

# Ciśnienie krwi tętniczej a duża wysokość: fizjologia i znaczenie kliniczne

Grzegorz Bilo<sup>1,2</sup>, Sergio Caravita<sup>1,2</sup>, Camilla Torlasco<sup>1,2</sup>, Gianfranco Parati<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, Mediolan, Włochy

<sup>2</sup> Istituto Auxologico Italiano, IRCCS; Department of Cardiovascular, Neural and Metabolic Sciences, San Luca Hospital, Mediolan, Włochy

## SŁOWA KLUCZOWE

ciśnienie krwi, duża wysokość, hipoksja, nadciśnienie tętnicze

## STRESZCZENIE

Duża wysokość (DW) to środowisko fascynujące jako model umożliwiający obserwację wpływu hipoksji na ludzki organizm. To także środowisko ekstremalne i bezpośrednio wpływające na miliony ludzi podróżujących do wysoko położonych miejsc lub zamieszkujących je na stałe. W ostatnich dekadach obserwuje się wyraźny postęp wiedzy na temat fizjologicznych podstaw odpowiedzi na zmiany wysokości, a niedawno opublikowano badania dotyczące aspektów klinicznych przebywania w tych warunkach. Szczególnie poszerzyła się wiedza na temat zmian systemowego ciśnienia tętniczego krwi (BP) u osób narażonych na DW oraz działania leków przeciwnadciśnieniowych w tych warunkach. Poniższy artykuł stanowi przegląd głównych aspektów fizjologicznych i klinicznych związanych z kontrolą BP oraz z jego zmianami na DW, głównie podczas ostrej ekspozycji. Omówiono dane naukowe dotyczące zmian spoczynkowego oraz wysiłkowego BP, a ponadto ich mechanizmy oraz potencjalne znaczenie kliniczne.

## SKRÓTY I AKRONIMY

**AMS** (*acute mountain sickness*) – ostra choroba wysokościowa

**BP** (*blood pressure*) – ciśnienie tętnicze krwi

**DW** – duża wysokość

**RAAS** (*renin-angiotensin-aldosterone system*) – układ renina-angiotensyna-aldosteron

**HIGHCARE-ANDES** – HIGH altitude Cardiovascular REsearch in the ANDES

**HIGHCARE-HIMALAYA** – HIGH altitude Cardiovascular REsearch-HIMALAYA

## Wprowadzenie

Duża wysokość (DW) to ekstremalne środowisko, które stanowi wyzwanie dla ludzkiego organizmu. Niska temperatura, niska wilgotność powietrza oraz silne promieniowanie ultrafioletowe mogą utrudniać adaptację do tych warunków. Głównym czynnikiem związanym z fizjologiczną odpowiedzią na DW jest niskie ciśnienie atmosferyczne oraz związane z nim proporcjonalne obniżenie ciśnienia parcjalnego tlenu we wdychanym powietrzu (hipoksja hipobaryczna; **RYCINA 1**).<sup>1,2</sup> Dochodzi do niej, nawet jeśli proporcjonalny skład powietrza pozostaje taki sam jak na poziomie morza, gdzie zawartość tlenu wynosi 21%. Hipoksemia i hipoksja tkankowa aktywują liczne mechanizmy regulacyjne, które

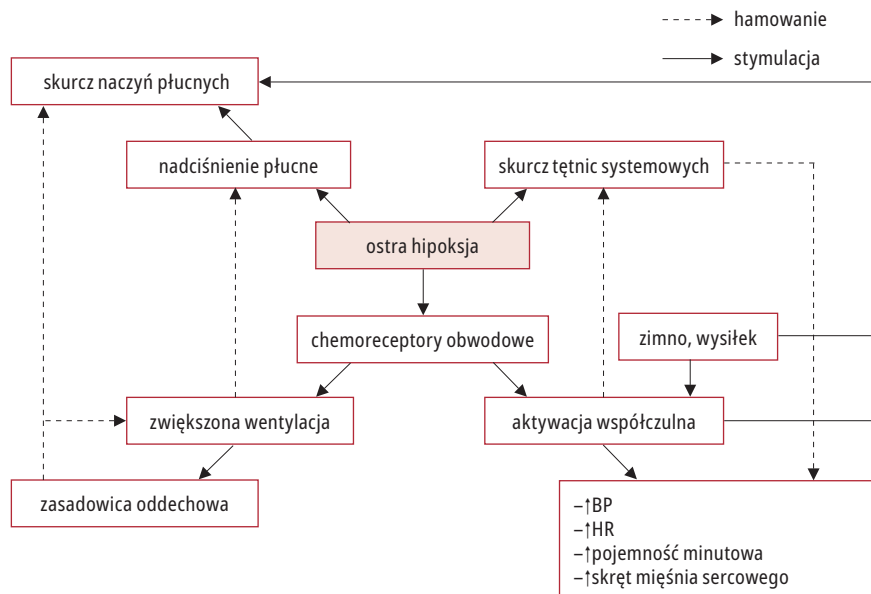
wspomagają adaptację. Zdarza się, że przechodzą w stany patologiczne, takie jak ostra choroba wysokościowa (AMS) lub przewlekła choroba wysokościowa (choroba Monge).

Nadciśnienie płucne jest jedną z najważniejszych cech charakteryzujących zarówno AMS, jak i przewlekłą chorobę wysokościową, a zarazem jest głównym czynnikiem patofizjologicznym w jednej z najcięższych postaci AMS, czyli wysokościowym obrzęku płuc. Z tego powodu przez lata krążenie płucne na DW – zarówno jako problem patofizjologiczny, jak i kliniczny – było przedmiotem szczegółowych badań.<sup>1</sup> Z podobnym zainteresowaniem badaczy nie spotkały się jednak reakcje krążenia obwodowego, a w szczególności systemowego ciśnienia

Adres do korespondencji:  
prof. Grzegorz Bilo, MD, PhD,  
University of Milano-Bicocca,  
Department of Medicine and  
Surgery, Istituto Auxologico  
Italiano, IRCCS; Department  
of Cardiovascular, Neural  
and Metabolic Sciences,  
San Luca Hospital,  
Piazzale Brescia 20, 20 149 Milan,  
Italy, tel.: +39 02 619 112 903,  
e-mail: g.bilo@auxologico.it  
© Autorzy, 2019

**RYCINA 1.** Podsumowanie głównych fizjologicznych odpowiedzi na hipoksję. Podaż tlenu zapewnia zwiększenie: wentylacji płucnej, pojemności minutowej serca (dzięki zwiększonej częstotliwości rytmu, zmianie napięcia naczyń) oraz stężenia hemoglobiny. Zmodyfikowano na podstawie Parati i wsp.<sup>2</sup> oraz Bärtsch i wsp.<sup>1</sup>

Skróty: BP – ciśnienie tętnicze krwi, HR – częstość akcji serca



tętniczej krwi (BP). W przeciwieństwie do nadciśnienia płucnego zmian BP nie powiązano jeszcze tak wyraźnie z patologicznymi reakcjami na DW. Z punktu widzenia epidemiologii istotne mogą się okazać nawet niewielkie zmiany BP wywołane przebywaniem na DW. Wiemy wszak, że w populacji ogólnej wzrost BP o każdy mm Hg ma duże znaczenie prognostyczne, a na wpływ DW narażona jest w naszych czasach coraz większa liczba osób. Znaczny ich odsetek ma choroby sercowo-naczyniowe lub jest obciążony czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, np. nadciśnieniem tętniczym.<sup>3,4</sup> Z jednej strony krótka ekspozycja na DW stała się powszechna w następstwie rozwoju masowej turystyki górskiej oraz przemysłu wysokościowego (np. przemysł wydobywczy w górach). Z drugiej zaś miliony ludzi żyją stale na DW, głównie na terenie Azji, Ameryki Południowej i Etiopii. W przeszłości populacje te charakteryzowały się zdrowym – z punktu widzenia prewencji chorób sercowo-naczyniowych – stylem życia. Zmiany ekonomiczne, do których doszło w ostatnich dekadach, ułatwiły jednak dostęp do niskiej jakości pożywienia oraz sprzyjały ograniczeniu aktywności fizycznej w życiu codziennym, czemu nie towarzyszyła adekwatna edukacja zdrowotna. W efekcie populacje te borykają się obecnie z epidemią otyłości oraz rosnącym zagrożeniem czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (w tym nadciśnienia tętniczego) na bezprecedensową skalę.

Poza względami epidemiologicznymi badania nad odpowiedzią układu krążenia na hipoksję u osób zdrowych mogą stanowić użyteczny model służący do oceny związanych z tym stanem złożonych procesów, które powszechnie obserwuje się w chorobach układów oddechowego i sercowo-naczyniowego. Przewagą takiego modelu jest możliwość oceny odpowiedzi na hipoksję bez interferencji związanych z innymi

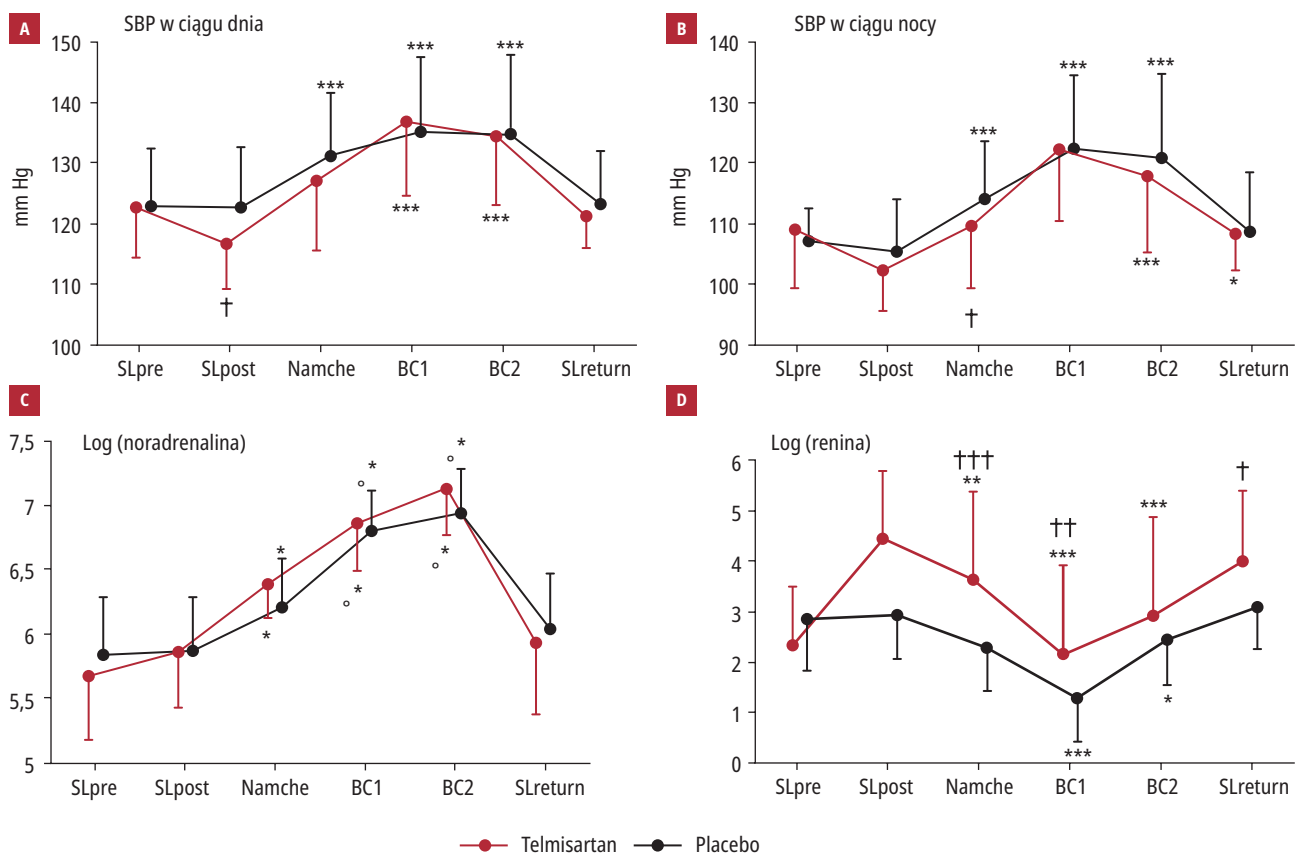
istotnymi czynnikami zakłócającymi (takimi jak np. otyłość, bezdech senny i niewydolność serca), które się powszechnie obserwuje u pacjentów z hipoksją, a które same w sobie mogą wpływać na wysokość systemowego BP.

Niniejszy artykuł przybliży najważniejsze fizjologiczne i kliniczne aspekty związane z kontrolą systemowego BP oraz jego zmianami na DW, koncentrując się w głównej mierze na skutkach ostrej ekspozycji. Szczególnie uważnie omówiono w nim badania, które dokumentują zmiany spoczynkowego i wysiłkowego BP, a ponadto leżące u ich podstaw mechanizmy oraz możliwe znaczenie kliniczne.

### Ciężenie tętnicze i jego regulacja na dużej wysokości

Wpływ hipoksji na BP u zwierząt i ludzi oceniano w licznych badaniach laboratoryjnych. Klasykne badania fizjologiczne wykazały, że średnie BP zmienia się w niewielkim stopniu podczas ostrej hipoksji (hipoksja symulowała DW) pomimo znamiennych systemowych zmian hemodynamicznych. Z jednej strony, podwyższona pod wpływem aktywacji współczulnej częstość rytmu serca zwiększa pojemność minutową serca bez przyrostu objętości wyrzutowej. Z drugiej, wtórne do hipoksji poszerzenie naczyń zmniejsza opór naczyniowy, przekładając się na neutralny efekt w zakresie BP.<sup>5</sup>

Choć badania laboratoryjne dostarczają bardzo szczegółowych informacji na temat fizjologicznych zmian w zakresie BP oraz jego mechanizmów regulacyjnych, informacji tych nie można odnieść do rzeczywistej ekspozycji człowieka na DW. Wynika to z następujących czynników: 1) czas trwania symulowanej ekspozycji jest najczęściej krótki (zwykle znacznie krótszy niż 24 h), w związku z czym badania nie uwzględniają zmian w mechanizmach regulacyjnych zachodzących w dłuższym okresie; 2) w badaniach



**RYCINA 2.** Zmiany skurczowego BP (SBP) w czasie dnia (A) i nocy (B) u zdrowych uczestników badania HIGHCARE-HIMALAYA przydzielonych losowo do grupy placebo (czarne linie) lub telmisartanu w dawce 80 mg dziennie (czerwona linia). Dolny panel przedstawia równoległe zmiany poziomu noradrenaliny (C) i reniny (D). Dane uzyskane na poziomie morza przed leczeniem (SLpre), na poziomie morza po leczeniu (SLpost), na wysokości 3400 m n.p.m. (Namche), w obozie bazowym Mount Everest (5400 m n.p.m.), podczas pierwszych 3 dni (BC1) i po 11–12 dniach (BC2) oraz natychmiast po powrocie na poziom morza (SLreturn). Symbole oznaczają istotność różnic pomiędzy grupami (krzyżyki) oraz różnic pomiędzy wysokościami z SLpost jako wartością porównawczą (kółka i gwiazdki). Zmodyfikowano na podstawie Parati i wsp.<sup>9</sup>

laboratoryjnych zwykle nie bierze się pod uwagę wielu innych czynników, istotnych w ekstremalnym środowisku DW. Zaliczyć do nich należy: zimno, wysiłek fizyczny, stres emocjonalny oraz zmiany w podaży pokarmów i wody. W związku z koniecznością odniesienia się do tych ograniczeń w ocenie wpływu DW na BP przeprowadzono badania terenowe.

Badania dotyczące konwencjonalnie mierzonego BP wskazywały na możliwy efekt presyjny ekspozycji na DW, chociaż dane nie zawsze były spójne.<sup>1,5,6</sup> W warunkach klinicznych jednorazowe pomiary dokonywane w spoczynku dają jednak bardzo ograniczone informacje na temat wysokości BP u danej osoby, ponieważ są one ograniczone do pojedynczego momentu w ciągu dnia, a ponadto są obarczone ryzykiem błędu, zarówno przypadkowego, jak i systematycznego, choćby efektu białego fartucha. Konwencjonalne pomiary nie są zatem odpowiednie do precyzyjnego badania wpływu czynników środowiskowych (takich jak ciśnienie atmosferyczne, temperatura powietrza) na wartości BP. Bardziej powtarzalną i kompleksową ocenę BP zapewnia 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie BP. Zaletą tej metody jest możliwość oceny BP w warunkach życia codziennego, zarówno

w trakcie podejmowania wyzwań za dnia, jak i podczas snu w nocy.

Z powyższych względów kilka grup badawczych wykorzystało tę technikę do oceny zmian BP na DW. Wolfel i wsp.<sup>7</sup> oraz Veglio i wsp.<sup>8</sup> przedstawili wstępne wyniki świadczące o wzroście BP podczas ekspozycji na DW. Po publikacji tych badań nasz zespół przeprowadził badanie w Nepalu (HIGHCARE [HIGH altitude Cardiovascular Research]-HIMALAYA), włączając do niego 47 zdrowych ochotników. Wartości ich BP oceniane były na poziomie morza, po krótkiej (2–3 dni) ekspozycji na wysokość 3400 m n.p.m., a następnie natychmiast po osiągnięciu 5400 m n.p.m. (obóz bazowy Mount Everest) oraz po 12 dniach pobytu na tej wysokości. Wyraźny wzrost 24-godzinnego, dziennego oraz nocnego BP zaobserwowano już na wysokości 3400 m n.p.m., a po dotarciu na 5400 m n.p.m. jego wartość nadal rosła. Wartości BP pozostawały stabilnie podwyższone także po przedłużonym pobycie na DW (RYCINA 2).<sup>9</sup> Wzrost BP w związku z wysokością wydaje się zatem ciągły i proporcjonalny do osiągniętej wysokości. Co ciekawe, w opublikowanym później badaniu na zdrowych ochotnikach obserwowaliśmy umiarkowany, lecz klinicznie istotny wzrost

24-godzinne BP już przy ekspozycji na umiarkowaną wysokość 2000 m n.p.m. (dane nieopublikowane). Ponadto nasz zespół odnotował również wzrost 24-godzinne BP u chorych na nadciśnienie tętnicze po ostrej ekspozycji na wysokość 3200 m n.p.m. (zob. poniżej).<sup>10</sup>

Bardziej szczegółowa analiza danych z badania HIGHCARE-HIMALAYA wykazała, że na bardzo dużej wysokości (5400 m n.p.m.) wzrost BP był szczególnie wyraźny w nocy, co się wiązało ze zmniejszeniem nocnego spadku BP. W tym samym badaniu zjawiska tego nie obserwowano ani podczas ostrej ekspozycji na wysokość 3400 m n.p.m., ani u osób eksponowanych na wysokość 2000 m n.p.m.<sup>9</sup>

Fizjologiczne mechanizmy kontroli BP są złożone, a to, w jaki sposób się przyczyniają do jego wzrostu w odpowiedzi na DW, stało się przedmiotem kilku badań naukowych. Z punktu widzenia hemodynamiki wydaje się, że kluczowe znaczenie ma zwiększony opór obwodowy. Wykazano, że podczas ekspozycji na hipoksję hipobaryczną pobudzenie chemoreceptorów prowadzi do stałej aktywacji współczulnej. Przemawia za tym obserwowane zwiększenie stężenia noradrenaliny, lecz nie adrenaliny w osoczu. Ponadto w badaniu z zastosowaniem mikroneurografii wykazano wzmożoną w takich warunkach aktywność włókien współczulnych nerwu strzałkowego,<sup>9,11</sup> podczas gdy po pierwszych godzinach ekspozycji bezpośredni efekt wazodylatacyjny hipoksji zdaje się tracić na znaczeniu. Rolę aktywacji odruchów z chemoreceptorów potwierdzono dzięki odkryciu, że zwiększenie stopnia utlenowania krwi tętniczej krwi wywołane wolnym, głębokim oddychaniem wiąże się z natychmiastowym obniżeniem BP.<sup>12</sup> Z drugiej strony, aktywacji odruchów z baroreceptorów towarzyszy zmiana odruchów z baroreceptorów tętniczych. W różnych badaniach wykazywano przestrojenie odruchu z baroreceptorów tętniczych do wyższych wartości BP oraz mniejszą ich czułość.<sup>11,13</sup> Pomimo utrzymującego się zwiększenia częstości rytmu serca, pojemność minutowa serca pozostaje jednak niemal niezmienną. Efekt ten jest konsekwencją prawidłowego zwiększenia diurezy w pierwszych dniach po ekspozycji na DW, zmniejszenia objętości osocza i wynikającej stąd redukcji objętości wyrzutowej. Globalna kurczliwość lewej komory pozostaje niezmienną, chociaż wykazano zmiany w mechanice skurczu mięśnia sercowego (szczególnie w zakresie skrótu lewej komory), prawdopodobnie w następstwie zaburzenia skurczu jego warstw podwiersiowych.<sup>14,15</sup>

Co interesujące, wydaje się, że we wzroście BP na DW nie uczestniczy układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS), którego aktywność na bardzo dużej wysokości (ponad 3400 m n.p.m.) ulega zahamowaniu.<sup>9</sup> Mechanizmy leżące u podstaw tej adaptacji są niejasne. Mogą się do niej przyczyniać aktywacja

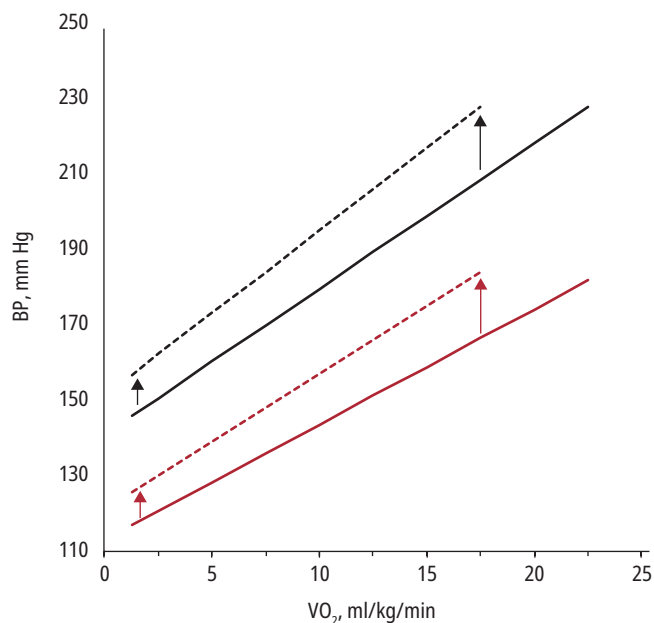
baroreceptorów nerki wtórna do wzrostu BP lub bezpośrednie działanie hamujące hipoksji na wydzielanie reniny.<sup>16</sup> Za regulację BP na DW mogą potencjalnie odpowiadać również inne mechanizmy, w tym zwiększenie sztywności aorty (prawdopodobnie za pośrednictwem układu współczulnego), zaburzenie czynności śródbłonna oraz zwiększenie lepkości krwi wywołane zagęszczeniem krwi.<sup>17-20</sup> Do ostatniego z wymienionych zjawisk dochodzi stosunkowo wcześnie po ekspozycji. Wynika ono ze wspomnianej wcześniej utraty objętości osocza i nasila się z czasem z powodu aktywacji erytropoezy w odpowiedzi na hipoksję. Ponadto bardzo wysoki hematokryt obserwowany przy przewlekłej ekspozycji na DW u mieszkańców gór wydaje się mieć związek z wyższym BP.<sup>21</sup>

Dane dotyczące zmian BP przy dłuższej ekspozycji na DW są ograniczone. Badanie przeprowadzone na młodych rekrutach wojskowych wykazało, że podwyższone BP może się utrzymywać nawet po 12-miesięcznym pobyciu na DW.<sup>22</sup> Badania przeprowadzone wśród mieszkańców gór przyniosły niespójne wyniki, choć opublikowana niedawno metaanaliza sugeruje możliwy liniowy związek pomiędzy wysokością nad poziomem morza a BP.<sup>23</sup> Niestety trudno ze sobą porównać dane epidemiologiczne zebrane na różnych wysokościach. Trzeba bowiem uwzględnić istotne czynniki zakłócające: różnice w stylu życia pomiędzy ocenianymi krajami oraz pomiędzy obszarami miejskimi i wiejskimi, odmienności klimatyczne, adaptację genetyczną oraz mechanizmy epigenetyczne.<sup>24</sup>

Na szczególną uwagę zasługuje nocne BP. Wciąż nie jest jasne, dlaczego wzrost BP może być wyraźniejszy w godzinach nocnych. Wsunięto kilka hipotez tłumaczących to zjawisko. Po pierwsze, utlenowanie krwi tętniczej podczas snu na DW zmniejsza się w porównaniu z wartościami dziennymi. Może to prowadzić do wzmożonej stymulacji chemoreceptorów, a tym samym do utrzymania nieprawidłowo zwiększonej aktywacji współczulnej także w czasie snu. Po drugie, sen na DW zwykle charakteryzuje się występowaniem bezdechów centralnych, często przyjmujących wzorzec oddechu periodycznego. Chociaż w przeciwieństwie do obturacyjnych bezdechów sennych związek bezdechów centralnych z podwyższonym BP nie został udokumentowany, nie można go wykluczyć.<sup>25</sup> W końcu na wysokość nocnego BP dodatkowo wpływać mogą zaburzenia z powodu AMS jakości snu, suchość wdychanego powietrza czy też stres psychiczny.

### **Zmiany ciśnienia tętniczego krwi podczas wysiłku fizycznego na dużej wysokości**

Przebywanie na DW często wiąże się ze zwiększonym wysiłkiem fizycznym (wspinaczka górską, praca). Podczas wysiłku na wysokości wynikający z niego stres nakłada się na stres



**RYCINA 3.** Schematyczne przedstawienie zmian skurczowego ciśnienia tętniczego (BP) podczas wysiłku na dużej wysokości. Wraz z rosnącym obciążeniem pracą i zużyciem tlenu ( $VO_2$ , oś X) na wysokości krzywa wzrostu BP staje się bardziej stroma (krzywa przerywana) niż na poziomie morza (linia ciągła). Szczytowe BP przy wysiłku jest podobne w obu warunkach, ponieważ szczytowe  $VO_2$  jest niższe na wysokości. Wśród osób leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego (czerwone linie) wzorzec odpowiedzi jest podobny, lecz BP jest przesunięte w stronę niższych wartości. Zmodyfikowano na podstawie Caravita i wsp.<sup>27</sup>

spowodowany zmniejszoną dostępnością tlenu w tym środowisku. Typowe dla sercowo-naczyniowej adaptacji do wysiłku podczas ostrej ekspozycji na DW jest zwiększenie częstotliwości rytmu serca i BP. W konsekwencji wywołanej hipoksją na DW aktywacji współczulnej, w porównaniu z warunkami na poziomie morza, dla danego poziomu wysiłku zmieniają się także ekwiwalenty wentylacyjne dla tlenu.<sup>26</sup> Na DW zmniejsza się jednocześnie wydolność wysiłkowa wskutek niskiego ciśnienia parcjalnego tlenu we wdychanym powietrzu, ograniczającego podaż tlenu do mięśni wprost proporcjonalnie do wysokości, na której się podejmuje wysiłek.<sup>26</sup> To może tłumaczyć, dlaczego bezwzględne wartości BP uzyskiwane przy maksymalnym wysiłku na DW mogą nie różnić się istotnie w porównaniu z wysiłkiem wykonywanym na poziomie morza. Należy jednak zachować ostrożność przy interpretowaniu tych spostrzeżeń, uwzględniając obserwowane na DW zmniejszenie maksymalnego zużycia tlenu.<sup>27</sup>

Wyższe BP oraz większa częstość rytmu serca, w połączeniu ze zmniejszeniem stosunku żywotności podśierdziejowej (wskaźnik charakteryzujący falę ciśnienia aortalnego, odzwierciedlający rozkurczową perfuzję wieńcową oraz skurczowe zapotrzebowanie energetyczne w krążeniu wieńcowym)<sup>28</sup> przy danym poziomie wysiłku w hipoksji mogą się przyczyniać do nierównowagi pomiędzy podażą tlenu a zapotrzebowaniem mięśnia sercowego u niezaaklimatyzowanych

osób podejmujących wysiłek fizyczny.<sup>29</sup> Mechanizm ten przedstawiono jako wyjaśnienie sporadycznych przypadków niedokrwienia mięśnia sercowego w tych specyficznych warunkach.<sup>30-32</sup> Ponadto powrót BP do wartości wyjściowych po wysiłku może zachodzić wolniej niż na poziomie morza, nawet po submaksymalnym wysiłku.<sup>33</sup>

Chorzy na nadciśnienie tętnicze są najprawdopodobniej bardziej narażeni na wystąpienie wysokiego BP przy wysiłku niż osoby z prawidłowym BP.<sup>27,34-36</sup> Odpowiedź ciśnienia tętniczego na wysiłek fizyczny wykonywany na DW, nawet po uwzględnieniu różnic w zapotrzebowaniu tlenowym podczas jego wykonywania, jest u osób z nadciśnieniem tętniczym większa, bardziej stroma niż u osób bez nadciśnienia tętniczego wykonujących podobny wysiłek na DW.<sup>27</sup> Oznacza to, że jeżeli kontrola BP nie jest wystarczająca na poziomie morza, to w trakcie wysiłku na DW będzie ona jeszcze gorsza (RYCINA 3).

Bardzo nieliczne badania dotyczyły wpływu leczenia farmakologicznego na BP podczas wysiłku na DW.<sup>29</sup> Należy tu wziąć pod uwagę, że niektóre leki (szczególnie nieselektywne  $\beta$ -blokery) mogą mieć niekorzystny wpływ na fizjologię wysiłku na DW, pogarszając kontrolę wentylacji oraz upośledzając dyfuzję przez barierę pęcherzykowo-włośniczkową.<sup>37</sup> Dowiedziono jednak, że skojarzone leczenie telmisartanem i nifedypiną GITS charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i skuteczności oraz prowadzi do zmniejszenia zmian BP w odpowiedzi na wysiłek oraz zwiększa podaż tlenu do mięśni.<sup>33,36,38</sup> Acetazolamid, często stosowany w ramach prewencji choroby wysokościowej, może obniżyć BP zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku. Może to wynikać z jego właściwości diuretycznych lub z poprawy stopnia utlenowania krwi tętniczej na wysokości.<sup>38-40</sup> Może on jednak, szczególnie w większych dawkach, sprzyjać rozwojowi kwasicy metabolicznej, a przez to niekorzystnie wpływać na wydolność wysiłkową.

### Znaczenie kliniczne

W ocenie znaczenia klinicznego wpływu ekspozycji na DW na wysokość BP należy uwzględnić kilka czynników.<sup>1</sup> Po pierwsze, z roku na rok rośnie liczba osób przebywających na DW, co ma związek z poszerzającą się ofertą turystyczno-rekreacyjną. Przykładowo, szacuje się, że co roku wyjeżdża w Alpy około 120 milionów osób, a ich pobyt w górach wiąże się ze znacznym wysiłkiem fizycznym podczas uprawiania sportu oraz aktywności na świeżym powietrzu. Po drugie, podróż na tereny położone na DW planuje wiele osób w zaawansowanym wieku lub dotkniętych chorobami. Z tą grupą wiąże się kilka pytań: (1) czy skutki ekspozycji na wysokość są w niej takie same jak u młodych osób; (2) czy dodatkowe obciążenie układu sercowo-naczyniowego wynikające z aklimatyzacji może

być dla nich szkodliwe, a wreszcie (3) czy u chorych otrzymujących leki przeciwnadciśnieniowe powinno się to leczenie modyfikować, aby zapobiec nadmiernemu wzrostowi BP, a jeżeli tak, to w jaki sposób.<sup>2</sup>

Powszechnie się przyjmuje, że BP rośnie wraz z wiekiem w efekcie łącznego wpływu zmian miażdżycowych, usztywnienia dużych tętnic, zaburzenia czynności nerek oraz dysfunkcji odruchu z baroreceptorów tętnicznych. W konsekwencji tych procesów osoby starsze charakteryzują się wyższymi wartościami skurczowego BP w porównaniu z osobami młodszymi.<sup>41,42</sup> W badaniach porównujących wpływ ekspozycji na wysokość u osób starszych dochodzono nie raz do sprzecznych wniosków, poza tym większość dotyczyła umiarkowanej, a nie dużej wysokości. Levine i wsp.<sup>32</sup> wykazali, że osoby starsze (średni wiek: 68 lat) aklimatyzowały się prawidłowo oraz w pełni po 5 dniach pobytu na wysokości 2500 m n.p.m. W prowadzonym przez ten zespół badaniu ostra hipoksja powodowała spadek BP, a wartości BP wracały do wyjściowych w czasie 5-dniowego pobytu na DW. W tym samym czasie obserwowano niewielkie zwiększenie częstotliwości rytmu serca. Podobny wzorzec obserwowano również podczas wysiłku fizycznego w obu warunkach. W innym badaniu, przeprowadzonym przez Roacha i wsp.,<sup>43</sup> którzy obserwowali 97 osób w podeszłym wieku (średni wiek: 70 lat) podczas wielodniowej ekspozycji na wysokość 2500 m n.p.m., BP wzrastało w 1. dniu pobytu i spadało w kolejnych. Wartości były znacznie wyższe u osób chorujących

na nadciśnienie tętnicze. W końcu Veglio i wsp.<sup>8</sup> odnotowali w swoim badaniu jednakową odpowiedź BP na ekspozycję na umiarkowaną wysokość (2950 m n.p.m.) u starszych i młodszych dorosłych (średni wiek odpowiednio 65,2 lata [od 60 do 83 lat] oraz 40,2 lata [od 32 do 45 lat]), zarówno w ciągu dnia, jak i w nocy; badana populacja okazała się jednak zbyt mała, by umożliwić wiarygodne porównanie grup.

Kwestię osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, które chcą podróżować do miejsc położonych na DW, szeroko omówiono w niedawnym stanowisku ekspertów i towarzyszt naukowych.<sup>2</sup> Mimo że wzrost BP obserwowany podczas ekspozycji na DW, choć jest istotny, nie powinien sam w sobie stanowić ryzyka dla osoby zdrowej, nie należy tego wniosku odnosić do osób chorych. Przykładowo: chorzy na nadciśnienie tętnicze mogą być bardziej wrażliwi na DW z powodu wyjściowo zwiększonej wrażliwości receptorów obwodowych i chemoreceptorów centralnych na hipoksję,<sup>44</sup> a także zaburzeń homeostazy wapnia.<sup>45</sup> Obserwację tę potwierdzili Wu i wsp.,<sup>46</sup> którzy zbadali chińskich pracowników kolei i wykazali w tej grupie wyraźniejszy wzrost BP na DW u chorujących na nadciśnienie tętnicze w porównaniu z osobami zdrowymi. Jak wspomniano wcześniej, u chorujących na nadciśnienie tętnicze 1 stopnia (łagodne) uczestników badania HIGHCARE-ANDES, eksponowanych na działanie DW (3259 m n.p.m.), odnotowano odpowiedź presyjną na DW, której towarzyszyła zwiększona reaktywność BP na podejmowany w tych warunkach wysiłek.<sup>10,27,33</sup>

Nie jest jasne, czy zmiany BP wywołane przez krótko- lub długotrwały pobyt na DW mogą mieć istotne znaczenie klinicznie w odniesieniu do zdarzeń sercowo-naczyniowych. Teoretycznie zwiększone obciążenie następcze lewej komory spowodowane zwiększonym BP w połączeniu ze zmniejszoną perfuzją wieńcową (wywołaną skróceniem okresu rozkurczu przy zwiększonej częstotliwości rytmu serca typowej dla ekspozycji na DW) oraz zmniejszonym utlenowaniem krwi mogą prowokować epizody niedokrwienia mięśnia sercowego. Możliwość tę potwierdza przypadek zaobserwowania podczas testu wysiłkowego na DW niedokrwienych zmian elektrokardiograficznych, nieobecnych u tej samej osoby w badaniach przeprowadzonych na poziomie morza.<sup>29</sup> Z drugiej strony Schmid i wsp.<sup>47</sup> nie wykazali istotnego ryzyka u osób z chorobą niedokrwinną serca po rewaskularyzacji, które podejmowały wysiłek fizyczny na DW, a ograniczone dane dotyczące chorych na nadciśnienie tętnicze podczas ekspozycji na DW nie wskazują na istotne ryzyko krótkoterminowe.<sup>10,48</sup>

Jeśli chodzi o farmakoterapię, w kilku badaniach oceniano skuteczność różnych leków przeciwnadciśnieniowych w kontroli BP podczas pobytu na DW, a bardziej ogólnie: ich wpływ na mechanizmy patofizjologiczne związane z ekspozycją na DW. W rzeczywistości mechanizmy aklimatyzacji wpływają na wiele szlaków biologicznych, na które oddziałują leki przeciwnadciśnieniowe. Spośród grup leków często stosowanych w kontroli BP należy wspomnieć o  $\beta$ -blokerach. U zdrowych osób przebywających na DW stosowanie karwedilolu, nieselektywnego  $\beta$ -blokera, skutkowało dobrą kontrolą BP, ale kosztem zmniejszonego wysycenia tlenem hemoglobiny krwi tętniczej i zmniejszonej tolerancji wysiłku fizycznego. W tym samym badaniu nebiwolol, selektywny  $\beta_1$ -antagonista, również zachowywał skuteczność w obniżaniu BP podczas ekspozycji na DW, a jednocześnie był skuteczniejszy w podtrzymywaniu fizjologicznego nocnego spadku BP oraz miał mniejszy wpływ na tolerancję wysiłku fizycznego.<sup>6,37</sup>

U zdrowych mieszkańców terenów nizinnych, biorących udział w badaniu HIGHCARE-HIMALAYA, telmisartan (długo działający antagonist receptoru angiotensyny) był na wysokości 3400 m n.p.m. równie skuteczny w obniżaniu BP jak na poziomie morza. Nie obserwowano jednak tego działania przy ekspozycji na wysokość 5400 m n.p.m. Było to najpewniej spowodowane supresją RAAS (docelowego układu dla telmisartanu) na takiej wysokości.<sup>9</sup> U chorych na nadciśnienie tętnicze poddanych ostrej ekspozycji na DW (3200 m n.p.m.) leczenie skojarzone telmisartanem i dihydropirydynowym blokerem kanału wapniowego (nifedypina GITS) było na DW równie skuteczne w obniżaniu BP co na poziomie morza.

Ostatnim lekiem wartym uwagi jest acetalamid, łagodny diuretyk często stosowany w prewencji ostrej choroby wysokościowej, który na DW zapobiega ponadto zarówno wzrostowi BP, jak i występowaniu centralnych bezdechów sennych. Co godne uwagi, lek ten może zwiększać ryzyko odwodnienia i wystąpienia zaburzeń elektrolitowych, więc podczas jego stosowania zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności.<sup>39,49</sup>

Podsumowanie opublikowanych niedawno zaleceń odnoszących się do chorych na nadciśnienie tętnicze, którzy planują pobyt na DW, zamieszczono w TABELI 1.<sup>2</sup>

## Wnioski

Układ sercowo-naczyniowy odpowiada na ekspozycję na DW w złożony sposób, zwykle prowadząc do adaptacji, jednak w niektórych przypadkach przyczynia się do rozwoju ostrych i przewlekłych stanów patologicznych związanych z DW. Reakcje BP i jego mechanizmów regulacyjnych na DW w istotny sposób zależą od czasu trwania ekspozycji. W pierwszych godzinach dominuje bezpośrednio rozszerzenie łożyska naczyniowego ze stabilnym lub nawet obniżonym BP. W kolejnych dniach i tygodniach zwiększona aktywność współczulna prowadzi do trwałego wzrostu BP, do którego się przyczynia przede wszystkim skurcz naczyń oraz zwiększona częstotliwość rytmu serca, pomimo towarzyszącej supresji RAAS (na bardzo dużej wysokości) oraz utraty osocza. Faza ta charakteryzuje się szczególnie wyraźnym wzrostem BP w godzinach nocnych, ze zmniejszonym nocnym spadkiem BP oraz silniej zaakcentowaną odpowiedzią presyjną na wysiłek fizyczny. Mniej natomiast wiemy na temat długoterminowej adaptacji BP do wysokości, choć niektóre badania sugerują, że przebywanie na DW może zwiększać ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego, do czego może się przyczyniać polycytemia oraz zwiększona lepkość krwi.<sup>23,50</sup>

Nieznane pozostaje prognostyczne znaczenie wzrostu BP związanego z DW. Chociaż wstępne wyniki badań świadczą o działaniu leków obniżających BP w tych warunkach, nadal nie jest jasne, czy określone interwencje farmakologiczne mogą przynieść korzyść chorym na nadciśnienie tętnicze eksponowanym na DW. Rozsądne wydaje się preferowanie zindywidualizowanego podejścia i zachowywanie ostrożności u chorych na nadciśnienie tętnicze obciążonych szczególnie dużym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych z powodu współistnienia uszkodzeń narządowych lub chorób towarzyszących. Podsumowując: u większości osób obecność chorób sercowo-naczyniowych, w tym nadciśnienia tętniczego, nie jest przeciwwskazaniem do ekspozycji na DW. Lekarz nie powinien odradzać pacjentom podróży na DW, chyba że należą oni do grupy bardzo dużego ryzyka.

**TABELA 1. Główne zalecenia praktyczne dotyczące chorych na nadciśnienie tętnicze planujących pobyt na dużej wysokości oraz dane dotyczące stosowania leków przeciwnadciśnieniowych w tych warunkach (na podstawie: Parati i wsp.)<sup>2</sup>**

Zalecenia		
Chorzy na nadciśnienie tętnicze w stopniu umiarkowanym lub ciężkim oraz chorzy na nadciśnienie tętnicze obciążeni umiarkowanym lub dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym powinni dokonywać pomiarów BP przed pobylem na DW oraz w jego trakcie.		
Osoby z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub nadciśnieniem tętniczym w stopniu łagodnym mogą przebywać na bardzo dużych wysokościach (>4000 m n.p.m.), jeśli otrzymują adekwatne leczenie farmakologiczne.		
Osoby z niekontrolowanym lub ciężkim nadciśnieniem powinny unikać ekspozycji na DW, by ograniczyć ryzyko rozwoju powikłań narządowych.		
U chorych na nadciśnienie tętnicze w stopniu umiarkowanym lub ciężkim oraz u chorych na nadciśnienie tętnicze obciążonych umiarkowanym lub dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy planują pobyt na DW, należy rozważyć odpowiednią modyfikację leczenia przeciwnadciśnieniowego we współpracy z lekarzem prowadzącym.		
Dane dotyczące działania leków przeciwnadciśnieniowych na DW		
Leki	Zalety	Wady
blokerzy receptora angiotensyny II (telmisartan, 80 mg)	bezpiecznie obniżają BP u osób zdrowych podczas krótkiej ekspozycji na DW	nie skuteczne podczas przedłużonego pobytu na bardzo dużej wysokości (5400 m n.p.m.)
acetazolamid	może obniżyć BP, zapobiegać objawom choroby wysokościowej lub je ograniczać oraz zwiększać wysycenie tlenem hemoglobiny krwi tętniczej	ograniczone dane w zakresie BP, działania niepożądane przy przedłużonym stosowaniu
inne diuretyki	brak danych	niezalecane (mogą nasilać utratę płynów spowodowaną pobylem na DW)
antagoniści wapnia (nifedypina)	obniżają ciśnienie płucne, stosowane w leczeniu HAPE leczenie skojarzone nifedypiną i telmisartanem (80 mg) oraz nifedypiną o przedłużonym uwalnianiu (30 mg) i telmisartanem (80 mg) skutecznie obniżały BP u chorych na nadciśnienie tętnicze na wysokości 3300 m n.p.m.	działania niepożądane typowe dla tej grupy leków (ból głowy, zaczerwienienie twarzy, obrzęki kończyn dolnych); brak danych na temat wpływu na BP w monoterapii
β-blokerzy (karwedilol, nebiwolol)	β-blokerzy o działaniu wazodylatacyjnym zachowują działanie obniżające BP u zdrowych osób przy ekspozycji na wysokość 4500 m n.p.m.	zmniejszenie zdolności do wykonywania wysiłku oraz utlenowania krwi tętniczej (w mniejszym stopniu przy składniku β <sub>1</sub> -selektywnym, nebiwolol)
ACEI	brak danych	prawdopodobnie takie same jak w przypadku blokerów receptora angiotensyny II, związane z supresją RAAS

Skróty: ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny, DW – duża wysokość, HAPE – wysokościowy obrzęk płuc, RAAS – układ renina–angiotensyna–aldosteron; inne – zob. RYCINA 1

Powinien natomiast im udzielić porady na temat kilku kluczowych zasad bezpieczeństwa, których powinni przestrzegać w tym stanowiącym wyzwaniu, ale także inspirującym środowisku.

#### INFORMACJE O ARTYKULE

**KONFLIKT INTERESÓW:** nie zgłoszono.

Powyższy tekst jest tłumaczeniem artykułu: Bilo G, Caravita S, Torlasco C, Parati G. Blood pressure at high altitude: physiology and clinical implications. *Kardiol Pol.* 2019; 77: 596–603. doi: 10.33963/KP.14832

**TŁUMACZYŁ:** lek. Kamil Polok

#### PIŚMIENNICTWO

- Bärtsch P, Gibbs JS. Effect of altitude on the heart and the lungs. *Circulation.* 2007; 116: 2191–2202.
- Parati G, Agostoni P, Basnyat B i wsp. Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions. *Eur Heart J.* 2018; 39: 1546–1554.
- Williams B, Mancia G, Spiering W i wsp. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39: 3021–3104.
- Keyes LE, Mather L, Duke C i wsp. Older age, chronic medical conditions and polypharmacy in Himalayan trekkers in Nepal: an epidemiologic survey and case series. *J Travel Med.* 2016; 23: taw052.
- Vogel, James R, Harris CW i wsp. Cardiopulmonary responses of resting man during early exposure to high altitude. *J Appl Physiol.* 1967; 22: 1124–1128.

6 Bilo G, Caldara G, Styczkiewicz K i wsp. Effects of selective and nonselective beta-blockade on 24-h ambulatory blood pressure under hypobaric hypoxia at altitude. *J Hypertens.* 2011; 29: 380–387.

7 Wolfel EE, Selland MA, Mazzeo RS, Reeves JT. Systemic hypertension at 4,300 m is related to sympathoadrenal activity. *J Appl Physiol.* 1994; 76: 1643–1650.

8 Veglio M, Maule S, Cametti G i wsp. The effects of exposure to moderate altitude on cardiovascular autonomic function in normal subjects. *Clin Auton Res.* 1999; 9: 123–127.

9 Parati G, Bilo G, Faini A i wsp. Changes in 24 h ambulatory blood pressure and effects of angiotensin II receptor blockade during acute and prolonged high-altitude exposure: a randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2014; 35: 3113–3122.

10 Bilo G, Villafuerte FC, Faini A i wsp. Ambulatory blood pressure in untreated and treated hypertensive patients at high altitude. *Hypertension.* 2015; 65: 1266–1272.

11 Halliwill JR, Minson CT. Effect of hypoxia on arterial baroreflex control of heart rate and muscle sympathetic nerve activity in humans. *J Appl Physiol.* 2002; 93: 857–864.

12 Bilo G, Revera M, Bussotti M i wsp. Effects of slow deep breathing at high altitude on oxygen saturation, pulmonary and systemic hemodynamics. *PLoS One.* 2012; 7: e49074.

13 Bourdillon N, Yazdani S, Subudhi AW i wsp. AltitudeOmicS: baroreflex sensitivity during acclimatization to 5,260 m. *Front Physiol.* 2018; 9: 767.

14 Boussuges A, Molenat F, Burnet H i wsp. Operation Everest III (Comex '97): modifications of cardiac function secondary to altitude-induced hypoxia. An echocardiographic and Doppler study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 264–270.

15 Osculati G, Revera M, Branzi G i wsp. Effects of hypobaric hypoxia exposure at high altitude on left ventricular twist in healthy subjects: data from HIGHCARE study on Mount Everest. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016; 17: 635–643.



- 16 Zaccaria M, Rocco S, Noventa D i wsp. Sodium regulating hormones at high altitude: basal and post-exercise levels 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 570–574.
- 17 Bruno RM, Ghiadoni L, Pratali L. Vascular adaptation to extreme conditions: the role of hypoxia. *Artery Res.* 2016; 14: 15–21.
- 18 Yanamandra U, Singh SP, Yanamandra S i wsp. Endothelial markers in high altitude induced systemic hypertension (HASH) at moderate high altitude. *Med J Armed Forces India.* 2017; 73: 363–369.
- 19 Lewis NC, Bailey DM, Dumanoir GR i wsp. Conduit artery structure and function in lowlanders and native highlanders: relationships with oxidative stress and role of sympathoexcitation. *J Physiol.* 2014; 592: 1009–1024.
- 20 Revera M, Salvi P, Faini A i wsp. Renin-angiotensin-aldosterone system is not involved in the arterial stiffening induced by acute and prolonged exposure to high altitude: novelty and significance. *Hypertension.* 2017; 70: 75–84.
- 21 Corante N, Anza-Ramírez C, Figueroa-Mujica R i wsp. Excessive erythrocytosis and cardiovascular risk in Andean highlanders. *High Alt Med Biol.* 2018; 19: ham.2017.0123.
- 22 Siques P, Brito J, Banegas JR i wsp. Blood pressure responses in young adults first exposed to high altitude for 12 months at 3550 m. *High Alt Med Biol.* 2009; 10: 329–335.
- 23 Aryal N, Weatherall M, Bhatta YK, Mann S. Blood pressure and hypertension in adults permanently living at high altitude: a systematic review and meta-analysis. *High Alt Med Biol.* 2016; 17: 185–193.
- 24 Cheong HI, Janocha AJ, Monocello LT i wsp. Alternative hematological and vascular adaptive responses to high-altitude hypoxia in East African highlanders. *Am J Physiol Cell Mol Physiol.* 2017; 312: L172-L177.
- 25 Insalaco G, Romano S, Salvaggio A i wsp. Blood pressure and heart rate during periodic breathing while asleep at high altitude. *J Appl Physiol.* 2000; 89: 947–955.
- 26 Naeije R. Physiological adaptation of the cardiovascular system to high altitude. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010; 52: 456–466.
- 27 Caravita S, Faini A, Baratto C i wsp. Upward shift and steepening of the blood pressure response to exercise in hypertensive subjects at high altitude. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7: e008 506.
- 28 Salvi P, Revera M, Faini A i wsp. Changes in subendocardial viability ratio with acute high-altitude exposure and protective role of acetazolamide. *Hypertension.* 2013; 61: 793–799.
- 29 Caravita S, Faini A, Bilo G i wsp. Ischemic changes in exercise ECG in a hypertensive subject acutely exposed to high altitude. Possible role of a high-altitude induced imbalance in myocardial oxygen supply-demand. *Int J Cardiol.* 2014; 171: e100-e102.
- 30 Wyss CA, Koepfli P, Fretz G i wsp. Influence of altitude exposure on coronary flow reserve. *Circulation.* 2003; 108: 1202–1207.
- 31 Schmid JP, Noveanu M, Gaillet R, Hellige G, Wahl A, Saner H. Safety and exercise tolerance of acute highaltitude exposure (3454 m) among patients with coronary artery disease. *Heart.* 2006; 92: 921–925.
- 32 Levine BD, Zuckerman JH, DeFilippi CR. Effect of high-altitude exposure in the elderly: the Tenth Mountain Division study. *Circulation.* 1997; 96: 1224–1232.
- 33 Lang M, Faini A, Caravita S i wsp. Blood pressure response to six-minute walk test in hypertensive subjects exposed to high altitude: effects of antihypertensive combination treatment. *Int J Cardiol.* 2016; 219: 27–32.
- 34 Savonitto S, Cardellino G, Doveri G i wsp. Effects of acute exposure to altitude (3,460 m) on blood pressure response to dynamic and isometric exercise in men with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1992; 70: 1493–1497.
- 35 Winkler L, Lhuissier FJ, Richalet JP. Systemic blood pressure at exercise in hypoxia in hypertensive and normotensive patients. *J Hypertens.* 2017; 35: 2402–2410.
- 36 Caravita S, Faini A, Bilo G i wsp. Blood pressure response to exercise in hypertensive subjects exposed to high altitude and treatment effects. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66: 2806–2807.
- 37 Valentini M, Revera M, Bilo G i wsp. Effects of beta-blockade on exercise performance at high altitude: a randomized, placebo-controlled trial comparing the efficacy of nebivolol versus carvedilol in healthy subjects. *Cardiovasc Ther.* 2012; 30: 240–248.
- 38 Caravita S, Faini A, Bilo G i wsp. Role of acetazolamide and telmisartan/nifedipine-GITS combination in antagonizing the blood pressure rise induced by high altitude exposure. *Int J Cardiol.* 2016; 225: 324–326.
- 39 Caravita S, Faini A, Lombardi C i wsp. Sex and acetazolamide effects on chemoreflex and periodic breathing during sleep at altitude. *Chest.* 2015; 147: 120–131.
- 40 Burtscher J, Gatterer H, Faulhaber M, Burtscher M. Acetazolamide pre-treatment before ascending to high altitudes: Sustained effect on systemic blood pressure during submaximal exercise. *Int J Clin Exp Med.* 2016; 9: 6656–6662.
- 41 Levy D, Larson MG, Vasan RS i wsp. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 1996; 275: 1557–1562.
- 42 Parati G, Ochoa JE, Torlasco C i wsp. Aging, high altitude, and blood pressure: a complex relationship. *High Alt Med Biol.* 2015; 16: 97–109.
- 43 Roach RC, Houston CS, Honigman B i wsp. How well do older persons tolerate moderate altitude? *West J Med.* 1995; 162: 32–36.
- 44 Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects. *Hypertension.* 1988; 11: 608–612.
- 45 Krapf R, Jaeger P, Hulter HN. Chronic respiratory alkalosis induces renal PTH-resistance, hyperphosphatemia and hypocalcemia in humans. *Kidney Int.* 1992; 42: 727–734.
- 46 Wu TY, Ding SQ, Liu JL i wsp. Who should not go high: chronic disease and work at altitude during construction of the Qinghai-Tibet railroad. *High Alt Med Biol.* 2007; 8: 88–107.
- 47 Schmid JP, Noveanu M, Gaillet R i wsp. Safety and exercise tolerance of acute high altitude exposure (3454 m) among patients with coronary artery disease. *Heart.* 2006; 92: 921–925.
- 48 Keyes LE, Sallade TD, Duke C i wsp. Blood pressure and altitude: an observational cohort study of hypertensive and nonhypertensive himalayan trekkers in Nepal. *High Alt Med Biol.* 2017; 18: 267–277.
- 49 Parati G, Revera M, Giuliano A i wsp. Effects of acetazolamide on central blood pressure, peripheral blood pressure, and arterial distensibility at acute high altitude exposure. *Eur Heart J.* 2013; 34: 759–766.
- 50 Ruiz L, Peñaloza D. Altitude and hypertension. *Mayo Clin Proc.* 1977; 52: 442–445.