uwag na temat zależności między najbardziej uznanym czynnikiem ryzyka miażdżycy, to znaczy nieprawidłowym profilem lipidów osoczowych, a podatnością tętnic. Chociaż Saba

i wsp. [29] nie potwierdzili wpływu hipercholesterolemii na podatność tętnicy szyjnej, to pozytywny związek między stężeniem cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL jest nie tylko wyrazem wspólnego przekonania wielu badaczy, ale również faktem potwierdzonym wynikami badań klinicznych między innymi w rodzinnej hipercholesterolemii [28, 73].

Wśród innych czynników ryzyka miażdżycy istotną wydaje się pozytywna korelacja centralnej PWV ze stężeniem homocysteiny utrzymująca się także po skorygowaniu do wieku i wysokości ciśnienia badanych [74].

Ingerencja terapeutyczna w podatność tętnic

Trzy rodzaje postępowania farmakologicznego mają udokumentowaną wartość w oddziaływaniu na sprężystość/elastyczność tętnic. Należą do nich: leczenie przeciwnadciśnieniowe, leczenie hipolipemizujące i hormonalna terapia zastępcza u kobiet.

Leki obniżające ciśnienie

Najwięcej doniesień w tym zakresie dotyczy nitrogliceryny.

Szczególnie silnie działa ona na naczynia mięśniowe, powodując wzrost ich rozszerzalności poprzez przeniesienie naprężenia w ścianie z kolagenu na elastynę, wzrost podatności poprzez zwiększenie promienia naczynia, ze względu na zmniejszenie oporu obwodowego wywołuje również spadek ciśnienia w dużych tętnicach centralnych i opóźnia powrót fali odbitej, zmniejszając wzmocnienie skurczowe. Nitrogliceryna wykazuje także niewielki, ale wymierny wpływ na zmniejszenie impedancji charakterystycznej aorty i centralną PWV. Efekty te, prowadzące się do zmniejszenia obciążenia następczego, mają ogromne znaczenie dla serca, zwłaszcza że równocześnie występuje rozszerzenie naczyń żylnych i zmniejszenie obciążenia wstępnego a także rozszerzenie naczyń wieńcowych [10, 11].

Efekty leków hipotensyjnych prowadzą się albo tylko do działania rozszerzającego na tętnice i tętniczki, podobnego do działania nitrogliceryny (bezpośrednia poprawa podatności tętnic mięśniowych i pośrednia przez obniżenie ciśnienia i opóźnienie powrotu fali odbitej podatności tętnic centralnych), albo też do połączenia tego efektu z obniżeniem częstości akcji serca.

Pierwszy typ oddziaływań został udokumentowany dla leków blokujących kanały wapniowe: nifedypiny [75], felodypiny [76] i nitrendypiny [77] i diltiazemu [78]. Dla felodypiny wpływ na poprawę podatności był istotniejszy niż dla pozbawionego dzia-

łania wazorelaksacyjnego diuretyku — hydrochlorotiazynu [76]. Działanie diltazemu, podobnie jak werapamilu, można tłumaczyć podwójnie, gdyż obok działania rozszerzającego naczynia występuje także zwolnienie częstości akcji serca i zmniejszenie amplitudy skurczowej ciśnienia. Przy stosowaniu werapamilu w grupie osób w podeszłym wieku wykazano istotną poprawę podatności tętnicy szyjnej połączonej z lepszą adaptacją lewej komory serca do obciążenia wysiłkiem [17].

Działanie leków β -adrenolitycznych zmniejsza amplitudę skurczową ciśnienia tętniczego, a przez to wielkość pulsacji, oraz w istotny sposób zmniejsza częstość akcji serca.

Większość z nich pozbawiona jest jednak innego mechanizmu działania na podatność, to znaczy działania rozszerzającego naczynia. O istotnej poprawie własności sprężystych aorty donoszono w zespole Marfana po zastosowaniu atenololu [79]. Lepszych efektów można by się spodziewać po β -adrenolitykach o własnościach rozszerzających naczynia, ale literatura dotycząca ich wpływu na podatność jest raczej skromna [80].

Nad innymi grupami leków przeciwnadciśnieniowych w ich korzystnym wpływie na podatność tętnic wydają się górować inhibitory konwertazy angiotensyny.

Fosinopril odznaczał się pod tym względem lepszymi właściwościami niż atenolol [81], perindopril poprawiał podatność w szerszej populacji chorych niż nitrendipina [77], a skojarzone leczenie trandolaprilem i werapamilem usprawniało podatność tętnic centralnych i mięśniowych o wiele efektywniej niż monoterapia [82].

Jednym z większych badań interwencyjnych nad zmianami podatności tętnic pod wpływem leczenia hipotensyjnego jest badanie *Complior*, w którym wykazano pozytywny wpływ 6 miesięcznego leczenia perindoprilem na obniżenie się szyjno-udowej prędkości fali tętna [83].

Hormonalna terapia zastępcza w menopauzie i leczenie hipolipemizujące

Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na parametry sprężyste tętnic nie jest jednoznaczny. Jej efekt związany jest z indukowaniem produkcji substancji naczyniowoaktywnych przez śródbłonek i pod tym względem powinien przypominać działanie nitratów.

Pod wpływem syntetycznych preparatów estrogenów obserwowano poprawę podatności aorty w grupie pacjentek przed menopauzą [84].

O wiele istotniejsza wydaje się jednak obserwacja Rajkumara i wsp., dotycząca poprawy podatności centralnej w okresie pomenopauzalnym [85]. Nie

potwierdzają jej jednak inni autorzy [86, 87]. Problem ten wymaga dalszych badań, podobnie jak znaczenie terapii statynami w hipercholesterolemii. Donoszono o pozytywnych efektach leczenia prawastatyną dla poprawy zarówno podatności centralnej, jak i tętnic mięśniowych [88, 89].

Efekty te obok działania hamującego rozwój płytki miażdżycowej mogą wynikać z działania plejotropowego statyn, w tym poprawy czynności śródbłonka.

Streszczenie

Termin „podatność tętnic” funkcjonuje jako pojęcie w patofizjologii układu krążenia od początku XVII wieku. Przez długie lata jej znaczenie pozostawało niedoceniane ze względu na panujący pogląd, że podstawową rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego odgrywa opór systemowy, a będąca jego odbiciem wysokość ciśnienia rozkurczowego jest główną determinantą wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych.

Pogląd ten uległ radykalnej zmianie w ciągu ostatnich 10 lat w związku z opublikowaniem wyników dużych randomizowanych badań osób z izolowanym nadciśnieniem skurczowym. W grupie wiekowej powyżej 55 rż. najsilniejszym wyznacznikiem ryzyka okazało się ciśnienie tętna, będące pośrednim wskaźnikiem sztywności tętnic. Przeniosło to zainteresowanie badaczy z oporu naczyniowego na własności sprężyste tętnic.

W artykule przedstawiono podstawy morfologiczne i patofizjologiczne procesów związanych ze zmianami własności sprężystych tętnic (sztywnienie). Zdefiniowano podstawowe wskaźniki wyrażające podatność tętnic i opisujący je aparat matematyczny. Szczególną uwagę poświęcono następstwom wzrostu sztywności tętnic dla patologii serca oraz klinicznemu znaczeniu badania jej parametrów. Przedstawiono bieżący stan wiedzy na temat związków między podatnością tętnic a istotniejszymi czynnikami, takimi jak: płeć, starzenie się, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia regulacji wewnętrzwydzielniczej i metabolizmu oraz możliwości ingerencji terapeutycznej w podatność tętnic.

słowa kluczowe: podatność tętnic, patofizjologia, aspekty kliniczne i terapeutyczne

Nadciśnienie Tętnicze 2002, tom 6, nr 1, strony 61–73.

Piśmiennictwo

1. Harvey W. de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus 1628. Wiliam Fitzer Frankfurt. Translated by K.J. Franklin. Oxford, Blackwell 1957.

2. Safar M.E., London G.M. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. *Hypertension* 2000; 18: 1527–1535.
3. SHEP. Cooperative Research Group Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
4. Kannel W.B., Gordon T., Schwartz M.J. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Am. J. Cardiol.* 1971; 27: 335–346.
5. Kannel W.B., Wolf P.A., McGee D.L. Systolic blood pressure arterial rigidity and risk of stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1981; 245: 1225–1229.
6. Franklin S.S., Gustin W., Wong N.D. Hemodynamic patterns of age related change in blood pressure. The Framingham Study. *Circulation* 1997; 96: 308–315.
7. Sagie A., Larson M.G., Levy D. The natural history of isolated systolic hypertension. *N. Eng. J. Med.* 1993; 329: 1912–1917.
8. Blacher J., Staessen J.A., Girerd X., Gąsowski J., Thijs L., Liu L., Wang J.G., Fagard R.H., Safar M.E. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Archives of Internal Medicine* 2000; 160: 1085–1089.
9. O'Rourke M.: Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995; 26: 2–9.
10. Nichols W.W., O'Rourke M.F. McDonald's Blood Flow in Arteries. Theoretical experimental and clinical principles 3-rd ed. London. Edward Arnold Publishers Ltd. 1990: 77–114.
11. O'Rourke M., Hayward C.S., Lehman E.D. Arterial stiffness in Hypertension: a Companion to Brunner & Rectors the Kidney ed. by S. Oparil A Weber. Wyd. 5. 1996: 134–151.
12. Safar M.F. Tętnice w nadciśnieniu tętniczym. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia. New York. Copyright for Polish edition by Servier International. Gdańsk 1997.
13. Liu Z., Brin K.P., Yin F.C.P. Estimation of total arterial compliance: An improved method and evaluation of current methods. *Am. J. Physiol.* 1986; 250: H588–H600.
14. Lehman E.D., Ross J.R., Gosling R. Compliance, distensibility, extensibility and „proper” definitions. *J. Vasc. Invest.* 1998; 4: 47–52.
15. Asmar R.G., Benetos A., Topouchian J., Laurent P., Pannier B., Brisac A. Assessment of arterial compliance by automatic PWV measurements. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26: 485–490.
16. Bulpitt C.J., Cameron J.D., Rajkumar C., Armstrong S., Connor M., Joshi J., Lyons D., Moiola O., Nihoyannopoulos P. The effect of age on vascular compliance in man: which are the appropriate measures? *J. Hum. Hypertens.* 1999; 13: 753–758.
17. Chen C.H., Nakayama M., Talbot M., Nevo E., Fetis B., Garstenblith G., Becker L.C., Kass D.A. Verapamil acutely reduces ventricular-vascular stiffening and improves aerobic exercise performance in elderly individuals. *J. Am. Coll. Card.* 1999; 6: 1602–1609.
18. van der Heijden-Spek J.J., Staessen J.A., Fagard R.H., Hoeks A.P., Struijker-Boudier H.A., Van Bortel L.M. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent. *Hypertension* 2000; 35: 637–642.
19. Brown Y.J.M. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *QJM* 1999; 10: 595–600.
20. Wilkinson I.B., Fuchs S.A., Jansen I.M., Spratt J.C., Murray G.D., Cockcroft J.R., Webb D.J. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J. Hypertens.* 1998; 16: 2079–2084.
21. Roman M.J., Ganau A., Saba P.S., Pini R., Pickering T.G., Devereux R.B. Impact of arterial stiffening on left ventricular structure. *Hypertension* 2000; 36: 489–494.
22. Chen C.H., Ting C.T., Lin S.J., Hsu T.L., Ho S.J., Chou P., Chang M.S., O'Connor F., Spurgeon H., Lakatta E., Yin F. Which arterial and cardiac parameters best predict left ventricular mass? *Circulation* 1998; 98: 422–428.
23. Mitchell G.F., Moye L.A., Braunwald E., Rouleau J.L., Bernstein V., Geltman E.M., Flaker G.C., Pfeffer M.A. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1997; 96: 4254–4260.
24. Laurent S., Tropeano A., Boutouyrie P., Pannier B., Asmar R., Gautier I., Laloux B., Benetos A. Aortic stiffness versus Framingham score as independent predictors of coronary heart disease in hypertensive patients. *Hypertension* 2000; 36: 713–718.
25. 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.
26. Lehman E.D., Hopkins K.D., Rawesh A., Joseph R.C., Kongola K., Coppack S.W., Gosling R.G. Relation between number of cardiovascular risk factors/events and noninvasive Doppler ultrasound assessments of aortic compliance. *Hypertension* 1998; 32: 565–569.
27. Gatzka C.D., Cameron J.D., Kingwell B.A., Dart A.M. Relation between coronary artery disease, aortic stiffness, and left ventricular structure in a population sample. *Hypertension* 1998; 32: 575–578.
28. Toikka J.O., Niemi P., Ahotupa M., Niinikoski H., Viikari J.S., Ronnema T., Hartiala J.J., Raitakari O.T. Large-artery elastic properties in young men: Relationships to serum lipoproteins and oxidized low-density lipoproteins. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 436–441.
29. Saba P.S., Roman M.J., Longhini C., Scorzoni D., Pini R., Devereux R.B., Ganau A. Carotid intimal-medial thickness and stiffness are not affected by hypercholesterolemia in uncomplicated essential hypertension. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 2788–2794.
30. Chae C.U., Pfeffer M.A., Glynn R.J., Mitchell G.F., Taylor J.O., Hennekens C.H. Increased Pulse Pressure and Risk of Heart Failure in the Elderly. *JAMA* 1999; 281: 634–643.
31. Ramsey M.W., Goodfellow J., Jones C.J., Luddington L.A., Lewis M.J., Henderson A.H. Endothelial control of arterial distensibility is impaired in chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92: 3212–3219.
32. Megnien J.L., Simon A., Denarie N., Del-Pino M., Gariepy J., Segond P., Levesson J. Aortic stiffening does not predict coronary and extracoronary atherosclerosis in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 293–301.
33. 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.
34. Niederhoffer N., Lartaud-Idjouadiene I., Giummelly P., Duvivier C., Peslin R., Atkinson J. Calcification of medial elastic fibers and aortic elasticity. *Hypertension* 1997; 29: 999–1006.
35. Martyn C.N., Greenwald S.E. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 953–955.

36. Safar, M.E., London G.M., Asmar R., Frohlich E.D. Recent advances on large arteries in hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 156–161.
37. McVeigh G.E., Bratteli C.W., Morgan D.J., Alinder C.M., Glasser S.P., Finkelstein S.M., Cohn J.N. Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure contour analysis: aging and arterial compliance. *Hypertension* 1999; 33: 1392–1398.
38. Gryglewska B., Grodzicki T., Gąsowski J., Piejko A., Kocemba J. Szywność naczyń a wahania ciśnienia tętniczego u osób z nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 1999; 3: 221–227.
39. Ramos E., Perez-Quintero J.A., Encinas S.M., Olivan J., Gonzalez-Hachero J., Perez-Cano R. Carotid-femoral pulse wave velocity in children and adolescents from 2–18 years. *Hypertension* 1999; 33: 1307.
40. Benetos A., Okuda K., Lajemi M., Kimura M., Thomas F., Skurnick J., Labat C., Bean K., Aviv A. Telomere length as an indicator of biological aging. The gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension* 2001; 37 (cz. 2), supl. 2: 381–385.
41. Bortolotto L.A., Hanon O., Franconi G., Boutouyrie P., Legrain S., Girerd X. The Aging process modifies the distensibility of elastic but not muscular arteries. *Hypertension* 1999; 34: 889–892.
42. London G.M., Guerin A.P., Pannier B., Marchais S.J., Stimpel M. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure: role of body height. *Hypertension* 1995; 26: 514–519.
43. Marchais S.J., Guerin A.P., Pannier B.M., Levy B.I., Safar M.E., London G.M. Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic uremia: influence of body size. *Hypertension* 1993; 22: 876–883.
44. Rajzer M.W., Klocek M., Kawecka-Jaszcz K., Czarnecka D., Baran W., Dudek K., Petriczek T. Aortic pulse wave velocity in young normotensives with a family history of hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1821–1824.
45. Karpanou E.A., Vyssoulis G.P., Papakiriakou S.A. Effects of menopause on aortic root function in hypertensive women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 1562–1566.
46. Jankowski P., Kawecka-Jaszcz K., Jastrzębski M. Pierwotna prewencja nadciśnienia tętniczego u kobiet. *Folia Cardiol.* 2001; 8 (supl. D): D25–D36.
47. Giannattasio C., Failla M., Grappiolo A., Stella M.L., Del Bo A., Colombo M., Mancia G. Fluctuations of radial artery distensibility throughout the menstrual cycle. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 1925–1929.
48. Poppas A., Shroff-Sanjeev G., Korcarz C.E., Hibbard J.U., Berger D.S., Lindheimer M.D., Lang R.M. Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. Role of arterial compliance and pulsatile arterial load. *Circulation* 1997; 95: 2407–2415.
49. Hayward C.S., Kelly R.P. Gender-related differences in the central arterial pressure waveform. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 1863–1871.
50. Sa Cunha R., Pannier B., Benetos A., Siche J.P., London G.M., Mallion J.M., Safar M.E. Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects. *J. Hypertens.* 1997; 15: 1423–1430.
51. Mangoni A.A., Mircoli L., Giannattasio C., Ferrari A.U., Mancia G. Heart rate dependence of arterial distensibility in vivo. *J. Hypertens.* 1996; 14: 1442–1450.
52. Liang Y.L., Gatzka C.D., Du X.J., Cameron J.D., Kingwell B.A., Dart A.M. Effects of heart rate on arterial compliance in men. *Clin. Exp. Pharm. Physiol.* 1999; 26: 342–346.
53. Arnet D.K., Boland L.L., Evans G.W., Riley W., Barnes R., Tyroler H.A., Heiss G. and the ARIC investigators. Hypertension and arterial stiffness. The Atherosclerosis Risk In Communities Study (ARIC). *Am. J. Hypertens.* 2000; 13: 317–323.
54. Bussy C., Boutouyrie P., Lacolley P., Callande P., Laurent S. Intrinsic stiffness of the carotid arterial wall material in essential hypertensives. *Hypertension* 2000; 35: 1049–1054.
55. Vaitkevicius P.V., Fleg J.L., Engel J.H., O'Connor F.C., Wright J.G., Lakatta L.E., Yin F.C.P., Lakatta E.G. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993; 88: 1456–1462.
56. Tanaka H., DeSouza C.A., Seals D.R. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 127–132.
57. Bertovic D.A., Waddell T.K., Gatzka C.D., Cameron J.D., Dart A.M., Kingwell B.A. Muscular strength training is associated with low arterial compliance and high blood pressure. *Hypertension* 1999; 33: 1385–1391.
58. Siche J.P., de Gudermaris R., Mallion J.M. Value of the measurement of pulse wave velocity during exertion. *Archives des Maladies du Coeur et Vaisseaux* 1989; 82: 23–27.
59. Ohtsuka S., Kakihana M., Watanabe H., Ajsaka R., Sugishita Y. Relation of decrease in arterial compliance to ST segment depression on exercise electrocardiograms in patients with hypertension. *Hypertension Research* 1997; 20: 11–16.
60. Westerbacka J., Wilkinson I., Cockcroft J., Utriainen T., Vehkavaara S., Yki-Jarvinen H. Diminished wave reflection in the aorta: A novel physiological action of insulin on large blood vessels. *Hypertension* 1999; 33: 1118–1122.
61. Westerbacka J., Uosukainen A., Makimattila S., Schlenzka A., Yki-Jarvinen H. Insulin-induced decrease in large artery stiffness is impaired in uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Hypertension* 2000; 35: 1043–1048.
62. Berry K.L., Skryme-Jones R.A., Cameron J.D., O'Brien R.C., Meredith I.T. Systemic arterial compliance is reduced in young patients with IDDM. *Am. J. Physiol.* 1999; 276: 1839–1845.
63. McVeigh G., Brennan G., Hayes R., Cohn J., Finkelstein S., Johnston D. Vascular abnormalities in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus identified by arterial waveform analysis. *Am. J. Med.* 1993; 95: 424–430.
64. Salomaa V., Riley W., Kark J.D. Non-insulin dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. *Circulation* 1995; 91: 1423–1443.
65. 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.
66. Pedrinelli R., Dell'Omo J., Penno G., Bandinelli S., Bertini A., Di Bello V., Mariani M. Microalbuminuria and pulse pressure in hypertensive and atherosclerotic men. *Hypertension* 2000; 35: 48–54.
67. Blacher J., Amah G., Girerd X., Kheder A., Ben Mais H., London G.M., Safar M.E. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 1326–1334.
68. Henriksen J.H., Mueller S., Schifter S., Abrahamsen J., Becker U. High arterial compliance in cirrhosis is related to low adrenaline and elevated circulating calcitonin gene related peptide but not to activated vasoconstrictor systems. *Gut* 2001; 49: 112–118.
69. Potocka-Plazak K., Kolasa R., Popławski T., Kulczycka J., Plazak W. Correlation between aortic pulse wave velocity and

- norepinephryne, epinephryne, aldosterone and plasma renin activity in very elderly subjects and patients with congestive heart failure. *Aging*. 1998; 10: 48–52.
70. Dockery E., Rajkumar C., Agarwal S., Waxman J., Bulpitt C.J. Androgen deprivation in males is associated with decreased central arterial compliance and reduced central systolic pressure. *J. Human. Hypertens.* 2000; 14: 359–397.
71. Lehmann E.D., Hopkins K.D., Weissberger A.J., Gosling R.G., Sonksen P.H. Aortic distensibility in growth hormone deficient adults. *Lancet* 1993; 41 (8840): 309–313.
72. Wada T., Kodaira K., Fukishiro K. Correlation of ultrasound measured common carotid artery stiffness with pathological findings. *Arterioscler. Thromb.* 1994; 14: 479–482.
73. Aggoun. Y., Bonnet D., Sidi D., Girardet J.P., Brucker E., Polak M., Safar M.E., Levy B.I. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 2070–2075.
74. Bortolotto L.A., Safar M.E., Billaud E., Lacroix C., Asmar R., London G.M., Blacher J. Plasma homocysteine, aortic stiffness, and renal function in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 837–842.
75. London G.M., Pannier B., Guerin A.P., Marchais S.J., Safar M.E., Cuche J.L. Congestive heart failure/IV hypertrophy. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2786–2796.
76. Asmar R.G., Benetos A., Chaouche-Teyara K., Raveau-Landon C.M., Safar M.E. Comparison of the effects of felodipine versus hydrochlorothiazide on arterial diameter and pulse-wave velocity in essential hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1993; 72: 794–798.
77. Benetos A., Cambien F., Gautier S., Ricard S., Safar M.E., Laurent S., Lacolley, P., Poirier O., Topouchian J., Asmar R. Influence of the angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism on the effects of perindopril and nitrendipine on arterial stiffness in hypertensive individuals. *Hypertension* 1996; 28: 1081–1084.
78. Stefanadis C., Dernellis J., Vlachopoulos C., Tsioufis C., Tsiamis E., Toutouzas K., Pitsavos C., Toutouzas P. Aortic function in arterial Hypertension determined by pressure-diameter relation: Effects of diltiazem. *Circulation* 1997; 96: 1853–1858.
79. Groening M., deRoos A., Mulder B.J., Spaan J.A., van der Wall E.E. Changes in aortic distensibility and pulse wave velocity assessed with magnetic resonance imaging following beta-blocker therapy in the Marfan syndrome. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 203–208.
80. Baciór B., Kochman J., Gryglewska B., Grodecki J., Krzanowski M., Stochmal A., Kawecka-Jaszcz K. Vasodilating effect of celiprolol in essential arterial hypertension. *High Blood Press.* 1995; 4: 249–252.
81. Chen C.H., Ting C.T., Lin S.J., Hsu T.L., Yin F.C.P., Siu C.O., Chou P., Wang S.P., Chang M.S. Different effects of fosinopril and atenolol on wave reflections in hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25: 1034–1041.
82. Topouchian J., Asmar R., Sayegh F., Rudnicki A., Benetos A., Bacri A.M., Safar M.E. Changes in arterial structure and function under trandolapril-verapamil combination in hypertension. *Stroke* 1999; 30: 1056–1064.
83. Asmar R., Topouchian J., Pannier B., Benetos A., Safar M.E. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior® study. *J. Hypertens.* 2001; 19: 813–818.
84. Chelsky R., Wilson R.A., Morton M.J., Burry K.A., Patton P.E., Szumowski J., Giraud G.D. Alteration of ascending thoracic aorta compliance after treatment with menotropin. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997; 176: 1255–1260.
85. Rajkumar C., Kingwell B.A., Cameron J.D. Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *Am. J. Cardiol.* 1997; 20: 350–356.
86. Hayward C.S., Knight D.C., Wren B.G., Kelly R.P. Effect of hormone replacement therapy on non invasive cardiovascular hemodynamics. *J. Hypertens.* 1997; 15: 987–993.
87. Giraud G.D., Morton M.J., Wilson R.A. Effects of estrogen and progestin on aortic size and compliance in postmenopausal women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 174: 1708–1718.
88. Muramatsu J., Kobayashi A., Hasegawa N., Yokouchi S. Hemodynamic changes associated with reduction in total cholesterol by treatment with the HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin. *Atherosclerosis* 1997; 130: 179–182.
89. Baldassare D., Busnach G., Amato M., Pazzucconi F., Siratori C.R. Effects of plasma cholesterol reduction by pravastatin on the functional properties of forearm arteries in hypercholesterolemic patients. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases* 1999; 9: 108–117.