

# Nadciśnienie tętnicze i choroba dużych naczyń

## Hypertension and macrovascular disease

**Stéphane Laurent**

Department of Pharmacology, Pitié-Salpêtrière Hospital, Inserm U652 and University Paris Descartes, Paryż, Francja

Przedrukowano za zgodą z: *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management 2007*; 8: No. 31

Sztywność tętnic oraz zjawisko odbicia fali tętna uważa się obecnie za najważniejsze czynniki determinujące wzrost ciśnienia skurczowego i ciśnienia tętna w starzejących się społeczeństwach, a przez to zasadniczo wpływające na występowanie udaru mózgu i zawału serca. Głównym powodem, dla którego należy badać sztywność tętnic oraz centralne ciśnienie tętna (PP, *pulse pressure*) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest fakt, że zjawiska te mają wartość prognostyczną w występowaniu zdarzeń sercowo-naczyniowych. W ostatnio wydanych opracowaniach eksperci dokonali przeglądu i ujednoczenia metodologii pomiaru sztywności tętnic i odbicia fali tętna [1]. W niniejszej pracy nie omówiono kwestii grubości kompleksu *intima-media* (*Newsletter* no. 15) oraz dysfunkcji śródbłonna.

### METODY POMIARU

Uszkodzenie dużych naczyń w przebiegu nadciśnienia tętniczego można bardzo łatwo ocenić dzięki po-

miarowi sztywności tętnic, centralnego PP oraz współczynnika wzmocnienia ciśnienia (*Alx, augmentation index*) (tab. 1). W przeciwieństwie do układowej sztywności tętnic, którą można ocenić jedynie za pomocą modelu układu krążenia, regionalną i miejscową sztywność można zmierzyć bezpośrednio i nieinwazyjnie w różnych miejscach drzewa tętniczego.

Pomiar prędkości fali tętna (PWV, *pulse-wave velocity*) jest ogólnie przyjętą, najprostszą, nieinwazyjną, a przy tym wartościową i powtarzalną metodą, która umożliwia ocenę sztywności naczyń tętniczych [1]. Pomiar prędkości fali tętna między tętnicą szyjną a udową pozwala na ocenę sztywności aorty — odpowiada ogólnie przyjętemu, propagacyjnemu modelowi układu tętniczego. Parametr ten uważa się za najbardziej istotny klinicznie, gdy pomiaru dokonuje się wzdłuż aorty lub na przebiegu odcinka aortalno-biodrowego, ponieważ aorta i jej odgałęzienia są tym, co „widzi” lewa komora i przez to są odpowiedzialne za większość patofizjologicznych skutków sztywności tętnic [1, 2].

Miejscową sztywność tętnic powierzchniowych można określić metodami ultrasonograficznymi [3]. Szczególnie warta zainteresowania jest sztywność tętnic szyjnych, ponieważ właśnie w tych naczyniach często

dochodzi do rozwoju miażdżycy. Główną zaletą jest to, że na podstawie zmiany w miejscowym ciśnieniu tętniczym można bezpośrednio określić miejscową sztywność tętnic, która z kolei prowadzi do zmiany objętości i dzięki temu nie ma potrzeby stosowania jakiegokolwiek modelu krążenia. Jednak, ponieważ metoda ta wymaga dużej sprawności i doświadczenia oraz więcej czasu niż pomiar PWV, miejscowy pomiar sztywności tętnic jest w rzeczywistości wskazany raczej do analiz mechanistycznych w dziedzinie patofizjologii, farmakologii oraz terapii niż do rutynowego stosowania [1].

Kształt fali ciśnienia tętniczego należy analizować na poziomie centralnym, w okolicach aorty zstępującej, ponieważ przedstawia on rzeczywiste obciążenia lewej komory i ściany centralnej dużej tętnicy. Kształt fali ciśnienia w aorcie można ocenić zarówno na podstawie kształtu fali tętnicy promieniowej przy użyciu funkcji przejścia [4], jak i kształtu fali tętnicy szyjnej wspólnej za pomocą tonometrii aplanacyjnej [5]. Kształt fali ciśnienia tętniczego powstaje z połączenia bieżącego ciśnienia fali powstałego na skutek skurczu komory serca oraz fali odbitej. W przypadku sztywnych tętnic PWV wzrasta, a fala odbita wcześniej przybywa do centralnych tętnic, dołączając się do fali bieżącej i wzmacniając ciśnienie

#### Adres do korespondencji:

Prof. Stéphane Laurent  
Service de Pharmacologie et INSERM UMR5 872  
Hôpital Européen Georges Pompidou  
20 Rue Leblanc  
75015 Paris, France  
e-mail: stephane.laurent@egp.aphp.fr

Copyright © by *European Society of Hypertension*  
Tłumaczenie: lek. Karolina Kamińska  
Wydanie polskie: Wydawnictwo Via Medica

**Tabela 1. Metody pomiaru sztywności tętnic w badaniu klinicznym (zaadaptowano na podstawie [1])**

Parametr	Wartość prognostyczna wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych	Stopień trudności technicznej
<b>Szyjno-udowa PWV</b> Metoda referencyjna dla sztywności tętnic Prędkość przebiegu tętna wzdłuż segmentu tętniczego ( $l/Dt$ w [m/s])	+++	+
<b>Analiza centralnej fali tętna</b> Fale ciśnienia tętnicy szyjnej i aorty Centralne PP oraz SBP Centralny Alx	++	+
<b>Miejscowa sztywność tętnic</b> Rozszerzalność tętnicy szyjnej	+	+++

PWV (*pulse wave velocity*) — prędkość fali tętna; PP (*pulse pressure*) — ciśnienie tętna; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; Alx (*augmentation index*) — współczynnik wzmocnienia ciśnienia

nie skurczowe. To zjawisko opisuje Alx, który definiuje się jako różnicę między drugim a pierwszym szczytem skurczowym i wyraża się jako odsetek PP [4, 5].

### PATOFIZJOLOGIA ZDARZEŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Według ogólnie przyjętego mechanistycznego poglądu wzrost sztywności tętnic powoduje przedwczesny powrót odbitej fali w fazie późnego skurczu, zwiększając centralne PP, a przez to — skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, *systolic blood pressure*). Ciśnienie to wywołuje wzrost obciążenia lewej komory, zwiększając zapotrzebowanie tlenowe mięśnia sercowego. Dodatkowo sztywność tętnic wiąże się z przerostem lewej komory — znanym czynnikiem ryzyka zdarzeń wieńcowych, zarówno u pacjentów z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, jak i z nadciśnieniem. Wzrost centralnego PP oraz spadek ciśnienia rozkurczowego mogą być bezpośrednimi przyczynami podwładziowego niedokrwienia mięśnia sercowego.

Zwiększona sztywność tętnic może zwiększyć ryzyko udaru na dro-

dze kilku mechanizmów, włączając wzrost centralnego PP, wpływ na remodeling tętnic (zarówno w obrębie naczyń zewnątrzczaszkowych, jak i wewnątrzczaszkowych, wzrost grubości ściany tętnic szyjnych oraz rozwój stenozy i blaszek miażdżycowych), a także zwiększenie prawdopodobieństwa pęknięcia blaszki oraz rozpowszechnienie i dotkliwość uszkodzeń istoty białej mózgu. Ostatecznie choroba naczyń wieńcowych oraz niewydolność serca, którym towarzyszy wysokie PP oraz sztywność tętnic, także są czynnikami ryzyka wystąpienia udaru.

### WARTOŚĆ PROGNOSTYCZNA SZTYWNOŚCI TĘTNIC ORAZ CENTRALNEGO CIŚNIENIA TĘTNA

W tabeli 2 podano wyniki obserwacyjnych badań epidemiologicznych, na podstawie których wykazano niezależną wartość prognostyczną parametrów sztywności tętnic, szyjnego PP oraz Alx w przewidywaniu wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Najwięcej dowodów uzyskano na temat sztywności aorty, mierzonej za pomocą szyjno-udowej PWV. Sztywność aorty ma niezależną war-

tość prognostyczną w przewidywaniu całkowitej śmiertelności oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, wystąpienia śmiertelnych i niezakończonych zgonem zdarzeń wieńcowych oraz śmiertelnych udarów u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem pierwotnym [6–8], cukrzycą typu 2 [9] oraz schyłkową chorobą nerek [10, 11], podobnie jak u osób w starszym wieku [12, 13] i w populacji ogólnej [14–16]. Przyjmuje się, że sztywność aorty jest pośrednim punktem końcowym zdarzeń sercowo-naczyniowych. Niezależną wartość prognostyczną sztywności aorty wykazano po korekcie względem klasycznych czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, a w tym — ramiennego PP. Udowodniono, że sztywność aorty ma wyższą wartość prognostyczną niż każdy z klasycznych czynników ryzyka osobno. Mimo że związek między sztywnością aorty a zdarzeniami sercowymi ma charakter ciągły, zaproponowano wartość progową powyżej 12 m/s jako ostrożnie szacowany poziom istotnych zmian funkcji aorty u pacjentów w średnim wieku i z nadciśnieniem [6–8]. Wysoka wartość aortalnej PWV odzwierciedla

**Tabela 2. Wyniki obserwacyjnych badań przedstawiających niezależną wartość prognostyczną sztywności aorty oraz ciśnienia centralnego (zaadaptowano na podstawie [1])**

Miejsce pomiaru, ref.	Zdarzenie	Okres obserwacji (lata)	Typ pacjenta (liczba)	Średni wiek przy przyjęciu do szpitala (lata)
<b>Aortalna PWV</b>				
Blacher i wsp. 1999	Śmiertelność sercowo-naczyniowa	6,0	ESRD (241)	51
Laurent i wsp. 2001	Śmiertelność sercowo-naczyniowa	9,3	Nadciśnienie tętnicze (1980)	50
Meaume i wsp. 2001	Śmiertelność sercowo-naczyniowa	2,5	Osoby starsze (> 70. rz.) (141)	87
Shoji i wsp. 2001	Śmiertelność sercowo-naczyniowa	5,2	ESRD (265)	55
Boutouyrie i wsp. 2002	Wystąpienie CHD	5,7	Nadciśnienie tętnicze (1045)	51
Cruickshank i wsp. 2002	Śmiertelność całkowita	10,7	IGT (571)	51
Laurent i wsp. 2003	Udar mózgu zakończony zgonem	7,9	Nadciśnienie tętnicze (1715)	51
Sutton-Tyrrell i wsp. 2005	Zdarzenia i śmiertelność sercowo-naczyniowa	4,6	Osoby starsze (2488)	74
Shokawa i wsp. 2005	Śmiertelność sercowo-naczyniowa	10	Populacja ogólna (492)	64
Hansen i wsp. 2006	Śmiertelność sercowo-naczyniowa	9,4	Populacja ogólna (1678)	55
Mattace-Raso i wsp. 2006	Śmiertelność sercowo-naczyniowa, CHD	4,1	Osoby starsze (2835)	72
<b>Centralne ciśnienie tętna/współczynnik wzmocnienia ciśnienia</b>				
London i wsp. 2001	Śmiertelność całkowita i sercowo-naczyniowa	4,3	ESDR (180)	54
Safar i wsp. 2002	Śmiertelność całkowita	4,3	ESDR (180)	54
Weber i wsp. 2005	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe	2	CHD po PCI (465)	66
Chirinos i wsp. 2005	Zdarzenia sercowo-naczyniowe	3,5	CHD po PCI (297)	64
Williams i wsp. 2006	Zdarzenia sercowo-naczyniowe	3,4	Nadciśnienie tętnicze, badanie ASCOT (2073)	63

PWV (*pulse wave velocity*) — prędkość fali tętna; ESRD (*end-stage renal disease*) — schyłkowa faza niewydolności nerek; IGT (*impaired glucose tolerance*) — upośledzona tolerancja glukozy; CHD (*coronary heart disease*) — choroba wieńcowa; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszskórna interwencja wieńcowa; ASCOT — *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial*

przez to stopień uszkodzenia narządów docelowych, który należy zbadać w ramach oceny ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Centralny Alx oraz PP, mierzone zarówno bezpośrednio metodą tonometrii tętnic szyjnych [17, 18], jak i oszacowane za pomocą funkcji przejścia na podstawie tonometrii tętnicy promieniowej [19], to dwa niezależne czynniki prognostyczne całkowitej śmiertelności u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [17, 18], a także zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób po przebytych przeszskórnych interwencjach wieńcowych [20, 21] oraz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym uczestniczących w badaniu *Conduit Artery Function Evaluation* (CAFÉ)

[19]. Jednak prognostyczna rola centralnego SBP i PP, w porównaniu z rolą wartości obwodowych tych parametrów, wymaga wykazania w przeprowadzonych na dużą skalę badaniach obserwacyjnych i interwencyjnych.

### ZASTOSOWANIE KLINICZNE

Do niefarmakologicznych metod leczenia, które umożliwiają ograniczenie sztywności tętnic i/lub centralnego PP i Alx, należą ćwiczenia fizyczne, zmiany w diecie (w tym zmniejszenie masy ciała, dieta uboga w sól, umiarkowane spożycie alkoholu, ciemna czekolada, czosnek, kwas alfa-linolowy oraz tłuszcze ryb), jak również hormonalna terapia zastępcza (HRT, *hormone replacement therapy*) [1].

Leczenie przeciwnadciśnieniowe może zredukować sztywność tętnic głównie za sprawą obniżenia średniego ciśnienia tętniczego, ograniczając w ten sposób obciążenie ścian tętnic [1]. Zmniejszenie odbicia fali przez obwodowe rozszerzenie naczyń połączone z redukcją sztywności aorty pozwala na obniżenie centralnego PP i/lub Alx. Taki efekt w różnym stopniu dotyczy diuretyków, leków  $\beta$ -adrenolitycznych, inhibitorów konwerazy angiotensyny, blokerów receptora  $AT_1$ , antagonistów wapnia, leków działających ośrodkowo, obwodowych leków rozszerzających naczynia oraz leków  $\alpha$ -adrenolitycznych. W kilku badaniach, w tym CAFÉ i *PREterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind* (REASON) [19, 22], wykazano, że wpływ leków przeciw-

nadciśnieniowych na centralne ciśnienie skurczowe oraz ciśnienie tętna nie zawsze odzwierciedla wartości tych parametrów uzyskanych na poziomie tętnicy ramiennej. Badania te sugerują, że rezultaty kliniczne są związane z działaniem przeciwnadciśnieniowym obserwowanym raczej na poziomie centralnym niż na poziomie ramienia.

## WNIOSKI

Wyniki tych badań uwydatniają znaczenie sztywności tętnic oraz zjawiska odbicia fali w przewidywaniu incydentów sercowo-naczyniowych. Sztywnienie naczyń tętniczych to również bezpośredni dowód obecności

uszkodzenia narządów docelowych, co ma ogromne znaczenie w określaniu całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Pomiar sztywności aorty, centralnego PP oraz Alx może pozwolić na wyodrębnienie pacjentów zakwalifikowanych przez pomyłkę do grupy niskiego lub średniego ryzyka, natomiast w rzeczywistości nieprawidłowo duża sztywność aorty, wysokie centralne PP lub Alx każe uznać ich za osoby z grupy wysokiego ryzyka.

Wciąż pozostaje jeszcze wiele kwestii, do których należy się odnieść. Wśród nich kluczowym zadaniem jest określenie, czy zmniejszenie sztywno-

ści tętnic jest pożądanym celem terapeutycznym w odniesieniu do zasadniczych klinicznych punktów końcowych, takich jak zachorowalność i śmiertelność. Mimo że wykazano taki efekt u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [23], nadal pozostaje wykazanie tego działania w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym z grupy niższego ryzyka sercowo-naczyniowego. Dodatkowo istotne jest wykazanie, czy strategia terapeutyczna, której celem jest normalizacja sztywności tętnic oraz odbicia fali, okaże się bardziej skuteczna w prewencji wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych niż standardowa terapia przeciwnadciśnieniowa.

## PIŚMIENNICTWO

- Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. i wsp. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2588–2605.
- Asmar R., Benetos A., Topouchian J. i wsp. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26: 485–490.
- Hoeks A.P., Brands P.J., Smeets F.A., Reneman R.S. Assessment of the distensibility of superficial arteries. *Ultrasound Med. Biol.* 1990; 16: 121–128.
- Pauca A.L., O'Rourke M.F., Kon N.D. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001; 38: 932–937.
- Van Bortel L., Balkestein E.J., van der Heijden-Spek J.J. i wsp. Non-invasive assessment of local arterial pulse pressure: comparison of applanation tonometry and echo-tracking. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1037–1044.
- Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. i wsp. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236–1241.
- Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R. i wsp. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10–15.
- Laurent S., Katsahian S., Fassot C. i wsp. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203–1206.
- Cruickshank K., Riste L., Anderson S.G. i wsp. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106: 2085–2090.
- Blacher J., Guerin A.P., Pannier B. i wsp. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434–2439.
- Shoji T., Emoto M., Shinohara K. i wsp. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 2117–2124.
- Meaume S., Benetos A., Henry O.F., Rudnichi A., Safar M.E. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects > 70 years of age. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 2046–2050.
- Sutton-Tyrrell K., Najjar S.S., Boudreau R.M. i wsp.; Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005; 111: 3384–3390.
- Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A. i wsp. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113: 657–663.
- Shokawa T., Imazu M., Yamamoto H. i wsp. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles — Hiroshima study. *Circ. J.* 2005; 69: 259–264.
- Hansen T., Staessen J.A., Torp-Pedersen C. i wsp. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664–670.
- London G.M., Blacher J., Pannier B. i wsp. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001; 38: 434–438.
- Safar M.E., Blacher J., Pannier B. i wsp. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 735–738.
- Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. i wsp.; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225.
- Weber T., Auer J., O'Rourke M.F. i wsp. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2657–2663.
- Chirinos J.A., Zambrano J.P., Chakko S. i wsp. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension* 2005; 45: 980–985.
- Asmar R.G., London G.M., O'Rourke M.E., Safar M.E.; REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in the hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38: 922–926.
- Guerin A.P., Blacher J., Pannier B. i wsp. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 20: 987–992.