

Czy nadciśnienie tętnicze jest przewlekłą chorobą zapalną?

Is there arterial hypertension chronic inflammatory disease?

Summary

Pathogenesis of essential hypertension is complex and, up to now, not well explained. Results of the increasing number of experimental and clinical studies point to the essential role of inflammation in pathogenesis of this disease. In patients with hypertension the levels of CRP, IL-6, tumor necrosis factor and, fibrinogen in blood are usually increased. The increase of CRP is also considered to be the cause of hypertension. In the secondary forms of hypertension, there is also evidence that not only the high values of blood pressure but also the increased CRP level are the significant risk factors of cardio-vascular complications. The methods of non-pharmacological and pharmacological therapy, for ameliorating of the inflammation which accompanies the hypertension are discussed.

key words: hypertension, inflammation, level of CRP in blood, free reactive oxygen species, statins

Arterial Hypertension 2011, vol. 15, no 6, pages 363–370.

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Zarówno wyniki badań klinicznych, jak i epidemiologicznych, które objęły ponad milion osób wskazują, że częstość tych schorzeń w populacji progresywnie rośnie wraz ze wzrostem ciśnienia powyżej wartości 115/75 mm Hg [1]. Dla każdego wzro-

stu ciśnienia tętniczego o 20 mm Hg i ciśnienia rozkurczowego o 10 mm Hg ryzyko zgonu z powodu niedokrwienia serca lub udaru mózgu podwaja się. Powikłania sercowo-naczyniowe związane są nie tylko z uwarunkowaniami hemodynamicznymi, lecz także z podwyższonym stężeniem wykładników stanu zapalnego. Zwiększone stężenie białka ostrej fazy (CRP, *C-reactive protein*) w surowicy krwi jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, często poprzedzającym zawał serca lub niedokrwienno-udar mózgu [2]. Wykazano, że przewlekły stan zapalny może prowadzić do upośledzenia czynności śródbłónka [3, 4]. Niedomoga śródbłónka jest także charakterystyczną cechą pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Ostatnio coraz więcej danych doświadczalnych oraz klinicznych przemawia za tezą, że pierwotne nadciśnienie tętnicze jest chorobą zapalną o stosunkowo niewielkim natężeniu [5].

W stanie zapalnym stwierdza się wzrost stężenia wielu białek i związków w surowicy krwi, a ich stężenie koreluje z natężeniem stanu zapalnego. Do związków takich między innymi należą: CRP, fibrynogen, interleukiny (IL, *interleukin*), zwłaszcza interleukiny 6 i 8, czynnik martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*). W stanie zapalnym stwierdza się także zwiększoną liczbę leukocytów w surowicy krwi [6].

Najczęściej do badania zależności pomiędzy stanem zapalnym a nadciśnieniem tętniczym posługiwano się oceną stężenia CRP w surowicy krwi. Białko to charakteryzuje się bowiem stosunkowo stałym stężeniem w różnych porach dnia, nie wymaga pobierania krwi na czczo, wykazuje długi okres półtrwania, nie ulega łatwo inaktywacji w czasie przechowywania surowicy krwi w niskich temperaturach. Obecnie dysponujemy wieloma obserwacjami oceniającymi zależności pomiędzy stężeniami CRP

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jerzy Głuszek
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych UM
im. Karola Marcinkowskiego, ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań,
tel./faks: (61) 854 90 90,
e-mail: jerzygluszek@o2.pl

 Copyright © 2011 Via Medica, ISSN 1428-5851

w surowicy krwi i wartościami ciśnienia tętniczego. Pierwsze wyniki badań wykazujące związek stężenia CRP i wartości ciśnienia tętniczego krytykowane ze względu na uchybienia metodologiczne. Okazało się bowiem, że bardzo wielu chorych z nadciśnieniem objętych tymi badaniami miało znaczną nadwagę lub otyłość [7]. Tymczasem w zespole metabolicznym, a także innych formach otyłości wykazano obecność przewlekłego stanu zapalnego, co warunkuje zwiększone stężenie CRP w surowicy krwi. W kolejnych jednak badaniach uwzględniano zarówno wiek, płeć badanych, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), jak i obecność ewentualnych schorzeń sercowo-naczyniowych i nadal obserwowano istotną zależność pomiędzy obecnością nadciśnienia tętniczego i wysokością stężenia CRP w surowicy krwi. I tak w dużej, bo liczącej 15 215, populacji kobiet logarytm stężenia CRP w surowicy krwi oznaczanego metodą o wysokiej czułości korelował z wartościami ciśnienia tętniczego [2]. W kolejnym dużym badaniu *Insulin Resistance Atherosclerosis Study* autorzy obserwowali zależność pomiędzy stężeniem CRP a wysokością skurczowego ciśnienia tętniczego [8]. Podobnie Abramson i wsp. [9] notowali w społeczeństwie amerykańskim istotną korelację stężenia CRP w surowicy krwi zarówno z ciśnieniem skurczowym, rozkurczowym, jak i ciśnieniem tętna. Innym wskaźnikiem stanu zapalnego jest TNF- α . Również dla tego wskaźnika przewlekłego stanu zapalnego większość badaczy wykazała związek z obecnością nadciśnienia tętniczego [10]. Natomiast rozbieżne są wyniki dotyczące korelacji pomiędzy stężeniem Il-6 a wartościami ciśnienia tętniczego [11]. Mimo że Il-6 jest związkami, który pobudza syntezę CRP, część badaczy nie wykazała związku pomiędzy stężeniem tej interleukiny a nadciśnieniem tętniczym. W dużym badaniu obejmującym osoby poddane ocenie w ramach *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) autorzy wykazali nie tylko zwiększoną liczbę leukocytów i zwiększone stężenie CRP w surowicy krwi u chorych z nadciśnieniem tętniczym, lecz także istotną korelację pomiędzy liczbą białych krwinek a wysokością skurczowego nadciśnienia tętniczego [6]. Zwiększoną liczbę leukocytów cytowani autorzy obserwowali już w okresie przednaciśnieniowym, a więc już wówczas zaznaczała się komponenta zapalna. Z kolei Tian i wsp. donieśli niedawno, że obok zwiększonej liczby leukocytów nadciśnienie tętnicze charakteryzuje się neutrofilią i limfopenią [12]. Obserwowali oni różnicę skurczowego ciśnienia tętniczego wynoszącą 8 mm Hg stwierdzaną u chorych z najwyższym i najniższym kwartylem liczby neutrofilów. W kilku badaniach wykazano

również zwiększone stężenie fibrynogenu u chorych z nadciśnieniem tętniczym [6, 12]. Zwiększone stężenie fibrynogenu, które stwierdza się w stanach zapalnych, działa prozakrzepowo i może usposabiać do niedokrwiennych powikłań nadciśnienia tętniczego.

W wielu badaniach, jakie ostatnio opublikowano, starano się wyjaśnić, jaka jest patogeneza udziału zapalenia w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym. Wyniki wielu z nich wskazują na fakt, że zmienne naprężenie styczne (*shear stress*) stymuluje adhezję monocytów do śródbłonna, a także zwiększa syntezę wolnych rodników [13, 14]. Te ostatnie również nasilają stan zapalny. Istotna rola w rozwoju stanu zapalnego przypada także układowi renina–angiotensyna–aldosteron. Kranzhofer i wsp. wykazali, że angiotensyna II zwiększa syntezę Il-6, która z kolei pobudza wytwarzanie CRP w wątrobie [15]. Ponadto angiotensyna II zwiększa aktywność czynnika transkrypcyjnego kappa B (NF- κ B, *nuclear factor κ B*), przyspiesza naciek makrofagów i ekspresję genu *MCP-1* w neointymie [15]. Wiele obserwacji wskazuje, że NF- κ B jest głównym mediatorem, poprzez który angiotensyna II zwiększa stres oksydacyjny i adhezję cytokin do śródbłonna. Z drugiej strony stan zapalny może potęgować nadciśnienie tętnicze. Białko C-reaktywne obniża ekspresję eNOS, co prowadzi do zmniejszonego uwalniania tlenu azotu i upośledzenia funkcji śródbłonna [16]. To przekłada się na zwiększone napięcie mięśni gładkich naczyń krwionośnych i wzrost wartości ciśnienia tętniczego. Zwiększone stężenie CRP potęguje działanie receptora AT₁ w ścianie naczyń krwionośnych, a to prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego. Devaraj i wsp., badając komórki śródbłonna aorty człowieka, wykazali, że CRP zwiększa aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor type 1*) [17]. Upośledzona fibrylizacja (wywołana zwiększoną aktywnością PAI-1) istotnie statystycznie korelowała z ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym osób uczestniczących w badaniu *Framingham*. Obserwowano także, że dodanie rekombinowanego CRP do komórek śródbłonna człowieka zwiększa aktywność endoteliny 1 (ET₁), bardzo silnego związku zwięzającego naczynia krwionośne [13]. Wykładniki stanu zapalnego korelują także ze stopniem insulinooporności, a niektóre leki przeciwwzapalne zwiększają insulinooporność [18, 19].

Stan zapalny zwiększa także sztywność naczyń krwionośnych, uważaną za wczesny marker zmian miażdżycowych. Kullo i wsp. obserwowali korelację pomiędzy stężeniem CRP w surowicy krwi a szybkością fali tętna, współczynnikiem wzmocnienia oraz ciśnieniem tętna u 241 zdrowych osób, co przemawia za związkiem pomiędzy stanem zapalnym

a upośledzoną podatnością naczyń wiodącą do wzrostu ciśnienia tętniczego [20]. Podobną korelację wykazali Nagano i wsp. w populacji japońskiej obejmującej 870 osób oraz McEniery i wsp. wśród 427 osób w populacji angielskiej [21, 22]. Na podstawie przedstawionych powyżej badań nie można przesądzać o związku przyczynowym pomiędzy zwiększonym stężeniem CRP w surowicy krwi a rozwojem nadciśnienia. Były to bowiem badania przekrojowe, a nie prospektywne, ponadto w populacji japońskiej stężenia CRP są niższe niż w populacjach zachodnich. Nie można więc bezkrytycznie przenosić wyników tych badań na inne populacje. Na podstawie wyżej cytowanych prac można jedynie sugerować, że nadciśnienie tętnicze zapoczątkowuje proces zapalny, który z kolei może nasilać przebieg nadciśnienia i powodować wzrost jego wartości. Nie można jednak wykluczyć, że przewlekły stan zapalny inicjuje początek nadciśnienia. Przemawiają za tym wyniki wieloletnich badań prospektywnych. Jedno z nich dotyczy dużej, bo obejmującej 20 525 kobiet, prospektywnej obserwacji trwającej 7,8 roku [23]. W ciągu tego czasu u 5365 kobiet rozwinęło się nadciśnienie tętnicze. Pomimo uwzględnienia czynników zakłócających, jak: wiek, BMI, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej, współistniejących schorzeń wywiadu rodzinnego, nałogu palenia, utrzymywała się istotna zależność pomiędzy wyjściowym stężeniem CRP w surowicy krwi a późniejszym rozwojem nadciśnienia tętniczego. U kobiet z grupy z podwyższonym stężeniem CRP ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego było o 52% wyższe niż u kobiet z niskim stężeniem tego białka. W kolejnym prospektywnym badaniu dotyczącym mężczyzn w średnim wieku po 11 latach obserwacji również notowano 2,8 razy częstszy rozwój nadciśnienia tętniczego u osób z wyjściowo wysokim stężeniem CRP w stosunku do mężczyzn z najniższym stężeniem CRP w surowicy krwi [24]. Matace-Raso i wsp. w 2010 roku ogłosili wyniki prospektywnego badania *Rotterdam Study*, które objęło 1637 zdrowych osób w wieku $64 \pm 6,4$ roku [25]. Po okresie 7-letniej obserwacji u 252 osób rozwinęło się nadciśnienie tętnicze. Po uwzględnieniu wieku, płci, BMI, stężenia cholesterolu w surowicy krwi, palenia papierosów i wyjściowych wartości ciśnienia u osób z wyjściowym wyższym stężeniem CRP w surowicy krwi istotnie częściej rozwijało się skurczowe nadciśnienie tętnicze [25]. Ciekawe są również obserwacje autorów tureckich [26]. Analizowali oni, czy polimorfizmy genu *CRP* wpływają na stężenie tego białka w surowicy krwi i czy przekładało się to na częstość występowania nadciśnienia tętniczego [26]. Cytowani autorzy badali polimorfizmy genów *CRP 286>C>T* [rs3091244], *+1444C>T* [rs1130864],

+1059G>C [rs1800947], *i +184G>A* [rs1205] i wykazali, że polimorfizmy te miały związek ze stężeniem CRP w surowicy krwi, a haplotypy 1(CGCA) u kobiet i 3(TGTG) u mężczyzn były związane z częstszym występowaniem nadciśnienia tętniczego [26]. Omówione badania prospektywne oraz cytowane badania genetyczne przemawiają za tym, że stan zapalny (którego wskaźnikiem jest stężenie CRP w surowicy krwi) może być przyczyną nadciśnienia tętniczego przynajmniej w niektórych populacjach osób. Kontrowersyjne są natomiast wyniki badań dotyczące polimorfizmu genów *CRP* i upośledzenia podatności naczyń krwionośnych. Podczas kiedy Schumacher i wsp. [27] nie wykazali żadnej zależności pomiędzy polimorfizmami genów *CRP* i zwiększoną sztywnością naczyń krwionośnych, Morita i wsp. obserwowali zależności istotne statystycznie pomiędzy haplotypem C-C-C a szybkością fali tętna wśród starszej, lecz zdrowej populacji japońskiej [28]. Bezpośrednią zależność pomiędzy sztywnością naczyń a stężeniem Il-18 u osób z zespołem metabolicznym wykazali Troseid i wsp. [29]. Ciekawy, lecz odosobniony pogląd reprezentują Das i wsp., starając się wytłumaczyć przyczynę pierwotnego nadciśnienia tętniczego [30]. Powołują się oni na liczne prace wykazujące niekorzystny wpływ nasyconych kwasów tłuszczowych, które zmniejszają syntezę prostaglandyn działających dylatacyjnie na naczynia krwionośne oraz działanie nienasyconych kwasów tłuszczowych omega 3 zwiększających syntezę tych prostaglandyn, hamujących aktywność konwertazy angiotensyny oraz cytokin prozapalnych, jak na przykład TNF [31]. W mleku matki jest duża zawartość kwasów tłuszczowych omega 3 — tkanki niemowląt karmionych takim pokarmem są bogate w te związki [32]. Niemowlęta karmione mlekiem krowim wykazują niedobór kwasów omega 3, co powoduje wzrost Il-6, TNF i upośledza czynność śródbłonna. Wyniki badań epidemiologicznych wykazały, że dzieci karmione sztucznie są bardziej skłonne do rozwoju nadciśnienia tętniczego w późniejszych latach życia. Tak więc zdaniem Dasa i wsp. przewlekły stan zapalny pojawiający się we wczesnym okresie życia może usposabiać w przyszłości do rozwoju nadciśnienia tętniczego [30].

Od dawna wiadomo, że wlew angiotensyny II lub podanie dezoksykortykosteronu zwierzęciu doświadczałemu powoduje wzrost ciśnienia tętniczego. Guzik i wsp. wykazali, że do takiego wzrostu ciśnienia tętniczego nie dochodzi pomimo wlewu angiotensyny II lub dezoksykortykosteronu u szczura pozbawionego limfocytów T i B [33]. Uzupełnienie limfocytów T (lecz nie B) przywraca wrażliwość zwierzęcia na wlewy wyżej wymienionych wazokon-

strykcyjnych czynników. Limfocyty odgrywają istotną rolę w patogenezie zapaleń, a nowe obserwacje o ich powiązaniu z nadciśnieniem świadczą o komponentie zapalnej pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Autorzy tego doświadczenia spekulują także, że odkrycie to być może zapoczątkuje nowe podejście do terapii nadciśnienia.

Nadciśnienie tętnicze pomimo leczenia nadal jest jednym z najważniejszych czynników zwiększonego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Powikłania te wynikają nie tylko z przyczyn hemodynamicznych (udar krwotoczny, tętniak rozwarstwiający aorty), lecz przede wszystkim z powodu przyspieszonych w przebiegu nadciśnienia zmian miażdżycowych. Stan zapalny towarzyszący nadciśnieniu jest istotnym elementem wszystkich etapów procesu miażdżycowego [34, 35]. Między innymi wykazano, że zwiększone stężenie CRP aktywuje komplement, czynnik aktywujący płytki i cytokiny, stymuluje leukocyty do uwalniania wolnych rodników. Białko ostrej fazy zwiększa ekspresję molekuł adhezyjnych. Obecność CRP jest mediatorem zwiększonego wychwytu LDL (*low-density lipoproteins*) do komórek piankowych. Zaobserwowano także, że CRP sprzyja destabilizacji płytek miażdżycowych [36]. Ostatnie metaanalizy z 2010 roku wskazują, że zwiększone stężenie CRP w surowicy krwi jest niezależnym istotnym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca [37]. Najwyższą predykcyjną wartość zwiększonego stężenia CRP w surowicy krwi autorzy cytowanej metaanalizy upatrują u osób z niezbyt nasilonym natężeniem tradycyjnych czynników ryzyka wieńcowego. W ubiegłym roku ukazała się praca dokumentująca częstszą restenozę naczyń wieńcowych u chorych z podwyższonym stężeniem CRP w surowicy krwi [38]. Zwiększone stężenie tego białka prowadzi również do przyspieszonych zmian w kompleksie błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej. W wielu pracach wykazano także, że przewlekły stan zapalny (dokumentowany między innymi wyższym stężeniem CRP w surowicy krwi) jest ważnym czynnikiem ryzyka zarówno pierwszorzadowego, jak i ponownego udaru mózgu [39].

Udział stanu zapalnego dotyczy nie tylko patogenezy pierwotnego nadciśnienia tętniczego, lecz również istotna jest rola zapalenia w różnych formach nadciśnienia wtórnego. Proces zapalny jest szczególnie zaznaczony w pierwotnym hiperaldosteronizmie. Aldosteron bowiem poprzez wiele mechanizmów nasila stan zapalny i prowadzi do zwłóknienia [40]. W badaniach doświadczalnych wykazano, że podawanie aldosteronu zwiększa oksydazę dinukleotydu nikotynamidoaninowego i prowadzi do stresu oksydacyjnego w makrofach [41]. Ponadto aldosteron

współdziała z angiotensyną II w oksydacji dinukleotydu nikotynamidoaninowego w aorcie i sercu. Wreszcie, aldosteron aktywuje czynnik transkrypcyjny NF_{κB} w sercu [42]. Ten ostatni proces zwiększa adhezję związków ułatwiających przyleganie monocytów do śródbłonna [43]. Nawet fizjologiczne stężenia aldosteronu powodują szybką ekspresję genów odpowiedzialnych za procesy zapalne i włóknienie. W badaniach *in vivo* aldosteron z chlorkiem sodu powoduje u szczurów wzrost adhezji molekuly adhezyjnej ICAM (*intercellular adhesion molecule*), osteopontyny oraz MCP-1 (*monocyte chemotactic protein-1*), co prowadzi do uszkodzeń zapalnych naczyń [44]. Antagoniści aldosteronu zmniejszają ten zapalny proces oraz stres oksydacyjny [45]. Wyniki ostatnich badań wskazują, że proces zapalny wywołany aldosteronem dotyczy także nerek i siatkówki oka. Po podaniu aldosteronu zwierzętom doświadczalnym obserwowano nacieki leukocytów i angiogenezę siatkówki [46]. Zauważono także, że reabsorpcja sodu w nerce wywołana aldosteronem jest modulowana przez proces zapalny. Zwrócono także uwagę, że aldosteron współdziała w rozwoju stanu zapalnego opisywanego u chorych z nadwagą lub otyłością [43].

W nadciśnieniu tętniczym wywołanym bezdechem śródśennym włączają się dodatkowe mechanizmy prowadzące do rozwoju stanu zapalnego. Okresy bezdechu i hipoksji stymulują jądrowy czynnik NF_{κB}, który z kolei odgrywa centralną rolę w etiopatogenezie zapalenia [47]. Stwierdza się między innymi wzrost stężenia TNF, Il-6 i Il-8 oraz CRP [48]. Zwiększa się adhezja leukocytów do śródbłonna. Według Steiropoulos i wsp. terapia stałym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych powoduje stopniowy spadek stężenia CRP w surowicy krwi [49].

Ciekawe obserwacje poczynił Johns w doświadczalnie wywołanym nadciśnieniu naczyniowo-nerkowym [50]. W nadciśnieniu tym zacisk założony na tętnicy nerkowej powoduje wzrost stężenia reniny, a następnie angiotensyny II i prowadzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego. W późniejszym okresie pomimo zwężenia tętnicy nerkowej i utrzymywania się nadciśnienia tętniczego obserwuje się stopniową normalizację stężenia angiotensyny II. Zhu i wsp. obserwowali, że w tym okresie dochodzi do wzrostu ekspresji czynnika przyciągającego monocyty (MCP-1) i rozwoju stanu zapalnego [51]. W kolejnych doświadczeniach Zhu i wsp. wywoływali u świń zwężenie tętnicy nerkowej, a po 2 tygodniach podawali inhibitor MCP-1 o nazwie bindarit w dawce 50 mg/kg/dobę. Po 10 tygodniach u zwierząt nieotrzymujących bindaritu obserwowano zmniejszenie przepływu nerkowego, przesączenia kłębuszkowego oraz upośledzenie funkcji śródbłonna po stronie ner-

ki niedokrwionej, a także wykładniki zapalenia, stresu oksydacyjnego i włóknienia. U zwierząt otrzymujących inhibitor MCP-1 wyżej opisane zmiany były znacznie mniej zaznaczone. Co więcej zmiany zapalne obserwowano u zwierząt kontrolnych (nieotrzymujących inhibitora MCP-1), także w nerce przeciwnej do niedokrwionej, a znacznie mniejsze u zwierząt otrzymujących bindarit [51]. Bliższe poznanie etiopatogenezy procesu zapalnego w nadciśnieniu naczyniowo-nerkowym pozwoli być może na wprowadzenie nowych terapii zapobiegających szybkiemu uszkodzeniu nerek wywołanych niedokrwieniem.

Jak wynika z powyższego przeglądu piśmiennictwa, nadciśnienie tętnicze jest przewlekłą chorobą zapalną. Mimo że stan zapalny charakteryzuje się niewielkim nasileniem, to jednak może przyspieszać i nasilać liczne powikłania nadciśnienia. Czy wobec tego istnieją możliwości leczenia stanu zapalnego towarzyszącego nadciśnieniu tętniczemu?

Wzmocniona aktywność fizyczna, ograniczenie konsumpcji alkoholu oraz zaprzestanie palenia papierosów zmniejszają natężenie stanu zapalnego [52]. Mechanizm działania wzmoczonej aktywności fizycznej na zmniejszenie natężenia przewlekłego stanu zapalnego nie jest jasny. Przypuszcza się, że do zmniejszenia stężenia CRP prowadzi spadek stężenia leptyny i wzrost stężenia adiponektyny, jaki obserwuje się po wysiłku fizycznym [52]. Zarówno dieta wysoko-, jak i ubogotłuszczowa wywiera jedynie nieznaczny wpływ na stężenie białka ostrej fazy. Na stężenie CRP nie wpływa też spożywanie większych ilości soku pomidorowego [53]. Natomiast dieta wysokobłonnikowa z dużą zawartością beta-karotenu sprzyja niskim stężeniom CRP w surowicy krwi. W badaniu NHANES III wykazano statystycznie znamiennej, ujemnej korelacji pomiędzy wielkością spożycia argininy (zawartą np. w rybach, orzechach) a stężeniem CRP [54]. W wielu pracach wykazano spadek stężenia CRP po podaniu witaminy E. Upritchard i wsp. po miesięcznej podaży witaminy E w dawce 800 j./dobę obserwowali zmniejszenie stężenia CRP o 49%, a Somogyi i wsp. w podobnych warunkach notowali spadek stężenia CRP nawet o 81% (53, 55). Dwutygodniowa dieta wzbogacona o duże dawki witaminy C nie miała natomiast wpływu na stężenie CRP [54].

Często stosowane w nadciśnieniu tętniczym β -adrenolityki w różnym stopniu zmniejszają stężenie CRP w surowicy krwi. Karwedilol w dawce 20 mg/dobę po 6 miesiącach w randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu obniżał stężenie CRP w surowicy krwi o 73%, natomiast propranolol w dawce 60 mg/dobę obniżał stężenie CRP tylko o 12% [56]. Mechanizm działania

β -adrenolityków na wykładniki stanu zapalnego jest niejasny. Doo i wsp. sugerują, że leki te obniżają stężenie IL-6, w następstwie czego spada również stężenie CRP w surowicy krwi [57]. Stężenie zapalnych cytokin zmniejsza się także po zastosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz sartanów. Sześciotygodniowa terapia olmesartanem powoduje redukcję stężenia CRP o 15%, TNF o 9% i IL-6 o 14%. Dłuższe podawanie olmesartanu powoduje spadek stężenia CRP o 21%. Telmisartan w dawkach 40 mg/dobę przez 3 miesiące powodował zmniejszenie stężenia CRP o 38% u chorych z cukrzycą typu 2 [58]. Podobnie o 39% obniża stężenie CRP walsartan [59]. Korzystne działanie wywiera również chinapril. W randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu u 124 chorych sartan ten bardzo znamienne statystycznie obniżył stężenie IL-6 w surowicy krwi [60]. W kilku badaniach nie wykazano żadnego wpływu losartanu na wykładniki stanu zapalnego. Podczas kiedy ramiril, fosinopril i lisinopril obniżają stężenie CRP, trandolapril i enalapril pozostają bez wpływu na stężenie tego białka [61, 62]. Podejrzewa się, że niska penetracja enalaprilu do tkanek może być odpowiedzialna za brak wpływu tego leku na wykładniki stanu zapalnego. Zróznicowany jest wpływ antagonistów wapnia na stężenie białek ostrej fazy. Podczas gdy amlodipina nie wywiera żadnego wpływu na CRP, diltiazem i werapamil obniżają stężenie tego białka odpowiednio o 26% i 8,7% [52]. Zwiększona doustna podaż sodu powoduje wzrost stresu oksydacyjnego. Jednak tiazidy istotnie zwiększają stężenie białka ostrej fazy, u zwierząt wykazano po podaniu tiazydów nacieki makrofagów i zwłóknienie tkanki nerkowej [63]. Natomiast silne działanie przeciwzapalne wywierają spironolaktony [64]. Kwas acetylosalicylowy wywiera minimalny wpływ na stężenie CRP w surowicy krwi [65]. W badaniu *Physician' Health Study* wykazano jednak, że działanie prewencyjne kwasu acetylosalicylowego przed zachorowaniem na zawał serca było u tych osób największe, u których stężenie CRP było najwyższe. Wyniki dużych badań klinicznych potwierdziły korzystny wpływ statyn na zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych nie tylko poprzez obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL, lecz także zmniejszenie stężenia CRP. Najniższa częstość powikłań sercowo-naczyniowych po leczeniu atorwastatyną dotyczyła tych osób, u których stężenie cholesterolu LDL było niższe niż 70 mg% i stężenie CRP w surowicy krwi było niższe niż 1 mg% [66]. Simwastatyna w dawce 40 mg/dobę obniża stężenie CRP w ciągu 2 tygodni, atorwastatyna po 4 tygodniach leczenia. Duże dawki atorwastatyny obniżają

stężenie CRP nawet do 45%, słabiej działa prawastatyna i obniża CRP tylko o 22% [67]. Dodanie ezetimibu do statyn zwiększa redukcję CRP w surowicy krwi [68]. Silne działanie na CRP wywiera fenofibrat. I tak Coban i Sari obserwowali spadek stężenia CRP aż o 84% w surowicy krwi po 3-miesięcznej terapii fenofibratem w dawce dziennej 200 mg [69]. W innym badaniu fenofibrat zmniejszał stężenie białka ostrej fazy o 51%, podczas gdy atorwastatyna tylko o 26% [70]. Redukcja CRP po statynach lub fenofibracie nie koreluje ze zmniejszeniem stężenia lipidów [52]. Działanie przeciwzapalne wykazują także nowoczesne leki antyagregacyjne, takie jak klopidogrel i tika-grelor [71].

Jak widać z powyższego przeglądu, wiele leków stosowanych w naciśnieniu tętniczym zmniejsza natężenie stanu zapalnego. Dotychczas nie dysponujemy wieloma badaniami, które pokazałyby, w jakim stopniu zapobiega to powikłaniom związanym z naciśnieniem tętniczym niezależnie od efektu hemodynamicznego tych leków i ich wpływu na gospodarkę lipidową. Niemniej Ridiker i wsp. wykazali, że chorzy z niskim stężeniem CRP w surowicy krwi po leczeniu statynami mają znacznie niższe ryzyko zawału serca niż chorzy z wysokim CRP niezależnie od stężenia lipidów w surowicy krwi [72]. Wydaje się więc usprawiedliwione takie postępowanie, aby w leczeniu naciśnienia tętniczego o wyborze leku decydowało również ich działanie przeciwzapalne.

Streszczenie

Patogeneza pierwotnego naciśnienia tętniczego jest złożona i nie do końca poznana. Coraz więcej faktów doświadczalnych i klinicznych wskazuje na istotną rolę przewlekłego zapalenia w patogenezie tego schorzenia. W pracy omówiono stężenia wskaźników stanu zapalnego (CRP, IL-6, TNF- α , fibrynogen) w surowicy krwi i omówiono mechanizmy wiodące do ich zwiększenia w naciśnieniu tętniczym. Przeanalizowano również prace, których autorzy sugerują, że wzrost stężenia CRP może być przyczyną rozwoju naciśnienia. Zwrócono także uwagę na wykładniki stanu zapalnego we wtórnych postaciach naciśnienia. Przedstawiono dane wykazujące, że nie tylko wysokie wartości ciśnienia tętniczego, lecz również podwyższone stężenie CRP towarzyszące naciśnieniu jest istotnym czynnikiem ryzyka wielu powikłań sercowo-naczyniowych. Omówiono także sposoby terapii niefarmakologicznej i farmakologicznej zmniejszającej natężenie stanu zapalnego współistniejącego z naciśnieniem tętniczym.

słowa kluczowe: naciśnienie tętnicze, stan zapalny, stężenie CRP, wolne rodniki, statyny

Naciśnienie Tętnicze 2011, tom 15, nr 6, strony 363–370.

Piśmiennictwo

- Lewington S., Clarke R., Qizibash N., Peto R., Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913.
- Blake G.J., Rifai N., Buring J.E., Ridker P.M. C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003; 108: 2993–2999.
- Wannamethee S.G., Shaper A.G., Lowe G.D.O., Lennon L., Rumley A., Whincup P.H. Renal function and cardiovascular mortality in elderly men: the role of inflammatory, procoagulant, and endothelial biomarkers. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2975–2981.
- Kobayashi R., Akamine E.H., Davel A.P., Rodrigues M.A., Carvalho C.R., Rossoni L.V. Oxidative stress and inflammatory mediators contribute to endothelial dysfunction in high-fat diet-induced obesity in mice. *J. Hypertens.* 2010; 28: 2111–2119.
- Sesso H.D., Buring J.E., Rifai N., Blake G.J., Gaziano J.M., Ridker P.M. C-reactive protein and risk of developing hypertension. *JAMA* 2002; 290: 2945–2951.
- Park Ch.S., Kim H.Y., Park H-J. i wsp. Association between the JNC 7 classification of the stages of systolic hypertension and inflammatory cardiovascular risk factors. *Korean Circ. J.* 2007; 37: 623–629.
- Elks C.M., Francis J. Central adiposity, systemic inflammation, and the metabolic syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* 2010; 12: 99–104.
- Festa A., D'Agostino R., Howard G., Mykkanen L., Tracy R.P., Haffner S.M. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42–47.
- Abramson J.L., Weintraub W.S., Vaccarino V. Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy US adults. *Hypertension* 2002; 39: 197–202.
- Zhang H., Park Y., Wu J. i wsp. Role of TNF- α in vascular dysfunction. *Clin. Sci.* 2009; 116: 219–230.
- Yudkin J.S., Kumari M., Humphries S.E., Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209–214.
- Tian N., Penman A.D., Mawson A.R., Manning R., Flesner M.F. Association between circulating specific leukocyte types and blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2010; 4: 272–283.
- Virdis A., Ghiadoni Y., Plantinga S., Taddei S., Salvetti A. C-reactive protein and hypertension: is there a causal relationship? *Current Pharmaceutical Design* 2007; 13: 1693–1698.
- Chappell D.C., Vamer S.E., Nerem R.M., Medford R.M., Alexander R.W. Oscillatory shear stress stimulates adhesion molecule expression in cultured human endothelium. *Circ. Res.* 1998; 23: 532–539.
- Kranzhofer R., Schmidt J., Pfeiffer C.A., Hagi S., Libby P., Kubler W. Angiotensin induced inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 1623–1629.

16. Venugopal S.K., Devaraj S., Yuhanna I., Shaul P., Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 17: 1439–1441.
17. Devaraj S., Xu D.Y., Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107: 398–404.
18. Gonzalez-Gay M.A., De Matias J.M., Gonzalez-Juanatey C. i wsp. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2006; 24: 83–86.
19. Schwarz V. Inflammation as a factor of the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Ter. Arkh.* 2009; 81: 74–89.
20. Kullo I.J., Seward J.B., Bailey K.R., Bielak L.F., Grossard B.R., Sheedy P.F. C-reactive protein is related to arterial wave reflection and stiffness in asymptomatic subjects from community. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 1123–1129.
21. Nagano M., Nakamura M., Sato K., Tanaka F., Segawa T., Hiramori K. Association between serum C-reactive protein levels and pulse wave velocity: a population-based cross-sectional study in a general population. *Atherosclerosis* 2005; 180: 189–195.
22. McEniery Y.C.M., Wallace S., Mackenzie I.S., Cockcroft J.R., Wilkinson I.B. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 969–974.
23. Sesso H.D., Buring J.E., Rifai N., Blake G.J., Ridker P.M. C-reactive protein and risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290: 2945–2951.
24. Niskanen L., Laaksonen D.E., Nyyssonen K., Punnonen K., Valkonen V.P., Funtos R. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension* 2004; 44: 859–865.
25. Matace-Raso F.U.S., Verwoert G.C., Hofman A., Witteman J.C.M. Inflammation and incident-isolated systolic hypertension in older adults: the Rotterdam study. *J. Hypertens.* 2010; 28: 892–895.
26. Komurku-Byrak E., Erginel-Unaltuna N., Onat A. i wsp. Association of C-reactive protein (CRP) gene allelic variants with serum CRP levels and hypertension in Turkish adults. *Atherosclerosis* 2009; 206: 474–479.
27. Schumacher W., Cockcroft J., Timpson N.J. i wsp. Association between C-reactive protein genotype, circulating levels, and aortic pulse wave velocity. *Hypertension* 2009; 53: 150–157.
28. Morita A., Nakayama T., Doba N., Hinohara S., Soma M. Polymorphism of the C-reactive protein (CRP) gene is related to serum CRP level and arterial pulse wave velocity in health elderly Japanese. *Hypertens. Res.* 2006; 29: 323–331.
29. Troseid M., Seljeflot I., Weiss T.W., Klemsdal T.O. Arterial stiffness is independently associated with interleukin-18 and components of the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2010; 209: 337–339.
30. Das U.N. Hypertension as low-grade systemic inflammatory condition that has its origins in the perinatal period. *JAPI* 2006; 54: 133–142.
31. Das U.N., Kumar K.V., Ramesh G. Essential fatty acid metabolism in South Indians. *Prostaglandins Leukot. Essen. Fatty Acid* 1994; 50: 253–256.
32. Tyurin V.A., Liu S-X., Tyurina Y.Y. i wsp. Elevated levels of S-nitrosoalbumin in preeclampsia plasma. *Circulation Res* 2001; 88: 1210–1215.
33. Guzik T.J., Hoch N.E., Brown K.A. i wsp. Role of the cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J. Exp. Med.* 2007; 204: 2449–2460.
34. Zhang R., Zhang Y.Y., Huang X.R. i wsp. C-reactive protein promotes cardiac fibrosis and inflammation in angiotensin II-induced hypertensive cardiac disease. *Hypertension* 2010; 55: 953–960.
35. Rizzo M., Corrado E., Coppola G., Muratori I., Novo G., Novo S. Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. *Coron. Artery Dis.* 2009; 20: 15–20.
36. Jialal I., Devaraj S., Venugopal S.K. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004; 44: 6–11.
37. He L.P., Tang X.Y., Ling W.H., Chen W.Q., Chen Y.M. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies. *Heart* 2010; 96: 339–346.
38. Li J.J., Ren Y., Chen K.J. i wsp. Impact of C-reactive protein on in-stent restenosis: a meta-analysis. *Tex. Heart Inst. J.* 2010; 37: 49–57.
39. Elkind M.S.V. Inflammatory markers and stroke. *Current Cardiology Reports* 2009; 11: 12–20.
40. Gilbert K.C., Brown N.J. Aldosterone and inflammation. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2010; 17: 199–204.
41. Keidar S., Kaplan M., Pawlotzky E. Aldosterone administration to mice stimulates macrophage NADPH oxidase and increases atherosclerosis development: a possible role for angiotensin-converting enzyme and the receptors for angiotensin II and aldosterone. *Circulation* 2004; 109: 2213–2220.
42. Johar S., Cave A.C., Narayanapanicker A. Aldosterone mediates angiotensin II-induced interstitial cardiac fibrosis via a Nox2-containing NADPH oxidase. *FASEB J.* 2006; 20: 1546–1548.
43. Gilbert K.C., Brown N.J. Aldosterone and inflammation. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2010; 17: 199–204.
44. Rocha R., Rudolph A.E., Friedrich G.E. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 283: H1802–H1810.
45. Lacolley P., Labat C., Pujol A., Delcayre C., Benetos A., Safar M. Increased carotid wall elastic modulus and fibronectin in aldosterone-salt treated rats: effects of eplerenone. *Circulation* 2002; 106: 2848–2853.
46. Wilkinson-Berka J.L., Tan G., Jaworski K. Identification of a retinal aldosterone system and the protective effects of mineralocorticoid receptor antagonism on retinal vascular pathology. *Circ. Res.* 2009; 104: 124–133.
47. Greenberg H., Ye X., Wilson D. Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor-kappaB in cardiovascular tissues in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 343: 591–596.
48. McNicholas W.T. Obstructive sleep apnea and inflammation. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2009; 51: 392–399.
49. Steiropoulos P., Tsara V., Nena E. Effect of continuous positive airways pressure treatment on serum cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2007; 132: 843–851.
50. Johns E.J. Inflammation: the underlying foe in renovascular hypertension? *J. Hypertension* 2009; 27: 1964–1965.
51. Zhu X.Y., Chade A.R., Krier J.D. i wsp. The chemokine monocyte chemoattractant protein-1 contributes to renal dysfunction in swine renovascular hypertension. *J. Hypertens.* 2009; 10: 2063–2073.

52. Prasad K. C-reactive protein (CRP)-lowering agents. *Cardiovascular Drug Reviews* 2006; 24: 33–50.
53. Uprichard J.E., Susherland W.H., Mann J.I. Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 733–738.
54. Wells B.J., Mainous A.G., Everett C.J. Association between dietary arginine and C-reactive protein. *Nutrition* 2005; 21: 125–130.
55. Somogyi A., Herold M., Kocsis I., Nagy G., Studinger P. Effect of vitamin E supplementation on the vitamin content of lipoprotein in young men and woman. *Orv. Hentil.* 2005; 146: 1813–1818.
56. Yasunari K., Maeda K., Nakamura M., Watanabe T., Yoshikawa J., Asada A. Effects of carvedilol on oxidative stress in polymorphonuclear and mononuclear cells in patients with essential hypertension. *Am. J. Med.* 2004; 116: 460–465.
57. Doo Y.C., Kim D.M., Oh D.J., Ryu K.H., Rhim C.Y., Lee Y. Effect of beta-blockers on expression of interleukin-6 and C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 422–424.
58. Koulouri S., Symonides P., Triantafyllou K. i wsp. Comparison of the effects of ramipril versus telmisartan in reducing serum levels of high-sensitivity C-reactive protein and oxidized low-density lipoprotein cholesterol in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 1386–1388.
59. Yasumari K., Maeda K., Watanabe T., Nakamura M., Yoshikawa J., Asada A. Comparative effects of valsartan versus amlodipine on left ventricular mass and reactive oxigen species formation by monocytes in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 2116–2123.
60. Gibas M., Miszczak-Śmiałek J., Mądry E., Głuszek J., Witmanowski H., Piotrowski J. Influence of preventive therapy with quinapril on IL-6 level in patients with chronic stable angina. *Pharmacol. Rep.* 2007; 59: 330–338.
61. De Maat M.P.M., Klufft C., Gram J., Jespersen J. Angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril does not affect C-reactive protein levels in myocardial infarction patients. *Circulation* 2003; 108: e113.
62. Schieffer B., Bunte C., Witte J. i wsp. Comparative effects of AT₁-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 362–368.
63. Westendorp B., Hamming I., Szymanski M.K. i wsp. Adverse renal effects of hydrochlorothiazide in rats with myocardial infarction treated with an ACE inhibitor. *Eur. J. Pharmacol.* 2009; 602: 373–379.
64. Rocha R., Martin-Berger C.L., Yang P. i wsp. Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt-induced vascular inflammation in the rat heart. *Endocrinology* 2002; 143: 4828–4836.
65. Kim M.A., Kim C.J., Seo J.B. i wsp. The effect of aspirin on C-reactive protein in hypertensive patients. *Clin. Exp. Hypertens.* 2011; 33: 47–52.
66. Ridker P.M., MacFadyen J., Libby P., Glynn R.J. Relation of baseline high-sensitivity C-reactive protein level to cardiovascular outcomes with rosuvastatin in the Justification for Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Am. J. Cardiol.* 2010; 106: 204–209.
67. Kent S.M., Flaherty P.J., Coyle L.C., Markwood T.T., Taylor A.J. Effect of atorvastatin and pravastatin on serum C-reactive protein. *Am. Heart J.* 2003; 145: E8.
68. Gagne C., Bays H.E., Weiss S.R. i wsp. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 1084–1091.
69. Coban E., Sari R. The effect of fenofibrate on the levels of high sensitivity C-reactive protein in dyslipidemic obese patients. *Endocr. Res.* 2004; 30: 343–349.
70. Malik J., Melenovsky V., Wichterle D. i wsp. Both fenofibrate and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hiperlipidemia (fenofibrat versus atorvastatin trial — FAT). *Cardiovasc. Res.* 2001; 52: 290–298.
71. Husted S., Storey R.F., Harrington R.A., Emanuelsson H., Cannon C.P. Changes in inflammatory biomarkers in patients treated with ticagrelor or clopidogrel. *Clin. Cardiol.* 2010; 33: 206–212.
72. Ridiker P.M., Cannon C.P., Morrow D. i wsp. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 20–28.