

Podatność aorty u pacjentów ze skurczową niewydolnością serca, leczonych perindoprilem — badanie Compliprest

Aortic compliance in patients with systolic heart failure treated with perindopril — the Compliprest study

Tomasz Zieliński¹, Małgorzata Kurpesa², Ewa Uszok-Stenzel³, Danuta Drechsler⁴,
Tomasz Rywik¹, Marta Starczewska⁵, Dariusz Rynkun¹ i Jerzy Korewicki¹

¹Klinika Niewydolności Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie

²II Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

³III Katedra i Klinika Kardiologii Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu

⁴Klinika Kardiologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

⁵I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie

Abstract

Background: *Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors have been accepted for many years as a first line treatment in patients with heart failure. The decrease of high systemic resistance, one of major hemodynamic mechanisms of action of these drugs, helps to unload the failing heart. However, the influence of ACE inhibitors on elastic conduit arteries like aorta and its clinical significance remains controversial. There are sparse data linking the changes in left ventricular performance of the failing left ventricle and possible changes in stiffness in conduit arteries in humans. This study aimed to determine the effect of 6-month treatment with perindopril on aortic compliance as assessed by pulse wave velocity (PWV) of the large vessels in patients with systolic heart failure.*

Material and methods: *Forty-five patients (mean age 56.5 years) were included in an open-label multicenter trial to receive 6 months treatment with perindopril. At entry, all had stable heart failure of mainly ischemic etiology, NYHA class II–III, left ventricular ejection fraction (LVEF) ≤ 40%, without arrhythmia. No patient was on stable ACE inhibitor therapy before entry. Perindopril treatment was started at a dose of 4 mg/day and uptitrated within 2 weeks to a target dose of 8 mg/day if well tolerated. Pulse wave velocity and LVEF were measured at baseline and after 6-month therapy with perindopril.*

Results: *Thirty nine patients completed 6 months of therapy according to the protocol. At the closing visit 31 (79%) patients were on target dose of 8 mg perindopril and 8 (21%) on the highest tolerated dose of 4 mg perindopril daily. After 6 months on perindopril a statistically significant decrease in pulse wave velocity was seen for the whole group, from 11.34 ± 0.47 m/s*

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Tomasz Zieliński

Klinika Niewydolności Serca IK

ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa

tel. (0 22) 343 44 85, faks (0 22) 343 45 22

e-mail: tzielin@ikard.waw.pl

Nadesłano: 25.01.2005 r. Przyjęto do druku: 28.02.2005 r.

to 10.7 ± 0.45 m/s (mean \pm SE) ($p < 0.05$) a decrease was seen only in patients on target dose of 8 mg and there was a highly significant increase in LVEF from 33.7 ± 0.9 to $38.3 \pm 1.3\%$ ($p < 0.0001$). Analyses were also done in two subgroups defined according to baseline value of pulse wave velocity relative to median. Patients in the "high" PWV group (PWV higher than median, $n = 20$) were older (62.5 ± 1.1 vs. 50.3 ± 1.6 years) and had higher pulse pressure values (54.4 ± 3.6 vs. 39.6 ± 1.7 mm Hg) than patients with "low" baseline PWV ($n = 19$) although no difference in NYHA class existed between subgroups. A clear and statistically significant decrease in PWV from 13.48 ± 0.59 m/s to 12.22 ± 0.66 m/s ($p < 0.05$) was seen in the group with high baseline values while PWV did not change in the group with low baseline values. Those effects were independent of the changes in left ventricular ejection fraction which were similar in both analysed groups.

Conclusions: Six-month therapy with perindopril in patients with heart failure resulted in a significant decrease in pulse wave velocity in the aorta. The decrease in pulse wave velocity after treatment with perindopril was seen only in patients with high pulse wave velocity at baseline and was independent of changes in left ventricular ejection fraction. (Folia Cardiol. 2005; 12: 199–209)

heart failure, arterial compliance, ACE inhibitors

Wstęp

Inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) zaleca się od wielu lat jako leki pierwszego rzutu u pacjentów z objawową skurczową niewydolnością serca lub bezobjawowymi zaburzeniami czynności skurczowej serca. Wyniki dużych badań klinicznych wykazały korzyści z leczenia inhibitorami ACE w niewydolności serca pod względem poprawy klasy według NYHA i zwiększania przeżywalności [1, 2]. Korzystny wpływ na przeżywalność — zmniejszenie umieralności ze wszystkich przyczyn — zaobserwowano w zakresie od 16% w badaniu SOLVD, po 3,5 roku leczenia enalaprilem pacjentów z niewielką do umiarkowanej niewydolnością serca [3] do 40% po 6 miesiącach i 31% po jednym roku leczenia enalaprilem w badaniu CONSENSUS, w którym uczestniczyli chorzy z zaawansowaną niewydolnością serca [4]. W badaniach CIBIS II (bisoprolol), MERIT HF (bursztynian metoprololu) i COPERNICUS (karwedilol) wykazano dodatkową redukcję umieralności wynoszącą 30–35% wśród pacjentów z niewydolnością serca otrzymujących β -bloker w połączeniu z inhibitorem ACE [5].

W badaniu SOLVD leczenie inhibitorem ACE okazało się skuteczne w spowalnianiu zwiększenia promienia i masy lewej komory u pacjentów z niewydolnością serca — tak zwanym remodelingu lewej komory [6]. Postuluje się wiele mechanizmów korzystnego wpływu na przeżywalność i na remodeling, obserwowanego podczas leczenia inhibitorami

ACE. Nie wszystkie z nich całkowicie wyjaśniono ze względu na złożone interakcje pomiędzy układem renina-angiotensyna-aldosteron i innymi układami uczestniczącymi w regulacji hormonalnej pracy serca, tętnic pojemnościowych i oporowych, układu śródbrzońka, nerek i innych narządów. Układ renina-angiotensyna odgrywa rolę w remodelingu miokardium po zawale serca. W okolicach miejscowego tworzenia się tkanki włóknistej wzrasta miejscowe wytwarzanie angiotensyny II oraz liczba receptorów dla angiotensyny II typu AT₁ (*angiotensin II type 1 receptor*). Nasilenie aktywacji układu angiotensyny w fibroblastach prowadzi do zwiększonego wytwarzania kolagenu typu I [7] i promowania zmian włóknistych w sercu. Postulowane główne mechanizmy korzystnego działania inhibitorów ACE w remodelingu pozawałowym obejmują: niespecyficzną redukcję obciążenia przez rozszerzenie naczyń tętniczych i żylnych, ograniczenie wzrostu i włóknienia miocytów tworzących komorę, nasilenie fibrylizacji [8].

Za jeden z głównych mechanizmów działania inhibitorów ACE w niewydolności serca uważa się obniżanie oporu obwodowego poprzez wpływ na tętnice oporowe oraz mechanizmy neurohumoralne. Możliwy wpływ inhibitorów ACE na podatność dużych tętnic, określanych również jako tętnice pojemnościowe, i jego znaczenie kliniczne u pacjentów z niewydolnością serca pozostają kontrowersyjne.

Pewne proste modele krążenia podkreślają rolę efektu Windkessela i elastyczność aorty przy pra-

widłowej czynności serca. Zakłada się, że w prawidłowym krążeniu 85–90% pracy serca jest zużywane na zapewnienie przepływu w całym układzie tętniczym, a jedynie 15–10% zostaje wykorzystane na pulsacyjne rozszerzenie aorty i innych dużych tętnic [9]. Jednak w modelu zwierzęcym z zeszywniałą aortą straty energii na przepływ pulsacyjny są o wiele większe i sięgają nawet 50% [10]. Zatem utrata elastyczności tętnic powoduje większe obciążenie lewej komory i może przyspieszyć wystąpienie niewydolności serca. Przy stałej objętości krwi wyrzucanej przez lewą komorę do aorty i stałej średnicy aorty szybkość rozchodzenia się fali tętna wzrasta wraz ze zwiększeniem sztywności aorty. Pomiar szybkości rozchodzenia się fali tętna w drzewie tętniczym wykorzystuje się jako wskaźnik sztywności tętnic. Wykazano, że potencjalny wpływ zwiększonej sztywności tętnic mierzonej jako szybkość fali tętna stanowi niezależny czynnik prognostyczny umieralności z wszystkich przyczyn i z przyczyn związanych z układem krążenia wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [11]. Czynnikiem ten nie był jednak oceniany u chorych z niewydolnością serca.

Modyfikacja elastyczności dużych tętnic przewodzących następuje głównie poprzez zmiany zawartości i typu kolagenu i elastyny, tworzących ścianę naczyń i jest silnie związana ze starzeniem się [12], lecz także ze zmianami miażdżycowymi w błonie wewnętrznej i warstwach środkowych ścian tętnic [13, 14]. Gdy w 1996 r. Diet i wsp. odkryli obecność układu angiotensyny w płycie miażdżycowej [16], pojawiła się nowa koncepcja dotycząca potencjalnej roli tkankowego układu ACE [15] w remodelingu tętnic. Przez wiele lat miażdżycę uważano za proces nieodwracalnie postępujący. Jednak najnowsze odkrycia dotyczące terapii wykazały, że tempo progresji można zmodyfikować, a płytka miażdżycowa jest strukturą dynamiczną, która może być niestabilna, zapalna i skłonna do pęknięcia, albo też stabilna i ostatecznie ulegająca zwapnieniu. Te nowe informacje na temat mechanizmów i tempa progresji lub regresji ognisk miażdżycowych i leczenia procesów, które zwiększają zawartość kolagenu i wapnia oraz mogą powodować zmiany sztywności naczyń, sprawiają, że powstają pytania dotyczące możliwych mechanizmów korzystnych działań naczyniowych różnych leków o udowodnionej skuteczności u pacjentów z niewydolnością serca, takich jak inhibitory ACE.

Celem niniejszego badania było określenie wpływu 6-miesięcznej terapii inhibitorem ACE — perindoprilem — na szybkość fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*) w dużych naczyniach u pacjentów ze skurczową niewydolnością serca.

Materiał i metody

Pacjenci

Do badania zakwalifikowano 45 pacjentów, którzy spełniali następujące kryteria: wiek 40–70 lat (śr. 56,5 roku), stabilna niewydolność serca — klasa II lub III według NYHA z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) określoną metodą Simpsona mniejszą lub równą 40%, co najmniej 3 miesiące po zawale serca lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, 6 miesięcy po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*) lub angioplastyce, ciśnienie skurczowe 110–160 mm Hg, miarowa czynność serca, osoby aktualnie niepalące tytoniu. Do badania włączono tylko pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy stosowano stabilne leczenie farmakologiczne (diuretyki, digoksyna, β -bloker, lecz nie inhibitory ACE ani blokery receptora angiotensyny). Podczas badania niedozwolone było leczenie blokerami kanałów wapniowych, długodziałającymi nitratami, α -blokerami, karwedilem, inhibitorami MAO, diuretykami oszczędzającymi potas, z wyjątkiem małych dawek spironolaktonu, steroidami i insuliną. Główne kryteria wyłączenia były następujące: organiczna wada zastawkowa lub kardiomiopatia przerostowa, zapalenie osierdzia, cukrzyca typu 1 lub źle kontrolowana cukrzyca leczona doustnymi preparatami przeciwcukrzycowymi (glikemia na czczo > 10 mmol/l), niewydolność nerek (kreatynina we krwi ≥ 2 mg/dl), otyłość patologiczna (BMI ≥ 35 kg/m²), stężenie potasu w surowicy przekraczające 5 mmol/l, nieprzestrzeganie zasad leczenia, nietolerancja inhibitorów ACE, przewlekłe migotanie przedsionków.

Projekt badania

Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby w 5 ośrodkach. Po wizycie wstępnej pacjenci, którzy spełniali wszystkie kryteria włączenia, otrzymywali perindopril w dawce 2 mg i byli monitorowani w warunkach klinicznych przez 2 godziny. Jeżeli ta pierwsza dawka była dobrze tolerowana, chorzy otrzymywali perindopril w dawce 4 mg raz dziennie przez 2 tygodnie. Po 2 tygodniach podczas wizyty kontrolnej u pacjentów z klinicznie dobrą tolerancją i bez objawów hipotonii, pogorszenia czynności nerek lub hiperkaliemii dawkę perindoprilu zwiększano do 8 mg raz dziennie (2 mg 24 h \rightarrow 4 mg \times 2 tygodnie \rightarrow 8 mg). Wizyty kontrolne odbywały się co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, a wizyta końcowa 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Podczas każdej wizyty (z wyjątkiem wizyty po 2 miesiącach) przeprowadzano pełne badanie fizy-

kalne i analizy biochemiczne. Podczas wizyty wstępnej i końcowej wykonywano badanie echokardiograficzne i pomiar LVEF metodą Simpsona w projekcji 4-jamowej.

Pacjenci udzielili pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu, a protokół badania zatwierdziły miejscowe Komisje Etyczne wszystkich uczestniczących w badaniu ośrodków.

Pomiar szybkości fali tętna odzwierciedlający podatność aorty

Szybkość fali tętna mierzono za pomocą automatycznego urządzenia do pomiaru PWV (Complior®) — pomiaru dokonywano między tętnicą szyjną i udową. Podstawowa zasada pomiaru jest oparta na zjawisku rozprzestrzeniania się fali ciśnienia tętna, wytwarzanej przez wyrzut krwi z lewej komory serca wzdłuż aorty i drzewa tętniczego. Szybkość rozchodzenia się tętna zależy od właściwości elastycznych i geometrycznych ścian tętnic [24]. Obliczenia są oparte na różnicach w czasie przejścia między dwoma punktami drzewa tętniczego (tętnicą szyjną i udową) i obliczeniu odległości pomiędzy dwoma równocześnie rejestrowanymi miejscami według wzoru: $PWV [m/s] = \text{odległość [m]} / \text{czas przejścia [s]}$. Czas przejścia mierzy się jako opóźnienie między wystąpieniem fali w tętnicy szyjnej i udowej; określa się także odległość pomiędzy przetwornikiem szyjnym i udowym. Charakterystykę techniczną tego urządzenia przedstawiono w innych publikacjach. Complior® wcześniej skutecznie stosowano w prowadzonym na dużą skalę wieloośrodkowym badaniu interwencyjnym [17]. Wartości współczynnika powtarzalności dla obserwatora wynosiły co najmniej 0,9, a pomiędzy obserwatorami 0,89 [18]. Badacze wcześniej szkolono w zakresie używania urządzenia Complior®, a przed rozpoczęciem badania organizowano dodatkowe sesje szkoleniowe przypominające podstawowe zagadnienia.

Pomiary podczas wizyty wstępnej i po 6 miesiącach leczenia dokonywano w standardowych warunkach w godzinach porannych, bez stosowania leczenia w dniu wizyty. Wykonywano co najmniej 10 podstawowych pomiarów, z których obliczano wartość średnią.

Analiza statystyczna

Analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą oprogramowania Statistica 5.1. Różnice pomiędzy zmiennymi ciągłymi oceniono przy użyciu testu *t*-Studenta dla prób powiązanych. W celu oceny korelacji pomiędzy zmiennymi ciągłymi obliczono standardowy współczynnik korelacji Pearsona. Wartości wyrażono jako średnia \pm standardowy

błąd średniej (SEM). Różnice uznawano za statystycznie istotne, jeśli *p* było mniejsze od 0,05.

Wyniki

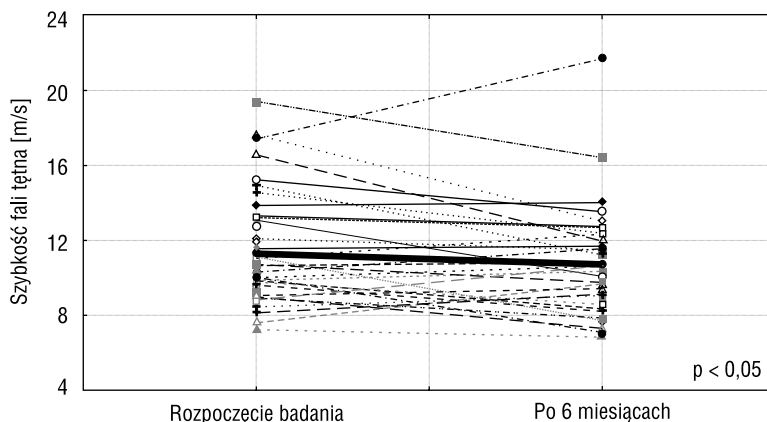
Badanie ukończyło 39 pacjentów, u których wykonano wszystkie badania zgodnie z protokołem. Sześcioro pacjentów nie ukończyło badania: 2 zmarło (1 nagły zgon prawdopodobnie z powodu migotania komór i 1 zgon w szpitalu z powodu kolejnego zawału serca), 2 wycofano z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych (u 1 pacjenta stwierdzono objawową hipotonię, a u 1 kaszel), 1 pacjent został wykluczony z badania z powodu istotnego odchylenia od protokołu, a 1 osoba wycofała zgodę przed zakończeniem badania. W analizach uwzględniono wszystkich 39 pacjentów, którzy ukończyli 6-miesięczną terapię. Wyjściową charakterystykę uczestników badania przedstawiono w tabeli 1.

Podczas wizyty końcowej wszyscy pacjenci otrzymywali maksymalną tolerowaną dawkę: 79% osób przyjmowało perindopril w dawce 8 mg, a 21% perindopril w dawce 4 mg raz dziennie. Po 6 miesiącach terapii perindopilem w całej grupie zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie szybkości fali tętna z $11,34 \pm 0,47$ m/s do $10,7 \pm 0,45$ m/s ($p < 0,05$). Wyniki u poszczególnych osób i wartości średnie przedstawiono na rycinie 1. Po 6 miesiącach leczenia w grupie pacjentów otrzymujących perindopril w dawce 8 mg wystąpiło statystycznie istotne zmniejszenie PWV z $11,52 \pm 0,58$ do $10,7 \pm 0,54$ m/s, a w grupie pacjentów przyjmujących

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Table 1. Baseline characteristics of the study group

	Średnia \pm SEM lub odsetek
Płeć męska	95%
Wiek (lata)	$56,5 \pm 1,39$
Klasa II wg NYHA	87%
Klasa III wg NYHA	13%
Choroba niedokrwienna serca (w tym zawał serca)	82% (64%)
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	$28,5 \pm 0,7$
Nadciśnienie tętnicze	39%
Rozpoznana hiperlipidemia	33%
Cukrzyca	15%
Osoby palące tytoń w przeszłości	64%
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	$130 \pm 2,3$
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	$83 \pm 1,9$



Rycina 1. Zmiany szybkości fali tętna pomiędzy wizytą wstępną i końcową. Czarną pogrubioną linią oznaczono wartości średnie dla całej grupy

Figure 1. Changes of pulse wave velocity between initial and closing visit. Black bold line — mean values for the whole group

nych dawkę 4 mg nie zaobserwowano zmiany: przed leczeniem $10,6 \pm 0,60$, po leczeniu $10,7 \pm 0,59$ m/s.

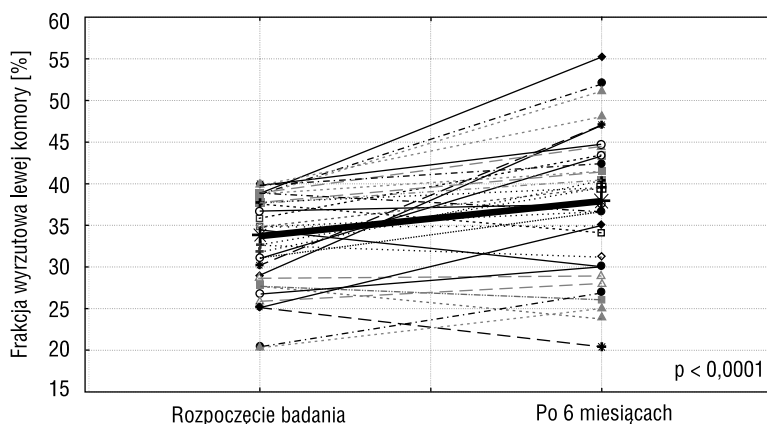
Po 6 miesiącach nie wystąpiły istotne zmiany średniej częstości akcji serca względem poziomu wyjściowego ($71,5 \pm 2,3$ vs. $70,1 \pm 1,7$ uderzeń/min), jak również ciśnienia tętniczego: skurczowego ($130 \pm 2,3$ vs. $129 \pm 2,7$ mm Hg) ani rozkurczowego ($83 \pm 1,9$ vs. $81 \pm 1,9$ mm Hg).

Wśród pacjentów leczonych perindoprilem zanotowano statystycznie istotny wzrost wartości LVEF z $33,7 \pm 0,9$ do $38,3 \pm 1,3\%$ ($p < 0,0001$) (ryc. 2). Nie zaobserwowano jednak korelacji między wzrostem LVEF a zmniejszeniem PWV. Wystąpiła także poprawa w zakresie klasy według NYHA.

Po 6 miesiącach leczenia do III klasy według NYHA zaliczono tylko 5% pacjentów, 82% do klasy II, a u 13% nastąpiła zmiana stopnia niewydolności serca według klasyfikacji NYHA na I klasę.

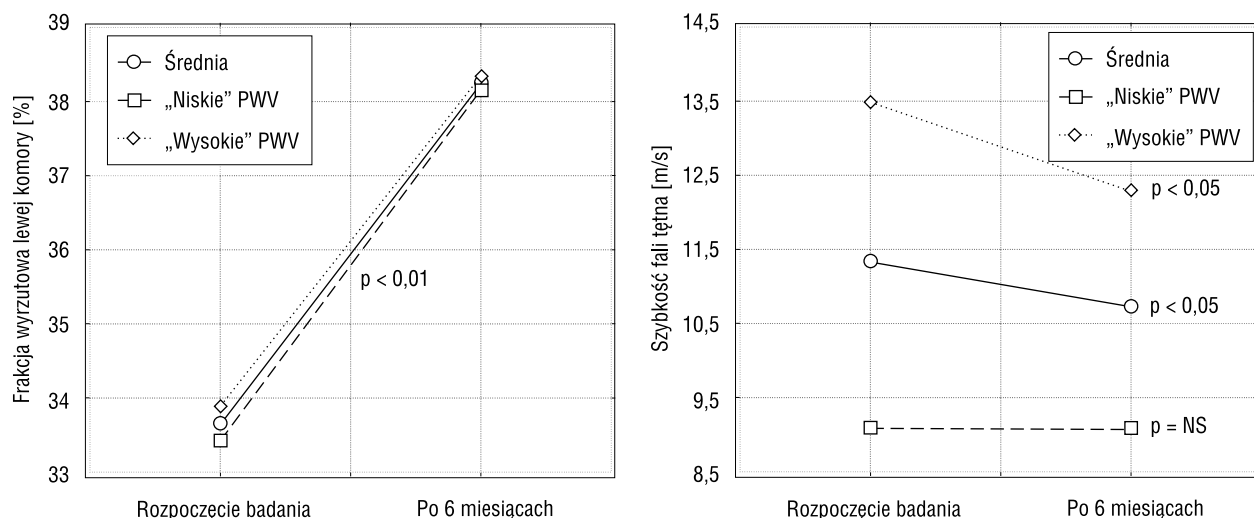
W celu określenia, czy zmiany PWV były spójne w całym spektrum wartości wyjściowych szybkości fali tętna, analizy przeprowadzono dla dwóch podgrup wyodrębnionych na podstawie mediany wartości: grupy z wysoką ($n = 20$) lub niską ($n = 19$) wartością wyjściową szybkości fali tętna.

W grupie z „wysokimi” wyjściowymi wartościami PWV zaobserwowano wyraźne i statystycznie istotne zmniejszenie PWV (z $13,48 \pm 0,59$ m/s do $12,22 \pm 0,66$ m/s), natomiast w grupie z „niskimi”



Rycina 2. Zmiany frakcji wyrzutowej lewej komory serca pomiędzy wizytą wstępną i końcową. Czarną pogrubioną linią oznaczono wartości średnie dla całej grupy

Figure. 2. Changes of left ventricular ejection fraction between initial and closing visit. Black bold line — mean values for the whole group



Rycina 3. Zmiany wartości frakcji wyrzutowej lewej komory serca oraz szybkości fali tętna pomiędzy wizytą wstępną i końcową, w podgrupach z „wysoką” i „niską” wartością wyjściową szybkość fali tętna, w porównaniu ze średnią zmianą wartości określoną dla całej grupy

Figure 3. Changes of left ventricular ejection fraction and pulse wave velocity between initial and closing visit in subgroups with „high” and „low” pulse wave velocity at baseline, compared to the mean change of value determined for the whole group

wyjściowymi wartościami PWV nie wystąpiła redukcja PWV (przed leczeniem $9,09 \pm 0,21$ m/s, po leczeniu $9,1 \pm 0,31$ m/s). Zmiany LVEF były podobne jak w grupie osób z „wysokimi” i „niskimi” wartościami wyjściowymi PWV (ryc. 3). Dane kliniczne dotyczące pacjentów z „wysoką” lub „niską” wartością wyjściową PWV przedstawiono w tabeli 2.

Dyskusja

Według jednej z definicji niewydolność serca jest stanem patofizjologicznym, w którym serce nie jest w stanie pompować krwi w tempie proporcjonalnym do wymagań tkanek metabolizujących [19]. Bardzo często pojemność minutową serca analizu-

Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w grupach podzielonych według mediany wartości szybkości fali tętna (PWV)

Table 2. Baseline characteristics of patients divided into subgroups according to median value of pulse wave velocity (PWV)

	„Niskie” wartości PWV (PWV < 10,72 m/s)	„Wysokie” wartości PWV (PWV \geq 10,72 m/s)	p
Płeć męska	95%	95%	NS
Wiek (lata)	$50,3 \pm 1,6$	$62,5 \pm 1,1$	0,00001
Klasa wg NYHA	$2,1 \pm 0,07$	$2,2 \pm 0,08$	NS
Frakcja wyrzutowa lewej komory (%)	$33,5 \pm 1,5$	$33,9 \pm 1,1$	NS
Częstość rytmu serca [1/min]	$69,5 \pm 3,1$	$73,4 \pm 3,3$	NS
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	$124 \pm 1,9$	$136 \pm 3,7$	0,01
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	$85 \pm 1,9$	$81 \pm 1,9$	NS
Ciśnienie tętna [mm Hg]	$39,6 \pm 1,68$	$54,4 \pm 3,6$	0,001
Etiologia niedokrwienna	79%	85%	NS
Rozpoznana hiperlipidemia	42%	25%	NS
Palenie tytoniu w wywiadzie	58%	70%	NS
Cukrzyca	5%	25%	NS

je się w sposób nadmiernie uproszczony za pomocą zmiennych, takich jak systemowy opór naczyniowy i średnie ciśnienie tętnicze, co odzwierciedla stan „stacjonarny”, a nie pulsacyjny charakter prawidłowego krążenia. Zesztywnienie aorty i innych dużych naczyń powoduje zwiększone obciążenie serca pracą związaną z przepływem pulsacyjnym. W niewydolności serca każde działanie, które pomaga oszczędzić energię uszkodzonego serca, może korzystnie wpływać na zachowanie jego czynności. Rola zmniejszenia obciążenia następczego przez zastosowanie inhibitorów ACE jest obecnie dobrze udokumentowana, przy czym podstawowym narządem docelowym są małe tętnice i tętniczki będące głównym elementem systemowego oporu naczyniowego. Często pomija się natomiast znaczenie dużych tętnic. Istnieje wiele problemów metodologicznych, które sprawiają, że analiza zmian w tej części łożyska naczyniowego jest trudna [20]. Obecnie spośród metod wykorzystywanych do oceny rozszerzalności aorty stosuje się takie techniki, jak USG, PWV lub NMR [21].

Autorzy niniejszego badania stosowali automatyczne urządzenie do pomiaru PWV (Complior®), wykorzystywane w wielu badaniach (m.in. w badaniu Rotterdam [14] i w Complior [17]) i uważane za stosunkowo proste i miarodajne.

Średnia wyjściowa wartość PWV (11,34 m/s) u badanych przez autorów niniejszej pracy pacjentów z niewydolnością serca nie odbiegała od wartości opisanych we wcześniejszym badaniu (Complior — 11,7 m/s), w którym uczestniczyli głównie chorzy z nadciśnieniem tętniczym, i była niższa niż przedstawiona przez Guariniego (13,4 m/s) [22]. W opisaney grupie chorych główną przyczyną etiologiczną niewydolności serca była choroba niedokrwienne serca (82%), a nadciśnienie tętnicze występowało u niemal 40% osób. Ten odsetek pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub chorobą wieńcową odzwierciedla główne przyczyny etiologiczne niewydolności serca w populacji europejskiej i amerykańskiej [23]. Nie dziwi fakt, że wyższe wartości PWV stwierdzono u osób starszych, co wiąże się ze znanym wpływem starzenia się na wzrost sztywności tętnic. Pomiar PWV wykonywano w standardowych warunkach, w godzinach porannych, przed spożywaniem posiłków i przyjmowaniem leków. Warto zauważyć, że nie odnotowano istotnej różnicy pod względem średnich wartości skurczowego ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca między pomiarami wykonywanymi przy rozpoczęciu badania i po 6 miesiącach. Są to dwa najważniejsze czynniki wpływające na zmiany PWV w analizach PWV [24, 25]. Zatem spadek wartości

PWV w grupie badanej przez autorów niniejszej pracy nie jest spowodowany istotnymi zmianami częstości akcji serca lub skurczowego ciśnienia tętniczego i większe jest prawdopodobieństwo, że odzwierciedla on zmiany strukturalne w aorcie związane ze stosowaniem perindoprilu. Szybkość fali tętna po 6 miesiącach w niniejszym badaniu zmniejszyła się do 0,64 m/s, a w badaniu Complior — 1,1 m/s. W opisanym w tej pracy badaniu wśród pacjentów z początkowo wyższymi wartościami PWV różnica ta wynosiła 1,26 m/s. Wydaje się, że wykrywalny wpływ na remodeling naczyń występuje jedynie u tych pacjentów, u których początkowa sztywność tętnic była duża.

Po 6 miesiącach leczenia zaobserwowano istotny i stały wzrost LVEF o około 5%, jednak nie wiązał się on bezpośrednio ze zmianami PWV. Ta rozbieżność pomiędzy wpływem na LVEF i szybkością tętna w aorcie jest szczególnie wyraźna w grupie pacjentów z niskimi wyjściowymi wartościami PWV, u których LVEF poprawiła się bez widocznego wpływu na PWV (ryc. 3).

Można dyskutować, w znacznej mierze upraszczając, że wzrost LVEF bez zmiany objętości serca i częstości akcji serca powoduje zwiększenie pojemności wyrzutowej lewej komory. Zmniejszenie znacznego zesztywnienia aorty, znajdujące odzwierciedlenie w szybkości tętna u pacjentów leczonych perindoprilem, może stanowić dodatkowy mechanizm odciążający uszkodzone serce.

Podatność tętnic uważa się obecnie za ważny parametr kliniczny [26, 27] w różnych chorobach, w tym w nadciśnieniu tętniczym [28], cukrzycy [29], miażdżycy i schyłkowej niewydolności nerek [30]. Zesztywnienie zmniejsza zdolność buforową aorty do przyjmowania objętości wyrzutowej serca. Spadek ten często nie jest w pełni równoważony przez powiększenie średnicy aorty i dużych tętnic. Fala ciśnienia w każdej części układu aorty składa się z fali bezpośredniej i fal odbitych. Wzrost sztywności prowadzi do skrócenia czasu, w jakim fala odbita powraca z rozwidlenia tętnic do aorty. Fala ciśnienia stanowi sumę fali bezpośredniej i fal odbitych. Proces ten można łatwiej rozpoznać w warunkach klinicznych przez wykrycie izolowanego podwyższenia skurczowego ciśnienia tętniczego i zwiększonego ciśnienia tętna. Te dwa wskaźniki kliniczne uważa się za niezależne czynniki ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych, takich jak udar mózgu, zawał serca i zgon.

Wpływ inhibitorów ACE na strukturę tętnic nie tylko w nadciśnieniu tętniczym, lecz także w niewydolności serca jest przedmiotem większego zainteresowania, odkąd stało się jasne, że nie da się

wyjaśnić korzystnego wpływu leków z tej grupy na przeżywalność jedynie za pomocą mechanicznej koncepcji remodelingu serca lub spadku obwodowego oporu naczyniowego.

Kaiser i wsp. [31] i Drexler i wsp. [32] zwracają uwagę na fakt, że za wzrost oporu naczyniowego obserwowany u osób z niewydolnością serca może być odpowiedzialny nie tylko skurcz naczyń powodowany przez katecholaminy, lecz także zaburzenia czynności śródbłonka. Ramsey i wsp. [33] wykazali, że u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową proksymalny wlew acetylocholino i zwiększony przepływ krwi zwiększają rozszerzalność tętnic mięśniowych u osób zdrowych, lecz nie u chorych z niewydolnością serca. Zaburzenia czynności śródbłonka są jednym z możliwych czynników powodujących tak zwany remodeling naczyń obwodowych obserwowany w przewlekłej niewydolności serca, który jest prawdopodobnie odpowiedzialny za zmniejszenie przepływu krwi przez mięśnie szkieletowe podczas wysiłku fizycznego i zwiększone obciążenie następcze serca u pacjentów z niewydolnością tego narządu [34]. U chorych z niewydolnością serca Lage i wsp. [35] także zaobserwowali zmniejszenie rozszerzalności elastycznej tętnicy szyjnej wspólnej. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że inhibitory ACE o dużym powinowactwie tkankowym i dużej aktywności odgrywają istotną rolę w poprawianiu przepływu spowodowanego rozszerzeniem tętnic mięśniowych [36]. Kwestia ta była także przedmiotem badania PERFECT, będącego częścią badania EUROPA, w którym uczestniczyli pacjenci z chorobą wieńcową [37]. Bada się wpływ przedłużonego leczenia perindoprilem na rozszerzenie tętnicy ramiennej, spowodowane przepływem. Do mechanizmów, które mogą przyczyniać się do remodelingu naczyń przez inhibitory ACE, należą: przywrócenie prawidłowej czynności śródbłonka przez stymulację uwalniania przez śródbłonek tlenu azotu i prostacykliny w mechanizmie, w którym uczestniczy bradykinina [38], redukcja wzrostu i proliferacji mięśni gładkich naczyń w odpowiedzi na indukację protoonkogenów c-fos, c-mys i c-jun przez angiotensynę II, a także poprawa endogennej czynności fibrynolitycznej [39].

Inhibitory ACE, bezpośrednio hamujące ACE w tkankach oraz za pośrednictwem bradykininy przez stymulację uwalniania tlenu azotu, od wielu lat stanowią przedmiot badań nad odwróceniem zmian naczyniowych u chorych z niewydolnością serca [40]. Wyniki uzyskane przez autorów niniej-

szej pracy potwierdzają wcześniejsze obserwacje Laurenta dotyczące pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, że także na poziomie dużych naczyń pojemnościowych (takich jak aorta) przedłużone leczenie perindoprilem może poprawić ich zmniejszoną elastyczność. Zmiany strukturalne w tętniczej części krążenia, zeszywnienie tętnic, zmniejszenie właściwości elastycznych aorty nasilają spadek przepływu w tętnicach pracujących mięśni i na poziomie mikrokrążenia. Możliwość spowolnienia lub odwrócenia tego procesu na każdym z poziomów układu tętniczego stanowi bardzo ważną kwestię w leczeniu niewydolności serca ukierunkowanym na cele pozasercowe.

Wyniki niniejszego badania sugerują, że podatność aorty i dużych naczyń pojemnościowych u pacjentów ze skurczową niewydolnością serca może być modyfikowana także za pomocą przedłużonego leczenia perindoprilem.

Ograniczeniami niniejszego badania jest stosunkowo niewielka liczba badanych pacjentów ze względu na bardzo restrykcyjne kryteria włączenia i wyłączenia oraz częste stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca w Polsce inhibitorów ACE jako leków pierwszego rzutu [41]. Z oczywistych względów etycznych w opisanym badaniu nie mogły uczestniczyć grupy osób przyjmujących placebo. Także analizę podgrup o wysokiej i niskiej wyjściowej szybkości fali tętna przeprowadzono *post hoc*.

Docelową dawką perindoprilu w niniejszym badaniu było 8 mg/d., czyli dwa razy więcej od aktualnie zalecanej dawki docelowej u pacjentów z niewydolnością serca. Była ona jednak dobrze tolerowana przez 71% pacjentów. Dawkę taką stosowano również w badaniu EUROPA u osób z chorobą wieńcową i także była ona na ogół dobrze tolerowana.

Można sądzić, że poprawę elastyczności dużych tętnic obserwowaną pośrednio na podstawie zmniejszenia szybkości fali tętna w niniejszym badaniu osiągnięto zarówno przez przywrócenie aktywności śródbłonka, zmianę struktury ścian tętnic, typu kolagenu i proporcji zawartości elastyny, jak i stabilizację zmian miażdżycowych w aorcie. Tę ostatnią możliwość należy wziąć pod uwagę w świetle wyników ostatnich badań z użyciem inhibitorów ACE: SECURE [42], HOPE [43], PROGRESS [44] i EUROPA [45, 46].

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że nie należy pomijać wpływu inhibitorów ACE na naczynia krwionośne także na poziomie dużych naczyń u pacjentów z niewydolnością serca.

Wnioski

1. Sześciomiesięczne leczenie perindoprilem u pacjentów z niewydolnością serca spowodowało istotny spadek szybkości fali tętna w aorcie.
2. Spadek szybkości fali tętna po leczeniu perindoprilem zaobserwowano tylko u pacjentów z dużą wyjściową szybkością fali tętna i nie zależał on od zmian frakcji wyrzutowej lewej komory serca.

Streszczenie

Wstęp: Inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny (ACE) są od wielu lat stosowane jako leki pierwszego rzutu u pacjentów z niewydolnością serca. Jednym z hemodynamicznych mechanizmów działania preparatów z tej klasy jest zmniejszenie wysokiego oporu w krążeniu systemowym, który pomaga odciążyć niewydolne serce. Jednak wpływ inhibitorów ACE na elastyczne naczynia wykazujące podatność, takie jak aorta, oraz jego znaczenie kliniczne pozostają kontrowersyjne. Istnieją nieliczne dane wiążące zmiany wydolności uszkodzonej lewej komory serca z możliwymi zmianami sztywności tętnic pojemnościowych u ludzi. Celem badania było określenie wpływu 6-miesięcznego leczenia perindoprilem na podatność aorty, określaną na podstawie szybkości fali tętna (PWV) w dużych tętnicach u pacjentów ze skurczową niewydolnością serca.

Materiał i metody: Do prowadzonego metodą otwartej próby wielośrodkowego badania włączono 45 osób (w średnim wieku 56,5 roku), których poddano 6-miesięcznej terapii perindoprilem. W chwili rozpoczęcia badania u wszystkich pacjentów występowała stabilna niewydolność serca (klasa II–III wg NYHA, frakcja wyrzutowa lewej komory: $LVEF \leq 40\%$) o etiologii głównie niedokrwiennej, bez zaburzeń rytmu serca. Przed włączeniem do badania żadnego pacjenta nie leczono w sposób stały inhibitorem ACE. Terapię perindoprilem rozpoczynano od dawki 4 mg/d., którą w ciągu 2 tygodni zwiększano do dawki docelowej 8 mg/d., o ile była ona dobrze tolerowana. Szybkość fali tętna i LVEF mierzono przy rozpoczęciu badania i po 6 miesiącach leczenia perindoprilem.

Wyniki: Sześciomiesięczne leczenie zgodne z protokołem ukończyło 39 pacjentów. Podczas wizyty końcowej 31 (79%) osób otrzymywało perindopril w dawce docelowej 8 mg, a 8 (21%) — w największej tolerowanej: 4 mg/d. Po 6 miesiącach leczenia perindoprilem w całej grupie zaobserwowano statystycznie istotny spadek szybkości fali tętna z $11,34 \pm 0,47$ m/s do $10,7 \pm 0,45$ m/s (średnia \pm SE) ($p < 0,05$), spadek obserwowano tylko w podgrupie otrzymującej dawkę docelową 8 mg, jak również bardzo istotny wzrost LVEF z $33,7 \pm 0,9$ do $38,3 \pm 1,3\%$ ($p < 0,0001$). Przeprowadzono także analizy w dwóch podgrupach wyodrębnionych na podstawie wartości wyjściowych PWV w odniesieniu do mediany. Pacjenci z wysokimi wartościami PWV (PWV większe niż mediana, $n = 20$) byli starsi ($62,5 \pm 1,1$ vs. $50,3 \pm 1,6$ roku) i występowały u nich wyższe wartości ciśnienia tętna ($54,4 \pm 3,6$ vs. $39,6 \pm 1,7$ mm Hg) niż u pacjentów z niskimi wyjściowymi wartościami PWV ($n = 19$), choć pomiędzy obiema podgrupami nie odnotowano różnicy w klasie niewydolności serca według NYHA. W grupie osób z wysokimi wartościami wyjściowymi wystąpił wyraźny i statystycznie istotny spadek PWV z $13,48 \pm 0,59$ m/s do $12,22 \pm 0,66$ m/s ($p < 0,05$), podczas gdy w grupie z niskimi wartościami wyjściowymi PWV nie uległa zmianie. Efekty te były niezależne od zmian we frakcji wyrzutowej lewej komory serca, która była zbliżona w obu analizowanych grupach.

Wnioski: Sześciomiesięczne leczenie perindoprilem u pacjentów z niewydolnością serca powodowało istotne zmniejszenie szybkości fali tętna w aorcie. Spadek ten zaobserwowano tylko u pacjentów z wysokimi wyjściowymi wartościami szybkości fali tętna i był on niezależny od zmian frakcji wyrzutowej lewej komory serca. (Folia Cardiol. 2005; 12: 199–209)

niewydolność serca, podatność aorty, inhibitory ACE

Piśmiennictwo

1. Remme W.J., Swedberg K. for the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. European Society of Cardiology: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1527–1560.
2. Hunt S.A., Baker D.W., Chin M.H. i wsp. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult; executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 2101–2113.
3. The SOLVD Investigators: Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular function and congestive heart failure. *N. Eng. J. Med.* 1991; 325: 293–302.
4. The Consensus Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N. Eng. J. Med.* 1987; 316: 1429–1435.
5. Bonet S., Agusti A., Arnau J.M. i wsp. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure. Benefits of vasodilating and non vasodilating agents according to patients characteristics: a meta-analysis of clinical trials. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 621–627.
6. Greenberg B., Quinones M.A., Koilpillai C. i wsp. Effects of long term therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation* 1995; 91: 2573–2581.
7. Sun Y., Zhang K.J., Zhang J. i wsp. Angiotensin II, transforming growth factor- β 1 and repair in the infarcted heart. *J. Moll. Cell. Cardiol.* 1998; 30: 1559–1569.
8. Opie L.H. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. Authors Publishing House. Wyd. 3. University of Cape Town Press. New York 1999: 107–130.
9. Smulyan H., Safar M.E. Systolic blood pressure revisited. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 1407–1413.
10. O'Rourke M.F. Steady and pulsatile energy losses in the systemic circulation under normal conditions and in simulated arterial disease. *Cardiovasc. Res.* 1967; 1: 1313–1326.
11. 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.
12. Boutouyrie P., Laurent S. Remodelage des grosses et petites artères dans l'hypertension artérielle. *Sang. Thrombose Vaisseaux* 2004; 16: 81–89.
13. London G.M., Safar M.E. Arterial wall remodelling and stiffness in hypertension: heterogeneous aspects. *Clin. Experim. Pharmacol. Physiol.* 1996; 23: S1–S5.
14. Popele N.M., Grobbee D.E., Bots M.L. i wsp. Association between arterial stiffness and atheromatosis. The Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32: 454–460.
15. Dzau V.J., Bernstein K., Celermajer D. i wsp. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: Manifestations in mechanistic and end-point data. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 1L–20L.
16. Diet F., Pratt R.E., Berry G.J. i wsp. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. *Circulation* 1996; 94: 2756–2767.
17. Asmar R., Topouchian J., Pannier B., Benetos A., Safar M. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior® study. *J. Hypertens.* 2001; 19: 813–818.
18. Asmar R., Benetos A., Toppouchian J. i wsp. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26: 485–490.
19. Colluci W.S., Braunwald E. Pathophysiology of heart failure in heart disease. Braunwald E. red. Wyd. 5. W.B. Saunders Co., 394.
20. Woodman R.J., Watts G.F. Measurement and application of arterial stiffness in clinical research: focus on new methodologies and diabetes mellitus. *Med. Sci. Mon.* 2003; 9: RA81–RA89.
21. Groeninck M., de Roos A., Mulder B.J.M., Sopaan J.A.E., van der Wall J.M. Changes in aortic distensibility and pulse wave velocity assessed with magnetic resonance imaging following beta blocker therapy in the Marfan syndrome. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 203–208.
22. Guarini P., Tedeschi C., Giordano G., Messina V., Cicatiello A.M., Strollo L. Effects of hypertension on intima-media thickness, left ventricular mass and aortic distensibility. *Int. Angiology* 1994; 13: 317–322.
23. Smith S.S. III, Trussel S., Mencer L.J. Prevent heart failure. *Curr Opin. Cardiol.* 2002; 17: 512–517.
24. Laurent S., Lacolley P., Girard X., Botouyrie P., Bezie Y., Safar M. Arterial stiffening: opposite effects of age- and hypertension-associated structural changes. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1996; 74: 842–849.
25. Lantelme P., Mestre Ch., Lievre M., Gressard A., Milon H. Heart rate. An important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension* 2002; 19: 1083–1087.
26. Glasser S.P., Arnett D.K., McVeigh G.E. i wsp. The importance of arterial compliance in cardiovascular drug therapy. *J. Clin. Pharmacol.* 1998; 38: 202–212.
27. O'Rourke M.F., Mancia G. Arterial stiffness. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1–4.

28. Smulyan H., Safar M.E. Systolic blood pressure revisited. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 1407–1413.
29. Taniwaki H., Kawagishi T., Emoto M. i wsp. Correlation between the intima-media thickness of the carotid artery and aortic pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes. *Vessel wall properties in type 2 diabetes. Diabetes Care* 1999; 22: 1851–1857.
30. Guerin A.P., Blacher J., Pannier B., Marchais S.J., Safar M.E., London G.M. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103: 987–992.
31. Kaiser L., Spickard R.C., Olivier N.B. Heart failure depress endothelium-dependent responses in canine femoral artery. *Am. J. Physiol.* 1989; 256: H962–H967.
32. Drexler H., Hayoz D., Munzel T. i wsp. Endothelial function in chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69: 1536–1601.
33. Ramsey M.W., Goodfellow J., Jones C.J.H., Luddington L.A., Lewis M.J., Henderson A.H. Endothelial control of arterial distensibility is impaired in chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92: 3212–3219.
34. Nakamura M. Peripheral vascular remodelling in chronic heart failure: clinical relevance and new conceptualization of its mechanisms. *J. Cardiac. Failure* 1999; 2: 127–137.
35. Lage S.G., Kopel L., Monachini M.C. i wsp. Carotid arterial compliance in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1994; 74: 691–695.
36. Mancini G.B., Henry G.C., Macaya C. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94: 258–263.
37. Bots M.L., Remme W.J., Luscher T.F., Grobbee D.E. PERindopril — Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial: the PERFECT study — substudy of EUROPA rationale and design. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2002; 16: 227–236.
38. Horning B., Kohler C., Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of ACE-inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95: 1115–1118.
39. Fox K.M., Remme W.J. ACE-inhibition and ischemic heart disease. Science Press, Londyn 2004.
40. Jeserich M., Pape L., Just H. i wsp. Effect of long term angiotensin-converting enzyme inhibition on vascular function in patients with chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 1079–1082.
41. Cleland J.G.F., Cohen-Solal A., Cosin Aguilar J. i wsp. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet* 2002; 360: 1631–1639.
42. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. The Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated With Ramipril and Vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919–925.
43. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
44. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure lowering regimen among 6 105 patients with prior stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
45. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double blind, placebo controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
46. Banerjee A., Talreja A., Sonnenblick E.H., LeJemtel T. Evolving rationale for angiotensin-converting enzyme inhibition in chronic heart failure. *Mount Sinai J. Med.* 2003; 70: 225–231.

