

Czynniki warunkujące ciśnienie tętnicze. Część I: Powiązania strukturalno-czynnościowe w regulacji ciśnienia tętniczego i wiarygodność jego pomiaru

Blood pressure determinants.

Part I: Structure — function links in blood pressure regulation.

Reliability of blood pressure measurement

Summary

The major structural, physical, and regulatory determinants of blood pressure are systematically reviewed. A dynamic nature of blood pressure is coupled with the idea that the regulation of blood pressure is primarily to meet metabolic needs of peripheral tissues. The paper is divided into three parts. In the first one, the basic methods of blood pressure measurement and the most common mistakes in its assessment are recalled. Links between morphological structure and function of essential impact on blood pressure regulation are discussed.

key words: blood pressure, blood pressure measurement, blood pressure regulation, heart, red blood cells

Arterial Hypertension 2000, vol. 4, no 2, pages 139–152.

Wartości ciśnienia tętniczego i metody pomiaru

Pomiar ciśnienia tętniczego należy do najczęstszych oznaczeń w praktyce medycznej. Rutynowo wyznacza się najwyższe (skurczowe) i najniższe (rozkurczowe) wartości ciśnienia krwi w tętnicy promieniowej, wykorzystując metodę osłuchową Korotkowa. W praktyce

wartości ciśnienia tętniczego są najczęściej uzyskiwane z pojedynczego, rzadziej z kilkakrotnie powtarzanego, pomiaru — dokonywanego przez personel medyczny lub samego pacjenta. Pomiary takie określa się często jako przygodne lub konwencjonalne, w odróżnieniu od zautomatyzowanej rejestracji ciśnienia tętniczego (ABPM — *ambulatory blood pressure monitoring*), umożliwiającej wielogodzinną kontrolę wartości ciśnienia w sposób ciągły w warunkach ambulatoryjnych. Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia i Międzynarodowego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, opracowanymi dla osób dorosłych powyżej 18 roku życia i opublikowanymi w lutym 1999 roku w *J. Hypertension* [1], ciśnienie skurczowe (SBP) nie powinno przekraczać 139 mm Hg, zaś rozkurczowe (DBP) 89 mm Hg, przy czym jako optymalne rekomenduje się wartości SBP < 120 mm Hg i DBP < 80 mm Hg. Wypracowywane przez narodowe i międzynarodowe autorytety kryteria, określające prawidłowy zakres ciśnienia tętniczego, w przeszłości zmieniały się [2–9], stąd też normy funkcjonujące w świadomości społecznej, w tym wśród personelu medycznego, niejednokrotnie odbiegają od aktualnych zaleceń.

Podstawowym przedmiotem zainteresowania lekarza jest określenie, czy i w jakim stopniu ciśnienie tętnicze pacjenta odbiega od zakresu uznanego za prawidłowy. Wartości mieszczące się w tym zakresie zazwyczaj nie zwracają szczególnej uwagi lekarza, natomiast ich przekroczenie, nawet nieznaczne, jest wyraźnym sygnałem do podjęcia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. W tym sensie zmienna ilościowa, jaką jest ciśnienie tętnicze, bywa postrzegana jako

Adres do korespondencji:
dr med. Tomasz Wierzb
Katedra i Zakład Fizjologii,
Akademia Medyczna w Gdańsku
ul. Dębinki 1, 80–211 Gdańsk
tel.: (058) 349–15–20
e-mail: twierzb@amg.gda.pl

parametr jakościowy. W rzeczywistości, jak wykazano w badaniach epidemiologicznych [10–14], istnieje ciągła, dodatnia zależność między ciśnieniem tętniczym a ryzykiem wystąpienia zagrażających życiu incydentów w przebiegu chorób sercowo-naczyniowych (zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca niekończący się zgonem, udar mózgu). Zależność ta ma charakter prostoliniowy w szerokim przedziale wartości, w tym także prawidłowych [12, 15], przy czym w populacji nieobciążonej dodatkowymi, niezależnymi czynnikami ryzyka (jak np. choroba wieńcowa, cukrzyca) nie udało się dotąd wyznaczyć progowego poziomu ciśnienia tętniczego, poniżej którego ryzyko wystąpienia wymienionych zagrożeń nie spada [1, 10]. Nie opracowano również obiektywnych kryteriów wiążących ciśnienie tętnicze z komfortem życia. Zagadnienie optymalnego ciśnienia tętniczego u osób z chorobą niedokrwienną jest od lat przedmiotem dyskusji. Doniesienia z drugiej połowy lat 80. wskazują, że w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z chorobą niedokrwienną serca zależność między ciśnieniem tętniczym i głównymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi nie ma charakteru prostoliniowego, lecz przybiera kształt litery U lub J, co oznacza, że obniżenie u tych chorych ciśnienia tętniczego poniżej wartości optymalnych powoduje zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia wspomnianych incydentów [16, 17]. Nowsze badania epidemiologiczne, przeprowadzone na podstawie znacznie udoskonalonych kryteriów doboru pacjentów, zdecydowanie potwierdzają występowanie ciągłej, liniowej zależności między poziomem ciśnienia tętniczego a odległym ryzykiem wystąpienia najgroźniejszych powikłań [18–20]. Zalecane normy ciśnienia tętniczego mają charakter arbitralnie wyznaczonych wskaźników statystycznych, określając szacunkowo standardowy pułap opłacalności ekonomicznej wdrożenia postępowania terapeutycznego [21–25]. W tym kontekście fizjologiczne znaczenie utrzymania odpowiedniego ciśnienia krwi w łożysku tętniczym oraz mechanizmy jego regulacji stanowią drugoplanowe wątki rozważań lekarskich, w codziennej praktyce nierzadko pomijane. W niniejszym opracowaniu podjęto próbę usystematyzowania i przybliżenia wiedzy o czynnikach determinujących ciśnienie tętnicze, a także o jego znaczeniu w homeostazie ogólnoustrojowej.

Wiarygodność pomiaru ciśnienia tętniczego

Badania epidemiologiczne wskazują, że rutynowe oznaczenia ciśnienia tętniczego posiadają niejednokrotnie liczne błędy, wynikające zarówno z nieodpo-

wiedniej techniki samego pomiaru, jak i z niewłaściwej interpretacji uzyskanych wyników. Najczęstszymi przyczynami błędów pomiarowych jest nieprawidłowy dobór mankiety (o niedostosowanej do obwodu ramienia szerokości i długości) lub nieumiejętne założenie go na ramię. Przyjęto empirycznie, że u osób o przeciętnym obwodzie ramienia (26–33 cm) należy stosować standardowe mankiety o długości komór powietrznych 35 cm i szerokości 12–13 cm; u osób otyłych lub szczególnie umięśnionych powinny być używane mankiety większe, zaś przy stosunkowo niewielkim obwodzie ramienia (np. u dzieci) wymagane są opaski proporcjonalnie mniejsze [1, 26, 27]. Typową sytuacją sprzyjającą błędnemu pomiarowi jest, podyktowane rzekomą oszczędnością czasu, zamocowanie mankiety na ramieniu, które w swojej części proksymalnej jest ucisnięte przez zrolowaną odzież pacjenta. Do innych nieprawidłowości należy ułożenie ramienia powyżej poziomu serca, co sprzyja zaniżeniu wartości pomiarowych, gdyż pomija się czynnik hydrostatyczny [28, 29]. W pozycji siedzącej, przy prostopadłym w stosunku do tułowia ułożeniu ramienia (odpowiada to położeniu środkowej części mankiety 13–20 cm powyżej poziomu serca), wysokość słupa wody (a ściślej krwi) między mankietalem a sercem będzie taka sama, co daje — po przeliczeniu jednostek (cm H₂O/mm Hg) — zaniżenie wyniku pomiaru o około 10–15 mm Hg. Uniesienie kończyny przyczyni się do dalszego obniżenia uzyskanych wartości [28]. Inną, łatwą do przeoczenia przyczyną błędów jest niewłaściwa kalibracja sprzętu pomiarowego. O ile w manometrach rtęciowych wielkość mierzona (wysokość słupa cieczy) ma charakter obiektywny i niezmienny, przy zachowaniu ciągłości i pionowego ułożenia słupa rtęci, o tyle istota pomiaru ciśnienia przy użyciu aneroidów sprężynowych i części aparatów elektronicznych jest związana z mechanicznym odkształceniem sprężyny lub membrany. Wadą tych aparatów — skądinąd wygodnych w użyciu — jest brak obiektywnego kryterium wartości zerowej pomiaru, a także możliwość trwałego odkształcenia czujnika w miarę używania. Wiarygodność odczytu większości powszechnie dostępnych aparatów elektronicznych jest znacznie obniżona przy zaburzeniach rytmu serca oraz otyłości [30]. Ciśnieniomierze optyczne, wykorzystujące fotokomórkowy pomiar pulsacyjnych zmian ukrwienia obszaru pod mankietalem, mierzące na przykład ciśnienie tętnicze na palcach, charakteryzują się niedostateczną czułością i małą powtarzalnością pomiaru, szczególnie przy wartościach ciśnienia tętniczego znacznie wykraczających poza normę. Ponadto wynik pomiaru jest w znacznym stopniu uzależniony od czynników zewnętrznych, niezwiązanych bezpośrednio z ciśnieniem tętniczym, takich jak na przykład oziębienie lub ogrzanie kończyny.

Nieuwzględnienie regulacyjnego charakteru ciśnienia tętniczego powoduje większość błędów interpretacyjnych. W powszechnie funkcjonującej świadomości społecznej, w tym, niestety, w świadomości znacznej części personelu medycznego, pokutuje błędny stereotyp, według którego ciśnienie tętnicze ma charakter parametru względnie stałego, niezmienną się przy normalnej aktywności życiowej. Faktycznie zaś jest to zmienna regulowana, która wykazuje rytmikę dobową zależną od czynników neurohumoralnych [31–33], aktywności fizycznej i emocjonalnej [34–37] oraz zmieniających się warunków zewnętrznych [34, 36]. W warunkach prawidłowych ciśnienie tętnicze jest istotnie niższe w nocy, w czasie snu, niż w porze dziennej [32, 38–40], kiedy osiąga najwyższe wartości we wczesnych godzinach rannych, wkrótce po przebudzeniu. U zdecydowanej większości osób, określaną w nomenklaturze anglojęzycznej mianem *dippers*, średnie ciśnienie tętnicze jest podczas nocnego snu o przynajmniej 10% niższe od wartości rejestrowanych w trakcie czuwania. Dlatego też ostatnio proponuje się obniżenie górnej granicy prawidłowych wartości prawidłowych ciśnienia tętniczego w tych warunkach do 120–125/80–85 mm Hg [4, 5]. U pozostałej części populacji — *non-dippers* — dobowe oscylacje ciśnienia tętniczego są mniejsze lub wcale nie występują. Zniesienie typowej rytmiki dobowej ciśnienia tętniczego jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym rozwoju nadciśnienia tętniczego i późniejszych zmian narządowych [41, 42].

Niejednokrotnie zapomina się, że rekomendowane normy ciśnienia tętniczego odnoszą się do warunków podstawowych, czyli do spoczynku i komfortu psychicznego osoby badanej oraz do pomiaru wykonywanego w pozycji siedzącej [1]. Osoba wykonująca pomiar, jak i sama czynność pomiaru (zamocowywanie mankieta, ewentualny ból przy jego wypełnianiu, oczekiwanie na wynik) mogą wyzwać niepokój i wzrost ciśnienia tętniczego u badanego. Wykazano, że u znacznej części pacjentów wartości ciśnienia tętniczego mierzonego rutynowo w warunkach klinicznych [43, 44], a także w trakcie ambulatoryjnych wizyt lekarskich [45, 46], są istotnie wyższe, w skrajnych przypadkach nawet o ponad 40 mm Hg, od uzyskanych w warunkach domowych lub podczas długotrwałego monitorowania ambulatoryjnego. Może to prowadzić do błędnego rozpoznania nadciśnienia tętniczego u osób, u których ciśnienie tętnicze utrzymuje się w zakresie prawidłowym w warunkach życia codziennego. Zjawisko to, znane jako „nadciśnienie białego fartucha”, występuje stosunkowo często i, według różnych autorów, dotyczy 7–9% pacjentów z rozpoznaniem na podsta-

wie przygodnych pomiarów nadciśnieniem tętniczym [45, 47–50]. Użytki (kawa, mocna herbata, tytoń) [51], pionowa pozycja — zwłaszcza u osób o nieprawidłowej reakcji ortostatycznej [28, 52] — wysiłek fizyczny poprzedzający pomiar (nawet o pozornie niewielkiej intensywności, jak np. niezbyt szybki marsz lub zdejmowanie odzieży) sprawiają, że charakterystyka czynnościowa układu krążenia może w chwili pomiaru znacząco odbiegać od warunków standardowych [34, 35, 53–55].

Wątpliwości nasuwające się przy interpretacji przygodnych pomiarów wytyczają nowe kierunki poszukiwań — bardziej obiektywnych i jednoznacznych — metod oceny ciśnienia tętniczego. Wprowadzenie nieinwazyjnych, automatycznych aparatów rejestrujących [16] umożliwiło dokonywanie oznaczeń ciśnienia tętniczego w sposób sekwencyjny w standardowych warunkach środowiskowych pacjenta, jak również pozwoliło na jego długotrwałe monitorowanie — przez 24 h (24-ABPM) i dłużej (np. 48-ABPM). Następnie wyznaczono nowe wskaźniki charakteryzujące ciśnienie tętnicze: jego wartości średnie w określonym czasie obserwacji (z pomiaru całodobowego, podczas snu i czuwania), profil dobowy, odsetek uzyskanych wartości nieprawidłowych — synonimy: obciążenie ciśnieniem (*pressure load*) [41, 56–58] oraz ostatnio zaproponowany indeks nadciśnieniowy (*hyperbaric index*). Zmienna ta określa przeciętną wartość ciśnienia tętniczego w tych oznaczeniach (w których zarejestrowano przekroczenie referencyjnych wartości prawidłowych) odniesioną do łącznego czasu przekroczeń [59]. Badania prospektywne wskazują, że przerost lewej komory w przebiegu nadciśnienia tętniczego oraz regresja zmian przerostowych po zastosowaniu leczenia korelują w większym stopniu ze średnią wartością ciśnienia tętniczego uzyskaną z 24-godzinnego pomiaru niż z wartościami pojedynczych pomiarów dokonywanych w przychodni [60, 61].

Homeostatyczna rola ciśnienia tętniczego

W rozważaniach nad czynnością układu krążenia jednym z zasadniczych problemów jest odpowiedź na pytanie, jaki sens fizjologiczny ma wytworzenie i utrzymywanie stosunkowo wysokiego ciśnienia krwi w naczyniach tętniczych, skoro wymaga to wydatkowania znacznej ilości energii. Podstawowym czynnikiem, umożliwiającym zachowanie stałości środowiska wewnętrznego ustroju, jest zabezpieczenie funkcji transportowej krwi, która polega na dostarczaniu przez krew do tkanek substratów metabolicznych i odbieraniu przez nią produktów przemiany materii.

Aby krew, w tym jej składniki morfotyczne, mogła swobodnie docierać z serca do tkanek, niezbędne jest wytworzenie odpowiednio wysokiego ciśnienia nępowego zapewniającego jej przepływ. Decydujące znaczenie dla zachowania homeostazy ma zaspokojenie potrzeb metabolicznych tkanek, a w szczególności dostarczenie tlenu — podstawowego substratu oddychania komórkowego [62–64]. Zabezpieczenie adekwatnej podaży tlenu do tkanek jest wypadkową wielu wzajemnie z sobą powiązanych czynników (ryc. 1):

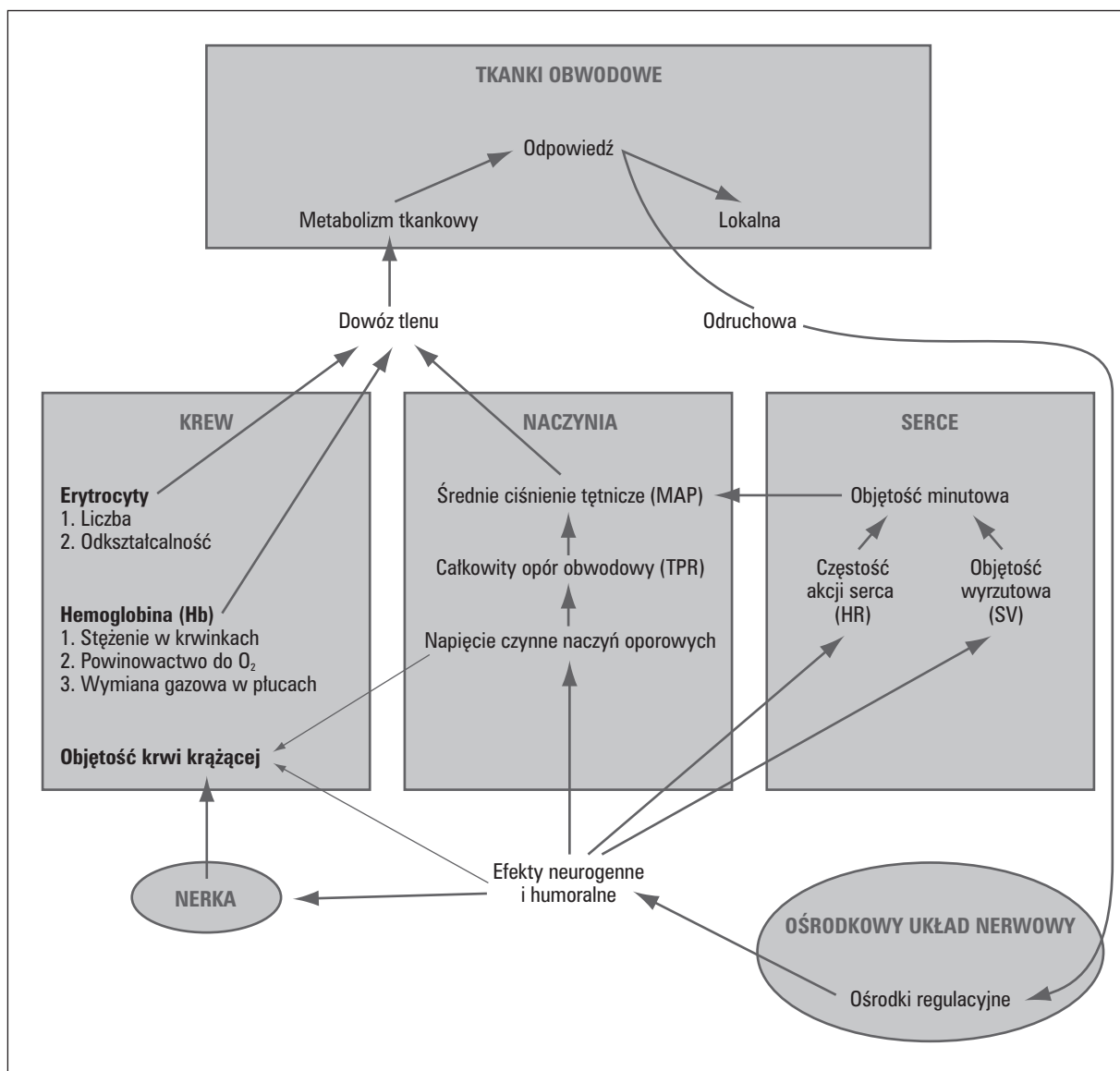
- prawidłowej czynności serca, co umożliwia wytłoczenie odpowiedniej objętości krwi do naczyń tętniczych (ryc. 2),
- optymalnego dopływu krwi tętniczej do tkanek, poprzez system naczyń doprowadzających krew

do tkanek i umożliwiających jej powrót do serca, przy zapewnieniu wypełnienia łożyska naczyniowego odpowiednią objętością krwi,

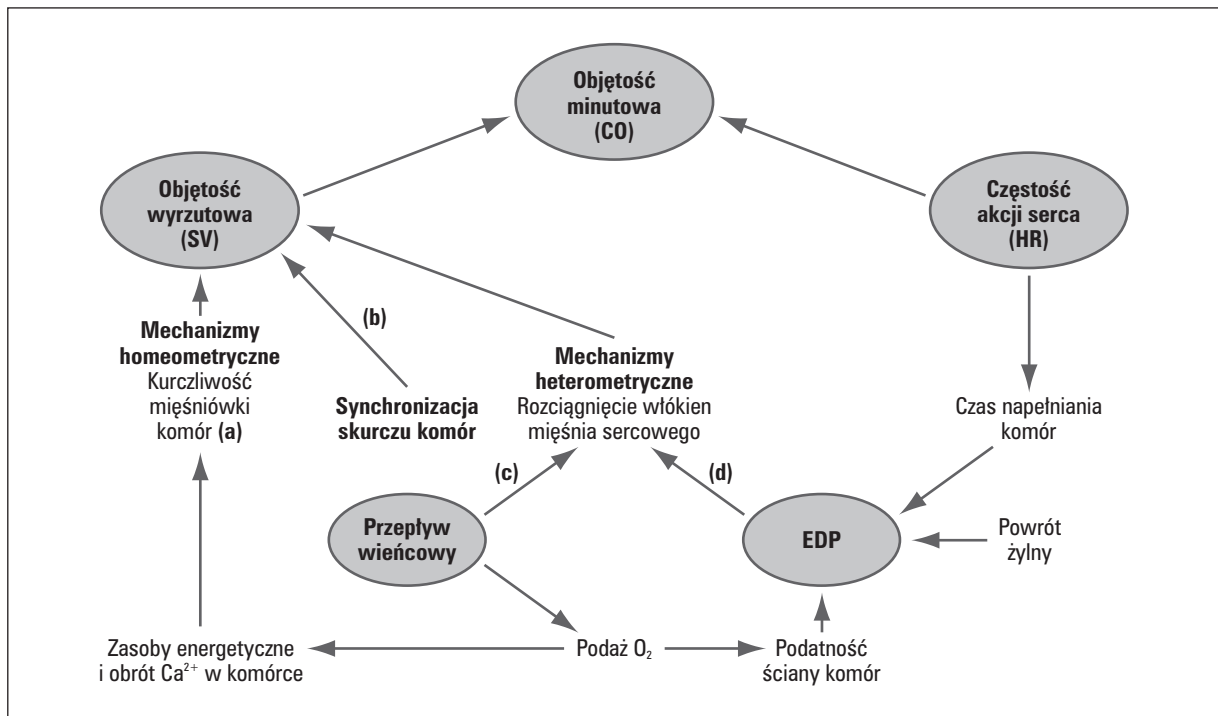
- przepływu erytrocytów przez tkanki,
- stężenia hemoglobiny w erytrocytach i jej powinowactwa do tlenu,
- wymiany gazowej w płucach.

Podstawowe elementy organizacji czynnościowej układu krążenia

Od aorty i tętnicy płucnej rozpoczynają się dwa główne obwody krążenia, które są określane jako krążenie duże (systemowe) i małe (płucne). Pod wzglę-



Rycina 1. Schemat powiązań czynnościowych związanych z regulacją dopływu tlenu do tkanek
 Figure 1. Control systems for the regulation of oxygen tissue supply



Rycina 2. Podstawowe czynniki decydujące o objętości krwi wytłaczanej przez serce do krążenia systemowego

Figure 2. Principal determinants of cardiac output

- a) kurczliwość mięśniówki komór oznacza zdolność do generowania siły skurczu, niezależnie od rozciągnięcia kardiomiocytów;
 b) do nieprawidłowej synchronizacji skurczu może dochodzić gdy w ścianie komory występują obszary akinetyczne, lub dyskinytyczne (np. blizna po zawale serca), które podczas skurczu mogą odkształcać się w kierunku od jamy komory;
 c) tzw. „fenomen węża ogrodowego” (hose garden phenomenon) polegający na tym, że zwiększenie przepływu wieńcowego powoduje rozciągnięcie ściany naczyń wieńcowych do których pośrednio przytwierdzone są fragmenty kardiomiocytów. Wywołuje to lokalne rozciągnięcie włókien wewnątrz kardiomiocytów i w efekcie zwiększenie siły skurczu;
 d) zwiększenie objętości krwi w komorze serca powoduje rozciągnięcie kardiomiocytów, a to, zgodnie z prawem Franka-Starlinga, prowadzi do zwiększenia siły skurczu.
 EDP (end-diastolic pressure) — ciśnienie w komorze serca pod koniec rozkurczu

dem czynnościowym w układzie krążenia można wyróżnić cztery części, pełniące odmienne funkcje:

- pompa ssąco-tłocząca — serce,
- naczynia doprowadzające krew do narządów obwodowych — tętnice i tętniczki,
- naczynia, w których zachodzi wymiana substancji między tkankami a krwią — układ włosniczki,
- naczynia zbierające krew z tkanek i doprowadzające krew do serca — układ naczyń żylnych.

Wytworzenie przez lewą komorę serca ciśnienia napędzającego krew wymaga wykonania pracy oraz wytworzenia — proporcjonalnego do tej pracy — wydatku energetycznego. Aby lewa komora serca mogła wyrzucić do aorty odpowiednią objętość krwi, trzeba spełnić dwa podstawowe warunki: mięśniówka komór serca musi się w sposób zsynchronizowany (w odpowiednim rytmie) efektywnie kurczyć oraz szybko i w sposób możliwie pełny rozkurczać, co umożliwi wypełnienie jej krwią tętniczą. Objętość krwi wyrzucona przez lewą komorę serca do aorty w ciągu minuty (objętość minutowa) zależy bezpośrednio od dwóch zmiennych: objętości krwi wyrzucanej z komory serca

podczas każdego skurczu (objętość wyrzutowa) oraz od częstości skurczów serca. Rytm serca podlega złożonym wpływom regulacyjnym [63, 65–67], zaś objętość wyrzutowa zależy od licznych czynników wewnątrz- i pozasercowych [67–74] (ryc. 2).

Implikacje morfologiczne czynności serca

Powszechne przekonanie głoszące, że serce to jednolita bryła mięśniowa, tak silnie zakorzeniło się w społecznej świadomości, iż w języku potocznym wyrażenia: „mięsień sercowy” i „serce” funkcjonują jako synonimy. W rzeczywistości serce zbudowane jest z różnych typów komórek oraz substancji międzykomórkowej tworzącej podścielisko, która przeciętnie stanowi 5–8% masy serca [75, 76]. Wyspecjalizowane komórki mięśniowe (kardiomiocyty), otaczające pierścieniowato jamy serca, zajmują przeciętnie według różnych badaczy 70–80% objętości narządu, stanowiąc przy tym zaledwie jedną trzecią populacji komórkowej [77, 78]. Pozostałą część komponenty komórkowej tworzą: komórki mięśniówki gładkiej

naczyń oraz śródbłonna naczyniowego, fibroblasty, komórki fibroblastopodobne, takie jak: pericyty, miofibroblasty oraz makrofagi i komórki tuczne [76, 78]. Fibroblasty wytwarzają i degradują włókna kolagenowe, które — obok innych układów białkowych — współtworzą konstrukcję szkieletową serca [75, 79]. Poszczególne subpopulacje komórkowe wzajemnie na siebie oddziałują, a proporcje ilościowe między nimi mogą się zmieniać. Różnorodne bodźce neurohumoralne (m.in. angiotensyna II, endotelina, aminy katecholowe) [79–82], mechaniczne (wzrost napięcia ściany komory) [83–85] i metaboliczne (ischemia) [83, 85–87] mogą prowadzić do przebudowy serca. Jej istotą jest przerost kardiomiocytów (dokonujący się poprzez zwiększenie ich objętości), oraz rozplem komórek tkanki łącznej, a także rozbudowa podścieliska łącznotkankowego, podczas której dochodzi do rozchwiania proporcji między poszczególnymi rodzajami włókien kolagenowych [78, 81, 83, 87]. Do niedawna uważano, że kardiomiocyty u osobników dojrzałych są komórkami ostatecznie zróżnicowanymi, niezdolnymi do replikacji. W ostatnich latach wykazano jednak, że posiadają one zdolność do podziału i że w skrajnych formach przebudowy serca może dochodzić do zwiększenia ich liczności [77, 87–89].

Serce jest bogato unerwione przez włókna współczulne i przywspółczulne. Przedzwojowe włókna współczulne wywodzą się z neuronów zlokalizowanych w czterech górnych segmentach rdzenia piersiowego. Większość z tych włókien tworzy synapsy w zwojach przyrdzeniowych: szyjnym, gwiaździstym i piersiowych, po czym jako włókna pozazwojowe synapsy docierają do serca, a z ich zakończeń uwalniana jest noradrenalina. Część aksonów rdzeniowych nie tworzy synaps w zwojach przyrdzeniowych i dochodzi do serca jako włókna przedzwojowe, z których zakończeń uwalniana jest acetylocholina. Wzajemne relacje między liczbą włókien współczulnych przedzwojowych i pozazwojowych unerwiających serce są osobniczo zmienne. Włókna pochodzące z lewego pnia współczulnego unerwiają najczęściej komory, zaś włókna pochodzące z pnia prawego — przedsionki oraz łącze przedsionkowo-komorowe. Pobudzenie włókien współczulnych powoduje wzrost częstości rytmu zatokowego, szybkości przewodzenia oraz kurczliwości przedsionków i komór. Komórkowy mechanizm działania amin katecholowych związany jest z pobudzeniem receptorów komórkowych typu β , aktywacją cykazy adenylanowej w błonie komórkowej i syntezą cyklicznego 3'5'AMP. Włókna przywspółczulne dochodzą do serca jako gałązki prawego i lewego nerwu błędnego, a z ich zakończeń jest wydzielana acetylocholina. Neurony przedzwojowe są

zlokalizowane w jądrze grzbietowym nerwu błędnego w rdzeniu przedłużonym, zaś neurony pozazwojowe, z których wywodzą się włókna bezpośrednio unerwiający serce, znajdują się w splocie sercowym i w zwojach wewnątrzsercowych. Włókna przywspółczulne występują w obu przedsionkach serca, tworząc szczególnie gęstą sieć w okolicy węzła zatokowo-predsionkowego i łącza przedsionkowo-komorowego. W mięśniówce roboczej komór serca włókna przywspółczulne praktycznie nie występują. Stwierdzono natomiast ich obecność wzdłuż układu bodźco-przewodzącego serca. Pobudzenie układu przywspółczulnego powoduje zwolnienie rytmu zatokowego i zmniejszenie szybkości przewodzenia fali pobudzenia w łączu przedsionkowo-komorowym, pniu pęczka Hisa i jego kolejnych rozgałęzieniach oraz zmniejszenie kurczliwości mięśniówki komór serca — najprawdopodobniej wtórne do zmniejszonej dynamiki propagacji fali pobudzenia w sercu. Włókna wywodzące się z prawego nerwu błędnego dominują w okolicy węzła zatokowo-predsionkowego i w ścianie przedsionków, zaś lewego — w okolicy łącza przedsionkowo-komorowego, oddając nieliczne odgałęzienia biegnące w przegrodzie międzykomorowej wzdłuż pęczka Hisa i jego odnóg. Prawy nerw błędny odpowiada najczęściej za zmiany rytmu serca poprzez wpływ na węzeł zatokowy, lewy nerw błędny zasadniczo modyfikuje przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dlatego też ucisk lub masaż okolicy prawej zatoki szyjnej części prowadzi do istotnego zwolnienia rytmu serca, natomiast przy drażnieniu lewego nerwu błędnego istnieje większe prawdopodobieństwo wywołania zaburzeń przewodzenia między przedsionkami i komorami serca, z wywołaniem różnych postaci bloku przedsionkowo-komorowego łącznie [91]. Włókna współczulne i przywspółczulne tworzą sieć wzdłuż głównych pni i gałęzi naczyń wieńcowych. W warunkach fizjologicznych istnieje stan równowagi czynnościowej między układem współczulnym i przywspółczulnym, przy czym w przedsionkach serca zdecydowanie przeważa wpływ układu parasympatycznego. Częstość skurczów serca odnerwionego istotnie różni. Do zwiększenia częstości rytmu i kurczliwości serca dochodzi najczęściej w wyniku równoczesnego pobudzenia dosercowych włókien współczulnych i zmniejszenia aktywności sercowych gałęzi nerwu błędnego. Przy nagłej zmianie warunków hemodynamicznych, na przykład przy gwałtownym wzroście ciśnienia tętniczego czy zmianie ciśnienia w klatce piersiowej, dochodzi do niemal natychmiastowego przesunięcia poziomu równowagi czynnościowej między układem współczulnym i przywspółczulnym oraz zmiany czynności serca, poczynając od kolejnej jego ewolucji.

Organizacja czynnościowa systemu naczyniowego

Budowa poszczególnych części układu naczyniowego jest dostosowana do pełnionej funkcji [92, 93]. W ścianie dużych tętnic, które transportują krew, więcej jest włókien sprężystych. W małych tętnicach i tętniczkach, w tym w tętniczkach oporowych, przeważają mięśnie gładkie, a stosunek grubości ściany do przekroju naczynia się zwiększa. Ściana naczyń włosowatych składa się z jednej warstwy komórek śródbłonna oraz łącznotkankowej błony podstawnej. Z kolei najdrobniejsze żyły (*venulae*), łącząc się z sobą, uzyskują warstwę tkanki łącznej i włókna mięśniowe. Znaczna zawartość włókien elastycznych w ścianie naczyń żylnych sprawia, że są one bardzo rozciągliwe i mogą pomieścić znacznie więcej krwi niż odpowiadające im naczynia tętnicze. Dlatego układ naczyń żylnych nazywany jest też układem pojemnościowym, w przeciwieństwie do układu ciśnieniowego — tętniczego. W ścianie dużych naczyń można wyróżnić trzy warstwy: wewnętrzną, w skład której wchodzi śródbłonek naczyniowy (endotelium), środkową, zawierającą mięśniówkę gładką, i zewnętrzną (przydanek). W przydanecie dużych pni tętniczych występują ponadto naczynia odżywcze (*vasa vasorum*). W miarę zmniejszania się przekroju naczynia warstwowa struktura jego ściany zanika. Tylko początkowe odcinki tętniczek zawierają nieregularną przydanek, która nie występuje w tętniczkach przedwłośniczkowych i w kapilarach. W ścianie włosniczek nie występują komórki mięśniowe, których napięcie bezpośrednio wpływa na szerokość światła naczyń tętniczych. Na napięcie mięśniówki gładkiej naczyń wpływają różnorodne czynniki neurohumoralne i metaboliczne, które są uwalniane ze śródbłonna naczyniowego, z zakończeń nerwowych w przydanecie i mięśniówce oraz docierają do mięśniówki z krwiobiegu, po przeniknięciu przez warstwę wewnętrzną ściany naczynia lub od strony przydanki

poprzez *vasa vasorum* [94, 95]. W ostatniej dekadzie kluczowym zagadnieniem badawczym stała się rola śródbłonna naczyniowego w regulacji krążenia. Znacznie mniej uwagi poświęcono przydanec, jednak istnieje nadzieja, że w najbliższych latach znajdzie się ona w centrum zainteresowania [95–98].

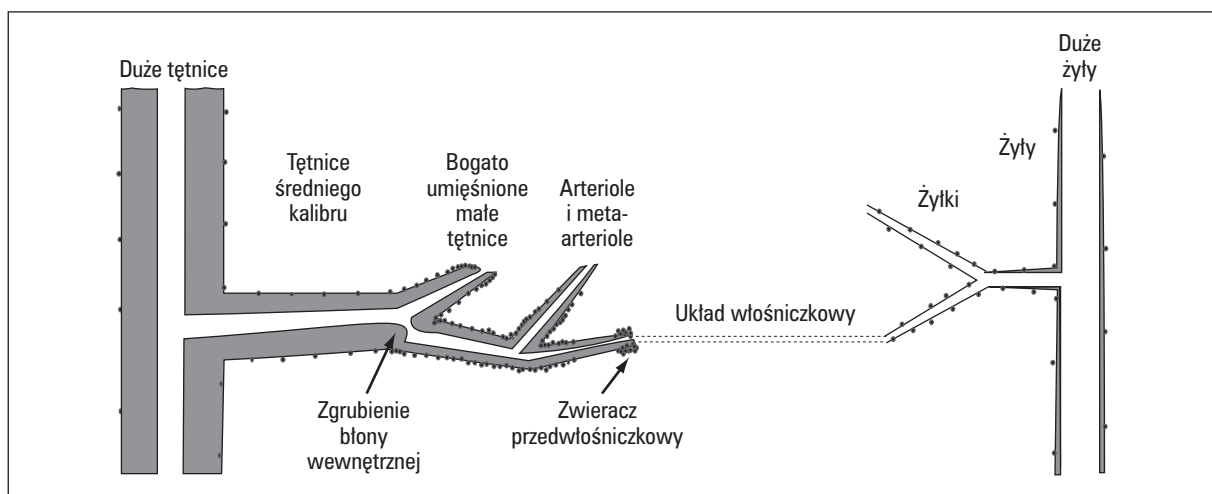
Rozmieszczenie krwi w łożysku naczyniowym jest nierównomierne i nie zależy od średnicy naczyń (tab. I) [67, 92, 93]. Przyjmuje się, że objętość krwi w układzie krążenia wynosi przeciętnie 1/13 masy ciała dorosłego człowieka, a przy masie ciała 70 kg, w łożysku naczyniowym powinno znajdować się około 5 400 ml krwi [93, 99]. Z tej objętości około 1000 ml (18%) przypada na krążenie płucne, 600 ml (12%) znajduje się w sercu, zaś pozostała część — 3 800 ml (70%) przypada na krążenie systemowe [93].

Dystrybucja krwi w układzie krążenia podlega nieustannym zmianom i w zależności od potrzeb krew może ulegać przemieszczeniu między poszczególnymi obszarami naczyniowymi. Przykładowo, kilkadziesiąt minut po przetoczeniu zdrowemu człowiekowi 1000 ml krwi, około 1% z tej puli pozostanie w łożysku tętniczym, pozostała zaś część znajdzie się w pozatętnicznym układzie krążenia [67, 92]. Rozmieszczenie krwi dopływającej do tkanek podlega wpływom regulacyjnym [65, 99, 100] i zależy od gęstości naczyń włosowatych oraz od stanu czynnościowego (zamknięte lub otwarte) połączeń tętniczo-żylnych.

Naczynia krwionośne w przeważającej części unerwione są przez pozazwojowe włókna współczulne, które wykazują spoczynkową aktywność toniczną. Najbardziej unerwione są tętniczki i naczynia oporowe przedwłośniczkowe oraz zwieracze przedwłośniczkowe (ryc. 3) [100], których napięcie jest w znacznej mierze regulowane przez czynniki humoralne i metaboliczne. Gęstość unerwienia mięśni gładkich naczyń jest zróżnicowana — najbardziej obfita w naczyniach skórnych i zespoleniach tętniczo-żylnych, najmniejsza w naczyniach

Tabela I Wybrane właściwości poszczególnych odcinków krążenia systemowego u człowieka w spoczynku
Table I Schematic representation of the blood distribution in the vascular system in humans (resting state)

Rodzaj naczyń	Średnica naczyń [mm]	Szybkość przepływu krwi [mm/s]	Łączne pole przekroju poprzecznego danego rodzaju naczyń, wyrażone jako wielokrotność pola przekroju aorty ($S = 4,5 \text{ cm}^2$)	Objętość krwi, wyrażona jako odsetek całkowitej objętości krwi w krążeniu systemowym
Aorta	25	300–600	1	3–4
Tętnice i tętniczki	0,03–4	2–300	100	12–15
Naczynia włosowate	0,006	0,4–1	1 000	9–11
Naczynia żyłne	0,02–30	1–200	900	70–75



Rycina 3. Schemat występowania zakończeń adrenergicznych w różnych obszarach łożyska naczyniowego (zmodyfikowane wg Burnstocka [100])

Figure 3. Diagrammatic representation of the density of adrenergic innervation in different regions of the vascular system (modified from Burnstock [100])

mózgowych i wieńcowych. Tylko nieliczne naczynia zaopatrywane są we włókna rozszerzające, które zwykle nie wykazują aktywności tonicznej [65, 100]. W ich skład wchodzi włókna przywspółczulne (m.in. naczynia wieńcowe, narządów płciowych zewnętrznych, opon miękkich mózgu) oraz włókna współczulne, wydzielające na swych zakończeniach acetylocholinę [65, 100, 101], VIP [97, 98], histaminę [104, 105], dopaminę [65, 106]. Do pobudzenia tych ostatnich dochodzi w stanach reakcji emocjonalno-obronnej organizmu, co umożliwia zwiększenie przepływu krwi przez mięśnie szkieletowe jako przygotowanie do reakcji obronnej. Dzięki postępowi metod immunohistochemicznych, mikroskopii elektronowej oraz metod elektrofizjologicznych wykryto, że oprócz klasycznych przekaźników wydzielanych z zakończeń układu autonomicznego: noradrenaliny (NA) i acetylocholino (ACh), z tych samych zakończeń mogą być uwalniane także inne neurotransmitery, na przykład: neuropeptyd Y [107–109], VIP [102], serotonina [101–103], wazopresyna i oksytocyna [110], substancja P [101, 103, 107], galanina [111], peptydy opioidowe [101, 107, 112], somatostatyna [111], CGRP (*calcitonin gene related peptide*) [107, 113] tlenek azotu [103, 114, 115]. Przy ogromnej różnorodności neuroprzekaźników wydzielanych z zakończeń włókien nerwowych układu autonomicznego, jako odrębną kategorię wyodrębniono włókna NANC (*nonadrenergic and non-cholinergic*), z których zakończeń uwalniane są inne neuroprzekaźniki niż NA lub ACh. Rola włókien NANC w regulacji krążenia jest dopiero poznawana.

Krwinki czerwone jako istotny element regulacji krążenia

W podręcznikach i publikacjach naukowych traktujących o regulacji ciśnienia tętniczego przeważnie wyeksponowana jest rola serca, naczyń krwionośnych, nerki, centralnych mechanizmów regulacyjnych i obwodowych czynników neurohumoralnych. Zaskakuje natomiast niewielka liczba doniesień, zwłaszcza krajowych, odnoszących się do udziału krwinek czerwonych w tej regulacji. A przecież to właśnie erythrocyty bezpośrednio zaopatrują komórki organizmu w tlen, przejmując jego główny metabolit — dwutlenek węgla i umożliwiając usunięcie nadmiaru tego ostatniego z ustroju. Zmiany ilościowe bądź jakościowe erythrocytów zaburzają podstawowy związek homeostaticzny — między zapotrzebowaniem komórek, tkanek i narządów na tlen i jego podażą. Zatem należałoby oczekiwać, że powinny wywierać istotny wpływ na regulację ciśnienia tętniczego, zgodnie z koncepcją, wedle której ciśnienie tętnicze jest funkcją zaspokojenia potrzeb metabolicznych ustroju [62, 67, 68]. Konsekwencje zmian liczby krwinek czerwonych są stosunkowo dobrze poznane. Wiadomo, że niedokrwiłość wiąże się bezpośrednio z niedotlenieniem tkanek i prowadzi do uruchomienia reakcji odruchowych związanych z pobudzeniem chemoreceptorów ośrodkowych, tętnicznych i tak zwanych metaboreceptorów tkankowych [63, 67, 70, 116–118]. Z kolei znaczny nadmiar erythrocytów, który powoduje wzrost lepkości krwi, zwiększa opór jej przepływu, którego pokonanie wymaga zużycia przez organizm dodatkowej energii. Zmiany jakościowe erythrocytów

(które nie zostały jeszcze dostatecznie poznane) przejawiają się w ich utrudnionym dostępie do tkanek lub/i w zaburzeniu oddawania w tkankach tlenu i wiązania dwutlenku węgla [119].

Białkiem wiążącym i transportującym tlen w krwinkach czerwonych jest hemoglobina, której synteza, jak i struktura trzeciorzędowa mogą się zmieniać pod wpływem licznych czynników wewnątrz- i zewnątrzustrojowych. Interesującym endogennym efektem allosterycznym jest 2,3-dwufosfoglicerynian (2,3-DPG), który zmniejsza jej powinowactwo do tlenu. Przy zaburzeniu przemian energetycznych w krwinkach, poziom 2,3-DPG w erytrocytach obniża się, co prowadzi do utrudnionego oddysocjowywania tlenu od cząsteczek hemoglobiny w tkankach. Przykładowo, taka sytuacja występuje we krwi przeznaczonej do transfuzji, długo (przez kilka tygodni) przechowywanej w warunkach *in vitro*, przeznaczonej do transfuzji. Po jej przetoczeniu poziom 2,3-DPG i powinowactwo hemoglobiny do tlenu stopniowo normalizują się w ciągu 24–48 h. Wykazano związek między zaburzeniami w przenikaniu jonów sodu przez błonę komórkową erytrocyta, zaburzeniami jego przemian energetycznych i nadciśnieniem tętniczym u pacjentów z hiperinsulinemią [120, 121]. Dotychczas nie udało się bezpośrednio powiązać tych zaburzeń z konkretnymi mechanizmami regulacji ciśnienia tętniczego.

Podczas swojego 120-dniowego życia krwinka czerwona pokonuje dystans około 500 km, przechodząc serce przeciętnie 400 000 razy [122]. W tym czasie, współtworząc pakiety krwinek, przepływa przez naczynia o przekroju znacznie większym od jej własnego, przemieszcza się pojedynczo przez naczynia mniejsze, ocierając się o komórki śródbłonna oraz powoli przeciska się przez włókniczki, dopasowując się do ich przekroju i kształtu. Aby dostarczyć tlen do tkanek, krwinka czerwona musi przepłynąć przez naczynia włosowate o przekroju znacznie mniejszym (przeciętnie 6 mm) od jej średnicy spoczynkowej, zaś przy przepływie wewnątrz przestrzeni zatokowych w śledzionie krwinki czerwone przenikają przez otwory o średnicy około 3 mm. W warunkach spoczynkowych erytrocyt przyjmuje kształt owalnego dwuwklęsłego dysku (określanego niekiedy jako kształt biszkoptowaty), o przeciętnej średnicy 7,8 mm i grubości 0,8–2,9 mm [123]. Zapewnienie odpowiedniej struktury przestrzennej jest jedną z podstawowych funkcji metabolizmu krwinki czerwonej, zaś jej spoczynkowe ukształtowanie odpowiada najmniejszemu wydatkowi energetycznemu komórki. W warunkach dynamicznych, podczas przepływu krwi *in vivo*, wygląd erytrocytów się zmienia. Przypominają one nierównomiernie i nie w pełni rozwi-

nięty spadochron w naczyniach o stosunkowo dużym przekroju. W mikrokrążeniu erytrocyty wydłużają się osiowo ponad dwukrotnie, osiągając kształt niceniopodobny oraz długość 19 mm [122]. Zmiany ukształtowania krwinki pociągają za sobą zwiększenie jej wydatku energetycznego. Ocena wpływu tych zmian na dostarczanie przez erytrocyty tlenu do tkanek jest przedmiotem szczegółowych dociekań badawczych i nie została jak dotychczas opracowana w sposób kompleksowy. Podstawową przeszkodą okazały się trudności z dostosowaniem warunków eksperymentalnych do dynamiki przepływu *in vivo*.

Zdolność erytrocytów do zmiany ich ukształtowania przestrzennego określa się jako odkształcalność lub rzadziej, jako deformowalność krwinek (*deformability*). W terminologii anglojęzycznej, odnoszącej się do tego zagadnienia, funkcjonują ponadto określenia — *flexibility* (elastyczność, plastyczność, podatność na odkształcanie), *filterability* (przesączalność) i *fragility* (łamliwość). Ten ostatni termin określa siłę działającą na krwinkę, przy której przekroczeniu jej błona komórkowa ulega przerwaniu, a krwinka zniszczeniu. Na odkształcalność krwinek wpływają zasadniczo trzy czynniki: wysoki iloraz powierzchni komórki w stosunku do jej objętości, sprężystość błony komórkowej oraz lepkość środowiska wewnątrzkomórkowego, która zależy przede wszystkim od ilości i właściwości zawartej w komórce hemoglobiny. Za właściwości mechaniczne błony komórkowej, w tym jej wytrzymałość na rozerwanie, a także względnie wysoki stosunek powierzchni komórki w odniesieniu do jej objętości, odpowiada przede wszystkim białkowa konstrukcja szkieletowa błony komórkowej, zbudowanej przeważnie ze składników lipidowych (fosfolipidy — 60%, cholesterol — 30%, glikolipidy — 10%) [122].

Do oceny odkształcalności krwinek czerwonych w warunkach *in vitro* zastosowano trzy, wzajemnie uzupełniające się, linie metod doświadczalnych. Dyfraktometria laserowa umożliwia ocenę osiowego wydłużenia erytrocytów umieszczonych na talerzu rotacyjnym pod wpływem zadanego przyspieszenia kątownego [124, 125]. W praktyce jest to — jak dotąd — jedyna metoda, przy której zmienna bezpośrednio mierzona (zmiana wymiaru podłużnego krwinek), odpowiada odkształceniu krwinek w warunkach mikrokrążenia *in vivo*. Stosunkowo znaczny koszt aparatury pomiarowej ogranicza jej powszechne zastosowanie. W metodach filtracyjnych przedmiotem oceny jest dynamika przechodzenia erytrocytów pod wpływem kontrolowanego ciśnienia przez mikrorurki, mikropipety lub otwory o średnicy znacznie mniejszej od przekroju krwinki pod wpływem kontrolowanego ciśnienia [126–128]. Metody hemoli-

tyczne opierają się na ocenie wytrzymałości błony komórkowej krwinek w roztworach anizootycznych (oznaczanie oporności osmotycznej) [129] oraz poddanych przyspieszeniu kątowemu (metoda wirówkowa) [130].

Wykazano, że podczas wysiłku fizycznego o typie wytrzymałościowym (długotrwała praca aerobowa) dochodzi do zmniejszenia odształcalności erytrocytów [131]. Występowanie analogicznych zmian w krwinkach zaobserwowano we wstrząsie septycznym [132, 133], chorobie niedokrwiennej serca [134] i niektórych postaciach nadciśnienia tętniczego [135]. W ostatnich latach próbowano powiązać skuteczność różnych metod terapii hipotensyjnej, między innymi przy użyciu blokerów receptorów α -adrenergicznych [136] i angiotensynowych [137], ze zwiększeniem odształcalności erytrocytów.

Streszczenie

W niniejszym opracowaniu podjęliśmy próbę systematycznego wyszczególnienia, podstawowych czynników determinujących ciśnienie tętnicze: uwarunkowań morfologicznych, czynników fizycznych oraz zależności regulacyjnych. Dynamiczny charakter ciśnienia tętniczego skonfrontowano z koncepcją o dominującym wpływie zaspokojenia potrzeb metabolicznych tkanek obwodowych na regulację ciśnienia tętniczego. Praca została podzielona na trzy części. W pierwszej, aktualnie prezentowanej, przypomniano metody pomiaru ciśnienia tętniczego i najczęstsze błędy pomiarowe oraz omówiono istotne w regulacji ciśnienia tętniczego związki strukturalno-czynnościowe.

słowa kluczowe: ciśnienie tętnicze, pomiar ciśnienia tętniczego, regulacja ciśnienia tętniczego, serce, krwinki czerwone

Nadcisnienie Tętnicze 2000, tom 4, nr 2, strony 139–152.

Piśmiennictwo

1. World Health Organization — International Society of Hypertension; Guidelines for the management of hypertension. *J. Hypertens.* 1999, 17, 151–183.
2. Januszewicz W., Sznajderman M.: Uwagi na marginesie Raportu Ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia z 1996 roku dotyczącego kontroli nadciśnienia tętniczego. *Nadcisnienie Tętnicze* 1997, 1, 2–3.
3. Arterial hypertension. Report of a WHO Expert Committee; Technical Report Series, WHO, Geneva 1978.
4. White W.B.: Analysis of ambulatory blood pressure data in antihypertensive drug trials. *J. Hypertens.* 1991, 9, supl.1, S27–S32.
5. Mancina G., Brunner H.R., Conway J., O'Brien E., Pessina A.C., Staessen J., Zanchetti A.: Round table: What blood pressure to measure? *J. Hypertens.* 1991, 9, supl. 6, S412–S418.

6. Weiland S.K., Keil U., Spelsberg A., Heuse H.W., Härtel U. i wsp.: Diagnosis and management of hypertension by physician in the Federal Republic of Germany. *J. Hypertens.* 1991, 9, 131–134.
7. Alderman M.H., Cushman W.C., Hill M.N., Krakoff L.R.: International round table discussion of national guidelines for the detection, evaluation, and treatment of hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1993, 6, 974–981.
8. Whelton P.K.: Epidemiology of hypertension. *Lancet* 1994, 334, 101–106.
9. Berlowitz D.R., Ash A.S., Hickey E.C.: Inadequate management of blood pressure in hypertensive population. *N. Engl. J. Med.* 1998, 339, 1957–1963.
10. Ogden L.G., He J., Lydick E., Whelton P.K.: Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. *Hypertension* 2000, 35, 539–543.
11. Sokolow M., Werdeger D., Kain H.K., Hinman A.T.: Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation* 1966, 34, 279–298.
12. Rutan G.H., Kuller L.H., Neaton J.D., Wentworth D.N., McDonald R.H., Smith W.M.: Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1988, 77, 504–514.
13. McMahon S., Peto R., Cutler J., Collins R., Sorlie P., Neaton J. i wsp.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Cz. 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies connected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990, 335, 765–774.
14. Collins R., Peto R., McMahon S., Hebert P., Fiebich N.H., Eberlein K.A. i wsp.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Cz. 2. Short term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990, 335, 827–838.
15. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., Dahlof B., Elmfeldt D., Menard J. i wsp.: for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998, 351, 1755–1762.
16. Samuelsson O., Wihelmsen L., Andersson O.K., Pennert K., Berglund G.: Cardiovascular morbidity in relation to change in blood pressure and serum cholesterol levels in treated hypertension. Results from the Primary Prevention Trial in Göteborg, Sweden. *JAMA* 1987, 258, 1768–1776.
17. Cruickshank J.M., Thorp J.M., Zacharias F.J.: Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 1987, i, 581–584.
18. Flack J., Neaton J., Grimm R., Shih J., Cutler J., Ensrud K. i wsp.: for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. *Circulation* 1995, 92, 2437–2445.
19. Neal B., Clark T., McMahon S., Rodgers A., Baigent C., Collins R.: on behalf of the Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Blood pressure and the risk of recurrent vascular disease (streszczenie). *Am. J. Hypertens.* 1998, 11, 25A.
20. Neal B., McMahon S.: An overview of 37 randomized trials of blood pressure lowering agents among 270,000 individuals. World Health Organization-International Society of Hypertension Blood Pressure Lowering treatment Trialists' Collaboration. *Clin. Exp. Hypertens.* 1999, 21, 517–529.
21. Weinstein M.C., Stason W.B.: Cost-effectiveness of intervention to prevent or treat coronary heart disease. W: Breslow L.

- red.: Annual review of public health, t. 6, Palo Alto, USA, Annual Reviews Inc. 1985, 6, 41–63.
22. Krakoff L.R., Eison H., Phillips R.H., Leiman S.L., Lev S.: Effect of ambulatory blood pressure monitoring on the diagnosis and cost of treatment for mild hypertension. *Am. Heart J.* 1988, 116, 1152–1154.
 23. Soghikian K., Casper S.M., Fireman B.H., Hunkeler E.M., Hurley L.B., Tekawa I.S. i wsp.: Home blood pressure monitoring. Effect of use of medical services and medical care costs. *Med. Care* 1992, 30, 855–865.
 24. Edelson J.T., Weinstein M.C., Tarteson A.N.A., Williams L., Lee T.H., Goldhan L.: Longterm cost-effectiveness of various initial monotherapies for mild to moderate hypertension. *JAMA* 1990, 263, 407–413.
 25. WHO Expert Committee. Hypertension control. WHO Tech. Rep. Ser. No 862. Geneva, World Health Organization 1996.
 26. Grzesiuk W., Chlewicka I.: Zasady pomiaru ciśnienia tętniczego. *Pol. Arch. Med. Wew.* 1983, 69, 53–57.
 27. O'Brien E. Where we are now? Sphygmomanometry in the 20th century. *Blood Press Mon.* 1996, 1, supl. 2, S9–S13.
 28. Pickering T.G. Posture and the management of blood pressure. *Int. J. Cardiol.* 1990, 29, 109–111.
 29. Kirkendall W.M., Feinleib M., Freis E.D., Mark A.L.: AHA Committee Report recommendations for human blood pressure determinations by sphygmomanometers. Subcommittee of the AHA Postgraduate Education Committee. *Circulation* 1980, 62, 5, 1146A–1155A.
 30. Paschalis-Purtak K., Pucilowska B., Kabat M.: Tradycyjne metody pomiaru ciśnienia krwi. *Nadciśnienie Tętnicze* 1997, 1, 40–45.
 31. Conway J., Boon N., Davies C., Jerves J.V., Sleight P.: Neural and humoral mechanisms involved in blood pressure variability. *J. Hypertens.* 1984, 2, 203–208.
 32. Parati G., Mutti E., Omboni S., Mancia G.: How to deal with blood pressure variability. W: Brunner H., Waeber B. red.: *Ambulatory blood pressure recording*, Raven Press Ltd, New York 1992, 71–99.
 33. Pickering T., James G.: Determinants and consequence of the diurnal blood pressure rhythm of blood pressure. *Am. J. Hypertens.* 1993, 6, 1668–1698.
 34. Pickering T.G., Phil D., Harshfield G.A., Kleinert H.D., Blank S., Laragh J.H.: Blood pressure during normal daily activities, sleep, and exercise. Comparison of values in normal and hypertensive subjects. *JAMA* 1982, 247, 992–996.
 35. Mancia G., Parati G.: Reactivity to physical and behavioural stress and blood pressure variability in hypertension. W: Bassett D.R. red. *Behavioural factors in hypertension*. Amsterdam, Elsevier 1987, 104–122.
 36. Mancia G., Di Rienzo M., Parati G.: Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension* 1993, 21, 511–524.
 37. Everson S.A., Kaplan G.A., Goldberg D.E., Salonen J.K.: Hypertension incidence in predicted by high levels of hopelessness in Finnish men. *Hypertension*, 2000, 35, 561–567.
 38. Millar-Craig M.W., Bishop C.N., Raftery E.B.: Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1978, i, 795–797.
 39. Chau N.P., Mallon J.M., Gaudemaris R., Ruche E., Siche J.P., Pelau O. i wsp.: Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in shift workers. *Circulation* 1989, 80, 341–347.
 40. Narkiewicz K., Furmański J., Rynkiewicz A., Kubasik A., Krupa-Wojciechowska B.: Ocena zmienności ciśnienia tętniczego i tętna u młodych zdrowych mężczyzn na podstawie całodobowego monitorowania ciśnienia tętniczego. *Pol. Tyg. Lek.* 1991, 46, 28–31.
 41. Parati G., Pomidossi G., Albini F., Malaspina D.M., Mancia G.: Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J. Hypertens.* 1987, 5, 93–98.
 42. Palatini P., Penzo M., Racioppa A., Zugno E., Guzzardi G., Anaclerio M. i wsp.: Clinical relevance of nighttime blood pressure and daytime blood pressure variability. *Arch. Intern. Med.* 1992, 152, 1855–1860.
 43. Ayman D., Goldshine A.D.: Blood pressure determined by patients with essential hypertension: the difference between clinical and home readings before treatment. *Med. Sci.* 1940, 200, 465–474.
 44. Mancia G., Parati G., Casadei R., Gropelli A., Zanchetti A.: Effect of stress on the diagnosis of hypertension. *Hypertension* 1991, 17, supl. 4, III56–III62.
 45. Pickering T.G., James G.D., Boddie C., Harshfield G., Blank S.: How common is white coat hypertension. *JAMA* 1988, 259, 225–228.
 46. Mancia G., Sega R., Bravi D., De Vito G., Valgussa F., Cesana G. i wsp.: Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J. Hypertens.* 1995, 13, 1377–1390.
 47. Weber M.A., Drayer J.I.M., Nakamura D.K., Wyle E.A.: The circadian blood pressure pattern in ambulatory normal subjects. *Am. J. Cardiol.* 1984, 54, 115–119.
 48. Waeber B., Petrillo A., Nussberger J., Hofstetter J.R., Schreiber U., Bidiville J. i wsp.: Are some hypertensive patients overtreated? A prospective study of ambulatory blood pressure recording. *Lancet* 1987, 8561, 732–734.
 49. Perloff D., Sokolow M.: Ambulatory blood pressure: the San Francisco experience. *J. Hypertens.* 1990, 8, supl. 6, 105–111.
 50. Verdecchia P., Schillachi G., Borgioni C., Ciucci A., Zampi I., Gattobigio R. i wsp.: White coat hypertension and white coat effect. Similarities and differences. *Am. J. Hypertens.* 1995, 8, 790–798.
 51. Messerli F.H., Fröhlich E.D.: High blood pressure: A common side effects of drugs, poisons, and food. *Arch. Intern. Med.* 1979, 139, 682–687.
 52. Rutan G.H., Hermansson B., Bild D.E., Kittner S.J., LeBaw F., Tell G.S.: on behalf of the CHS Collaborative Research Group: Orthostatic hypotension in older adults. The cardiovascular health study. *Hypertension* 1992, 19, 508–519.
 53. Palatini P., Graniero G.R., Mormino P., Nicolosi L., Mos L., Visentin P. i wsp.: Relation between physical training and ambulatory blood pressure in stage I hypertensive subjects. Results of the HARVEST trial. *Hypertension and Ambulatory recording Venetia Study. Circulation* 1994, 90, 2870–2876.
 54. Palatini P.: Exaggerated blood pressure response to exercise: pathophysiologic mechanisms and clinical relevance. *J. Sports Med. Phys. Fitness* 1998, 38, 1–9.
 55. Fisher W.J., White M.J.: Training-induced adaptations in the central command and peripheral reflex components of the pressor response to isometric exercise of the human triceps surae. *J. Physiol.* 1999, 520, 621–628.
 56. Perloff D., Sokolow M., Conan R.: The prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring. *JAMA* 1983, 249, 2792–2798.
 57. Sznajderman M., Kawecka-Jaszcz K., Rynkiewicz A., Łapiński M., Kabat M.: 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi w diagnostyce i terapii nadciśnienia tętniczego — stan obecny i perspektywy. *Pol. Arch. Med. Wew.* 1993, 89, 251–254.
 58. Mancia G., Omboni S., Ravogli A., Parati G., Zanchetti A.: Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment: additional information from a large data base. *Blood Pressure* 1995, 4, 148–156.

59. Hermida R.C., Fernandez J.R., Mojon A., Ayala D.E.: Reproducibility of the hyperbaric index as a measure of blood pressure excess. *Hypertension* 2000, 35, 118–125.
60. Fagard R.H., Staessen J.A., Thijs L.: Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997, 29, 22–29.
61. Mancia G., Zanchetti A., Agabiti-Rosei E., Benemio G., De Cesaris R., Fogari R. i wsp.: for the SAMPLE Study Group. Ambulatory blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1995, 1461–1470.
62. Guyton A.C., Coleman A.W., Cowley Jr A.W., Manning Jr R.D., Norman Jr R.A.: A system approach to understanding long-range arterial blood pressure and hypertension. *Circ. Res.* 1974, 35, 159–176.
63. Guyton A.C.: Essential cardiovascular regulation — the control linkages between bodily needs and circulatory function. W: Dickinson C.J., Marks J. red. *Developments in cardiovascular medicine*. MTP Press, Lancaster 1988, 265–302.
64. Longhurst J.C., Mitchell J.H.: Reflex control of the circulation by afferents from skeletal muscle. *Int. Rev. Physiol.* 1979, 18, 125–148.
65. Trzebski A.: Fizjologia krążenia krwi. W: Traczyk W.Z., Trzebski A. red. *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej*. PZWL, Warszawa 1990, 90–168.
66. Hirst G.D.S., Edwards F.R., Bramich N.J., Klemm M.F.: Neural control of cardiac pacemaker potentials. *News Physiol. Sci.* 1991, 6, 185–190.
67. Guyton A.C.: *Circulatory physiology III: Arterial pressure and hypertension*. WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto 1980.
68. Trzebski A.: Arterial chemoreceptor reflex and hypertension. *Hypertension* 1992, 19, 562–566.
69. Folkow B.: Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol. Rev.* 1982, 62, 347–504.
70. Augustyniak R.A., Ansoorge E.J., O'Leary D.S.: Muscle metaboreflex control of cardiac output and peripheral vasoconstrictors exhibit different latencies. *Am. J. Physiol.* 2000, 270, H530–H537.
71. Chalmers J.P., Kapoor V., Llewellyn-Smith I.J., Minson J.B., Pilowsky P.M.: Central control of blood pressure. *Eur. Heart J.* 1992, 13, supl. A, 2–9.
72. Brooks V.L., Osborn J.W.: Hormonal-sympathetic interactions in long-term regulation of arterial pressure: an hypothesis. *Am. J. Physiol.* 1995, 268, R1343–R1358.
73. Brutsaert D.L., Franssen P., Andries L.J., De Keulenaer G.W., Sys S.U.: Cardiac endothelium and myocardial function. *Cardiovasc. Res.* 1998, 38, 281–290.
74. Reid I.A.: Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am. J. Physiol.* 1992, 262, E763–E778.
75. Weber K.T.: Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989, 13, 1637–1652.
76. Weber K.T., Brilla C.G., Janicki J.S.: Structural remodelling of myocardial collagen in systemic hypertension: functional consequences and potential therapy. *Heart Failure* 1990, 129–137.
77. Grajek S., Lesiak M., Pyda M., Zając M., Paradowski S., Kaczmarek E.: Hypertrophy or hyperplasia in cardiac muscle. Post-mortem human morfometric study. *Eur. Heart J.* 1993, 14, 40–47.
78. Brilla C.G., Maisch B., Zhou G., Weber K.T.: Hormonal regulation of cardiac fibroblast function. *Eur. Heart J.* 1995, 16, supl. C, 45–50.
79. Hein S., Kostin S., Heling A., Maeno Y., Schaper J.: The role of the cytoskeleton in the heart failure. *Cardiovasc. Res.* 2000, 45, 273–278.
80. Peters N.S.: The geometry of ventricular myocardium: myocyte interconnections and the interstitial tissues. W: Sheridan D.J. red. *Left ventricular hypertrophy*. Churchill Communications Europe Ltd. 1998, 45–60.
81. Weber K.T., Brilla C.G.: Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991, 83, 1849–1865.
82. Yamazaki T., Komuro I., Yazaki Y.: Triggers for cardiac hypertrophy. W: Sheridan D.J. red. *Left ventricular hypertrophy*. Churchill Communications Europe Ltd. 1998, 71–76.
83. Mann D.: Basic mechanisms of disease progression in the failing heart: the role of excessive adrenergic drive. *Progr. Cardiovasc. Res.* 1998, 41, 1–8.
84. Drayer J.M., Weber M.A., De Young J.L.: Blood pressure as a determinant of cardiac ventricular mass. *Arch. Intern. Med.* 1983, 143, 90–92.
85. Morgan H.E., Baker K.M.: Cardiac hypertrophy. Mechanical, neural, and endocrine dependence. *Circulation* 1991, 83, 13–25.
86. Weber K.T.: Extracellular matrix remodeling in heart failure: a role for de novo angiotensin II generation. *Circulation* 1997, 96, 4065–4082.
87. Anversa P., Li P., Zhang X., Olivetti G., Capasso J.M.: Ischemic myocardial injury and ventricular remodeling. *Cardiovasc. Res.* 1993, 27, 145–157.
88. Quaini F., Cigola E., Lagrasta C., Sacconi G., Quaini E., Rossi C. i wsp.: End-stage cardiac failure in humans is coupled with the induction of proliferating cell nuclear antigen and nuclear mitotic division in ventricular myocytes. *Circ.* 1994, 75, 1050–1063.
89. Anversa P., Kajstura J., Cheng W., Reiss K., Cigola E., Olivetti G.: Insulin-like growth factor-1 and myocyte growth: the danger of a dogma. Cz. 2. Induced myocardial growth: pathologic hypertrophy. *Cardiovasc. Res.* 1996, 32, 484–495.
90. Herget G.W., Neuburger M., Plagwitz R., Adler C.P.: DNA content, ploidy level and number of nuclei in the human heart after myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.* 1997, 36, 45–51.
91. Best C.H., Taylor N.B.: *Fizjologiczne podstawy postępowania lekarskiego*. PZWL, Warszawa 1971, 729–748.
92. Zweifach B.W., Lipovsky H.H.: Pressure-flow relations in blood and lymph microcirculation. W: Geiger S.R. on behalf of American Physiological Society red.: *Handbook of physiology*. Section 2. The cardiovascular system. Bethesda 1984, 251–307.
93. Best C.H., Taylor N.B.: *Fizjologiczne podstawy postępowania lekarskiego*. PZWL, Warszawa 1971, 749–771.
94. Webb D., Vallance P. red.: *Endothelial function in hypertension*. Springer, Heidelberg 1997.
95. Zhuo J., Moeller I., Jenkins T., Chai S.Y., Allen M.A., Ohishi M. i wsp.: Mapping tissue angiotensin-converting enzyme and angiotensin AT₁, AT₂ and AT₄ receptors. *J. Hypertens.* 1998, 16, 2027–2037.
96. Scheidegger K.J., Wood J.M.: Local application of angiotensin II to the rat carotid artery induces adventitial thickening. *J. Vasc. Res.* 1997, 34, 436–446.
97. Zhuo J., Casley D., Murone C., Mendelsohn F.A.: Acute and chronic in vivo inhibition of angiotensin-converting enzyme by perindopril in the endothelium and adventitia of large arteries and organs of the rabbit. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1997, 29, 297–310.
98. Mervaala E.M., Muller D.N., Park J.K., Schmidt F., Lohn M., Brey V. i wsp.: Monocyte infiltration and adhesion mole-

- cles in a rat model of high renin hypertension. *Hypertension* 1999, 33, 389–395.
99. Sjöstrand T.: Blood volume. W: Dow P. on behalf of American Physiological Society red.: Handbook of physiology. Section 2. Circulation, Washington 1965, 51–62.
100. Burnstock G.: Innervation in vascular smooth muscle: histochemistry and electron microscopy. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1975, suppl. 2, 7–20.
101. Schutzberg M., Hökfelt T., Lundberg J.M.: Coexistence of classical transmitters and peptides in the central and peripheral nervous system. *Br. Med. Bull.* 1982, 38, 309–313.
102. Hökfelt T., Johansson O., Ljungdahl Å., Lundberg J.M., Schulzberg M.: Peptidergic neurons. *Nature* 1980, 284, 515–524.
103. Itoh H., Sakai J., Imoto A., Creed K.E.: The control of smooth muscle tissues by noradrenergic noncholinergic (NANC) nerve fibers in the autonomic nervous system. *J. Smooth Muscle Res.* 1995, 31, 67–78.
104. Bunker C.B., Foreman J.C., Dowd P.M.: Vascular responses to histamine at low temperatures in normal digital skin and Raynaud's phenomenon. *Agents Actions* 1991, 33, 197–199.
105. Fernandez N., Garcia-Villalon., Borbujo J., Monge L., Garcia J.L., Gomez B. i wsp.: Cooling effects on the histaminergic response of rabbit ear and femoral arteries: role of the endothelium. *Acta Physiol. Scand.* 1991, 151, 441–451.
106. Jose P.A., Eisner G.M., Felder R.A.: Role of dopamine in the pathogenesis of hypertension. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1999, 26, suppl., S10–S13.
107. Burnstock G.: Mechanisms of interaction of peptide and nonpeptide vascular neurotransmitter systems. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1987, 10, suppl. 12, S74–S81.
108. Serone A.P., Angus J.A., Wright C.E.: Exogenous NPY modulation of cardiac autonomic reflexes and its pressor effect in the conscious rabbit. *Br. J. Pharmacol.* 1998, 123, 1375–1384.
109. Hinojosa-Laborde C., Chapa I., Lange D., Haywood J.R.: Gender differences in sympathetic nervous system regulation. *Clin. Exp. Physiol. Pharmacol.* 1999, 26, 122–126.
110. Hanley M.R., Benton H.P., Lightman S.L., Todd K., Bone E.A., Fretten P. i wsp.: A vasopressin-like peptide in the mammalian sympathetic nervous system. *Nature* 1984, 309, 258–261.
111. Gardiner S.M., Bennett T.: Brain neuropeptides: actions on central cardiovascular control mechanisms. *Brain Res. Rev.* 1989, 14, 79–116.
112. Ganten D., Lang R.E., Archelos J., Unger T.: Peptidergic systems: effects on blood vessels. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1984, 6, suppl., S598–S607.
113. Taguchi T., Kawasaki H., Imamura T., Takasaki K.: Endogenous calcitonin gene-related peptide mediates nonadrenergic noncholinergic depressor response to spinal cord stimulation in the pithed rat. *Circ. Res.* 1992, 71, 357–364.
114. Toda N., Okamura T.: Reciprocal regulation by putatively nitrooxidergic adrenergic nerves of monkey and dog temporal arterial tone. *Am. J. Physiol.* 1991, 261, H1740–H1745.
115. Hansen J., Jacobsen T.N., Victor R.F.: Is nitric oxide involved in the tonic inhibition of the central sympathetic outflow in humans. *Hypertension* 1999, 29, 439–444.
116. O'Leary D.S., Rossi N.F., Churchill P.C.: Muscle metaboreflex control of vasopressin and renin release. *Am. J. Physiol.* 1993, 264, H1422–H1427.
117. O'Leary D.S., Augustyniak R.A., Anson E.J., Collins H.L.: Muscle metaboreflex improves O₂ delivery to ischemic active skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 1999, 276, H1399–1403.
118. Nishiyasu T., Tan N., Morimoto K., Sone R., Murakami N.: Cardiovascular and humoral responses to sustained muscle metaboreflex activation in humans. *J. Appl. Physiol.* 1998, 84, 116–122.
119. Kikuchi Y., Da Q.W., Fujino T.: Variation in red blood cell deformability and possible consequences for oxygen transport to tissues. *Microvasc. Res.* 1994, 47, 222–231.
120. Semplicini A., Mozzato M.G., Sama B., Nosadini R., Fiochetto P., Trevisan R. i wsp.: Na/H and Li/Na exchange in red blood cells of normotensive and hypertensive patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Am. J. Hypertens.* 1989, 2, 174–177.
121. Semplicini A., Marzola M., Mozzato M.G., Ceolotto G., Campagnolo M., Giosto M. i wsp.: Red cell Li⁺/Na⁺ countertransport and cardiovascular risk factors in hypertension. *Ital. J. Mineral. Electrolyte Metab.* 1992, 6, 207–215.
122. Palek J.: The red cell membrane: structure and function. W: Kelley W.N. red.: Textbook of internal medicine. JB Lippincott, Philadelphia 1992, 1250–1257.
123. Kurantsin-Mills J., Lessin L.S.: The red blood cell membrane: structure and function. W: Kelley W.N. red. Textbook of internal medicine. JB Lippincott, Philadelphia 1989, 1379–1385.
124. Hardeman M.R., Goedhart P.T., Schut N.H.: Laser-assisted optical rotational analyser (L.O.R.C.A.); II Red blood cell deformability: elongation index versus transit cell time. *Clin. Hemorheol.* 1991, 14, 619–630.
125. Schmid-Schonbein H., Ruef P., Linderkamp O.: The shear stress diffractometer Rheodyn SSD for determination of erythrocyte deformability. I. Principles of operation and reproducibility. *Clin. Hemorheology* 1996, 16, 745–748.
126. Aarts P.A., Banga J.D., van Houwelingen H.C., Heethaar R.M., Sixma J.J.: Increased red blood deformability due to isoxuprine administration decreases platelet adherence in a perfusion chamber: a double-blind cross-over study in patients with intermittent claudication. *Blood* 1986, 67, 1474–1481.
127. Traykov T.T., Jain R.K.: Effect of glucose and galactose on red blood cell membrane deformability. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1987, 6, 35–44.
128. Rendell M., Fox M., Knox S., Lastovica J., Kirchain W., Meiselman H.J.: Effects of glycemic control on red cell deformability by using the cell transit time analyzer. *J. Lab. Clin. Med.* 1991, 117, 500–504.
129. Bosch F.H., Werre J.M., Schipper L., Roerdinkholder-Stelwinder B., Huls T., Willekens F.L. i wsp.: Determinants of red blood cell deformability in relation to cell age. *Eur. J. Haematol.* 1994, 52, 35–41.
130. Okada M., Matsuo T., Sugita O., Kimura S., Matsumoto H., Okada T.: A simple method to measure red blood cell deformability by centrifugation. *Presse Med.* 1994, 23, 1613–1615.
131. Oostenburg G.S., Mensink R.P., Hardeman M.R., de Vries T., Brouns F., Hornstra G.: Exercise performance, red blood cell deformability, and lipid peroxidation: effects of fish oil and vitamin E. *J. Appl. Physiol.* 1997, 83, 746–752.
132. Korb R., Gryglewski R.J.: The effect of prostacyclin and nitric oxide on deformability of red blood cells in septic shock in rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 1996, 47, 591–599.
133. Langenfeld J.E., Machiedo G.W., Lyons M., Rush B.F. Jr, Dikdan G., Lysz T.W.: Correlation between red blood cell deformability and changes in hemodynamic function. *Surgery* 1994, 116, 859–867.

134. Chen G., Wilson R., Cumming G., Walker J.J., Smith W.E., McKillop J.H.: Intracellular and extracellular buffering levels in erythrocytes from pregnancy-induced hypertension. *J. Human. Hypertens.* 1994, 8, 37–42.

135. Żakowska I., Gwoździński K., Olejniczak J., Pawlicki L.: Red blood cell membrane alteration in ischemic heart disease. *Curr. Topics Biophys.* 1998, 22, supl. B, 238–241.

136. Gomi T., Ikeda T., Ikegami F.: Beneficial effect of alpha-blocker on hemorheology in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1997, 10, 886–892.

137. Cicco G., van der Kleij A.J., Manicone A., Vicenti P., Dolce E., Pirelli A.: The effect of losartan on red blood cell deformability and tissue oxygenation in patients with arterial hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1998, 454, 663–666.