

Mikrokrążenie i hemodynamika nadciśnienia tętniczego

Harry A.J. Struijker-Boudier¹, Enrico Agabiti-Rosei²

¹Department of Pharmacology and Toxicology, Universiteit Maastricht, Maastricht, Holandia

²Università degli Studi di Brescia, Dipartimento di Medicina, Spedali Civili di Brescia, Brescia, Włochy

Przedrukowano za zgodą z: *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management 2008*; 9: No. 34

Hemodynamiczna charakterystyka większości przypadków pierwotnego i wtórnego nadciśnienia tętniczego obejmuje podwyższone ciśnienie tętnicze oraz obwodowy opór naczyniowy. Ciśnienie tętnicze składa się z dwóch składowych: „dynamicznej”, reprezentowanej przez ciśnienie tętna, oraz „stałej”, ocenianej za pomocą średniego ciśnienia tętniczego (MAP, *mean arterial pressure*). Na ciśnienie tętna w przeważającym stopniu wpływają właściwości elastyczne większych tętnic przewodzących. Średnie ciśnienie tętnicze natomiast jest determinowane oporem mniejszych tętnic i tętniczek o średnicy 10–300 μm [1, 2]. Małe tętnice i tętniczki to elementy układu naczyniowego zapewniające stopniowy spadek ciśnienia. Zamiast nazywać poszczególne składniki „naczyniami oporowymi”, cały system naczyń tętniczych mikrokrążenia, o średnicy między 10 a 300 μm , powinno się uważać za miejsce regulujące opór i, co za tym

idzie, MAP. Dokładne miejsce spadku wartości ciśnienia może się różnić w zależności od tkanki. Na przykład, w systemie naczyniowym serca obniżenie ciśnienia następuje bardziej dystalnie, natomiast w krezce — bardziej proksymalnie [2].

BADANIA IZOLOWANYCH MAŁYCH NACZYŃ TĘTNICZYCH

Minione 10-lecie przyniosło znaczny postęp w rozumieniu zmian patologicznych zachodzących w małych tętnicach i tętniczkach u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Postęp ten to częściowo zasługa rozwoju technologii, dzięki której można przeprowadzać badania nad mikrokrążeniem u ludzi. Jedną z innowacyjnych metod jest badanie wyizolowanych małych naczyń tętniczych z zastosowaniem mikromiografu ciśnieniowego. W badaniu czynności małych naczyń tętniczych o średnicy 100–300 μm zastosowano biopsje podskórnej tkanki tłuszczowej z okolicy pośladków. Rizzoni i wsp. [3] wykazali, że małe tętnice pobrane od pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym wykazują cechy eutroficznej przebudowy do wewnątrz, odmiennej od hipertroficznej przebudowy na zewnątrz, stwierdzonej u chorych na cukrzycę. Dodatkowo autorzy ci udowodnili, że zmiany mikronaczyniowe w małych tętnicach pobranych z pod-

skórnej tkanki tłuszczowej wiązały się z rezerwą przepływu wieńcowego [4] i stanowiły wskaźnik predykcyjny chorób układu sercowo-naczyniowego w heterogennej grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, włączając chorych z wtórnym nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą [5]. Ostatnio stwierdzono również, że podwyższony współczynnik ściana-światło naczyń w tkance podskórnej może być podstawą do przewidywania zdarzeń sercowych u pacjentów z nadciśnieniem, z grupy niskiego ryzyka sercowo-naczyniowego [6, 7].

Interesujący jest fakt, że nie stwierdzono żadnej wartości prognostycznej związanej z dysfunkcją śródbłonna w małych tętnicach podskórnych u chorych z nadciśnieniem tętniczym [8].

TĘTNICZKI SIATKÓWKI

Najnowsze badania przeszły od analizy *in vitro* małych tętnic podskórnych, do analizy *in vivo* tętniczek siatkówki o średnicy 100–250 μm . Postęp w dziedzinie fotografii siatkówkowej oraz technologii komputerowej umożliwił dokonanie precyzyjnych pomiarów wielkości małych tętnic i tętniczek na cyfrowych zdjęciach siatkówki. W kilku odrębnych dużych badaniach populacyjnych zastosowano takie podejście

Adres do korespondencji:

Prof. Harry A.J. Struijker-Boudier
Department of Pharmacology and Toxicology
Universiteitssingel 50, 6229 ER, Maastricht
Postbus 616, 6200 MD, Maastricht, Netherlands
tel.: +31 43 3881417
e-mail: h.struijkerboudier@farmaco.unimaas.nl

Copyright © by *European Society of Hypertension*
Tłumaczenie: Agnieszka Święcicka
Wydanie polskie: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.

w celu przeprowadzenia ilościowej analizy średnicy naczyń siatkówkowych. W badaniach tych udowodniono związek między podwyższonym ciśnieniem tętniczym a zwężeniem tętniczek siatkówkowych [9–11]. W podobnych badaniach dowiedziono również, że zwężenie tętniczek siatkówkowych jest czynnikiem przewidującym późniejszy wzrost ciśnienia u pacjentów z pierwotnie prawidłowym ciśnieniem tętniczym [12–14].

Schmieder i wsp. [15, 16] rozwinęli badania nad mikrokrążeniem siatkówkowym dzięki przeżyciowemu zastosowaniu skaningowej laserowej przepływometrii dopplerowskiej. Takie podejście pozwoliło nie tylko określić średnice tętniczek siatkówkowych, lecz również ich współczynnik ściana–światło naczyń. Udowodnili, że jest on wyższy u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym niż u pacjentów z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego [16]. Analiza wieloczynnikowa, uwzględniająca wiele różnych znanych sercowo-naczyniowych czynników ryzyka, wykazała, że ciśnienie tętnicze jest niezależnie związane z podwyższonym współczynnikiem ściana–światło naczyń tętniczek siatkówkowych. W podobnym badaniu Harazny i wsp. [15] wykazała, że współczynnik ściana–światło naczyń był istotnie podwyższony zarówno u pacjentów z objawową chorobą naczyń mózgowych, jak i u chorych z nadciśnieniem tętniczym, u których ciśnienie jest źle kontrolowane, w porównaniu z pacjentami z dobrze kontrolowanym ciśnieniem.

MIKROKRAŻENIE WIEŃCOWE

Obecnie żadna ze znanych technik nie pozwala na bezpośrednie przeżyciowe obrazowanie mikrokrążenia wieńcowego u ludzi [17]. Nie-

które pomiary, polegające na ilościowym oszacowaniu przepływu krwi przez naczynia wieńcowe, są powszechnie stosowane do opisanie czynności układu mikrokrążenia. Do tych metod zalicza się termodylucję wewnątrzwieńcową, dopplerowskie badanie wewnątrzwieńcowe oraz przezklatkową echokardiografię dopplerowską [17]. Rezonans magnetyczny układu sercowo-naczyniowego oraz pozytronowa tomografia emisyjna są bardziej wymagającymi technicznie metodami służącymi do oceny czynności mikrokrążenia wieńcowego. Rezerwa przepływu wieńcowego jest parametrem często wykorzystywanym w celu określenia czynności mikrokrążenia wieńcowego. Jest to przyrost w przepływie wieńcowym możliwy do osiągnięcia między podstawową perfuzją wieńcową a maksymalnym rozszerzeniem łożyska wieńcowego. Rezerwę przepływu wieńcowego określa się, mierząc przepływ wieńcowy zarówno w spoczynku, jak i w momencie maksymalnego przekrwienia. Nieprawidłową rezerwę przepływu wieńcowego wykazano u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem, chociaż w badaniu angiograficznym nie stwierdzono zmian w tętnicach wieńcowych oraz nie występował przerost lewej komory [17, 18]. Przyczyną obniżonej rezerwy przepływu wieńcowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym jest zarówno remodeling małych tętnic wieńcowych, jak i zwłóknienie śródmiąższowe. Remodeling tętniczek prowadzi do zmniejszenia gęstości naczyń w mikrokrążeniu wieńcowym, natomiast zwłóknienie śródmiąższowe powoduje ucisk, zwiększone obciążenie ściany mięśnia sercowego oraz osłabioną relaksację. Nieprawidłowości rezerwy przepływu wieńcowego

u niektórych pacjentów obejmują wybrane obszary mięśnia sercowego, natomiast u innych chorych mogą one obejmować cały mięsień sercowy [19]. Nieprawidłowa czynność mięśnia sercowego może predysponować chorych do zaburzonej czynności elektrycznej lub do miejscowego niedokrwienia mięśnia sercowego w warunkach, w których niezbędny jest zwiększony przepływ.

GĘSTOŚĆ NACZYŃ WŁOSOWATYCH W NADCIŚNIENIU TĘTNICZYM

Jedną z najczęściej obserwowanych zmian mikrokrążeniowych w nadciśnieniu tętniczym jest zmniejszona gęstość naczyń włosowatych. U ludzi zazwyczaj ocenia się ją za pomocą kapilaroskopii wałów paznokciowych. Zmniejszenie gęstości naczyń włosowatych jest nie tylko konsekwencją nadciśnienia tętniczego, ale może również poprzedzać podwyższenie ciśnienia tętniczego. Dowód wczesnego znaczenia zmniejszenia gęstości naczyń włosowatych uzyskano, prowadząc badania u chorych z granicznym nadciśnieniem tętniczym [20] oraz u potomstwa chorych z nadciśnieniem tętniczym [21]. W badaniach nad zwierzętami z nadciśnieniem zaobserwowano zmniejszenie gęstości naczyń włosowatych i tętniczek w wielu tkankach. To skłoniło do postawienia pytania, czy nieprawidłowa angiogeneza w odpowiedzi na niedokrwienie tkanki może być przyczyną wczesnych nieprawidłowości mikronaczyniowych w nadciśnieniu tętniczym. Za taką możliwością przemawiają wyniki badań eksperymentalnych, które zostały podsumowane w pracy Feihl i wsp. [22]. Jednak wciąż niewyjaśniona pozostaje kwestia, czy podobną zależność można wykazać również u osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym.

PIŚMIENNICTWO

1. Struijker-Boudier H.A., Agabiti-Rosei E., Bruneval P. i wsp. Evaluation of the microcirculation in hypertension and cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2834–2840.
2. Lévy B.I., Ambrosio G., Pries A.R., Struijker-Boudier H.A.J. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation* 2001; 104: 735–740.
3. Rizzoni D., Porteri E., Guelfi D. i wsp. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001; 103: 1238–1244.
4. Rizzoni D., Palombo C., Porteri E. i wsp. Relationships between coronary vasodilator capacity and small artery remodeling in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2003; 21: 625–632.
5. Rizzoni D., Porteri E., Boari G.E. i wsp. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2230–2235.
6. De Ciuceis C., Porteri E., Rizzoni D. i wsp. Structural alterations of subcutaneous small-resistance arteries may predict major cardiovascular events in patients with hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20: 846–852.
7. Mathiassen O.N., Buus N.H., Sihm I. i wsp. Small artery structure is an independent predictor of cardiovascular events in essential hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1021–1026.
8. Rizzoni D., Porteri E., De Ciuceis C. i wsp. Lack of prognostic role of endothelial dysfunction in subcutaneous small resistance arteries of hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2006; 24: 867–873.
9. Sharrett A.R., Hubbard L.D., Cooper L.S. i wsp. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure; the atherosclerosis risk in communities study. *Am. J. Epidemiol.* 1999; 150: 263–270.
10. Wong T.Y., Klein R., Klein B.E., Meuer S.M., Hubbard L.D. Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44: 4644–4650.
11. Leung H., Wang J.J., Rochtchina E. i wsp. Impact of current and past blood pressure on retinal arteriolar diameter in an older population. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1543–1549.
12. Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R. i wsp. Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 248–255.
13. Wong T.Y., Shankar A., Klein R., Hubbard L.D. Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *Br. Med. J.* 2004; 329: 79.
14. Ikram M.K., Witteman J.C., Vingerling J.R. i wsp. Retinal vessel diameters and risk of hypertension. The Rotterdam study. *Hypertension* 2006; 47: 189–194.
15. Harazny J.M., Ritt M., Baleanu D. i wsp. Increased wall: lumen ratio of retinal arterioles in male patients with a history of cerebrovascular event. *Hypertension* 2007; 50: 623–629.
16. Ritt M., Harazny J.M., Ott C. i wsp. Analysis of retinal arteriolar structure in never-treated patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 2008; 26: 1427–1434.
17. Camici P.G., Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 830–840.
18. Brush J.E. Jr, Cannon R.O. III, Schenke W.H. i wsp. Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 1302–1307.
19. Gimelli A., Scheider-Eicke J., Neglia D. i wsp. Homogeneously reduced versus regionally impaired myocardial blood flow in hypertensive patients: two different patterns of myocardial perfusion associated with degree of hypertrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 366–373.
20. Antonios T.F., Singer D.R., Markandu N.D., Mortimer P.S., MacGregor G.A. Rarefaction of skin capillaries in borderline hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension* 1999; 34: 655–658.
21. Noon J.P., Walker B.R., Webb D.J. i wsp. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 1873–1879.
22. Feihl F., Liaudet L., Waeber B., Lévy B.I. Hypertension: a disease of the microcirculation? *Hypertension* 2006; 48: 1012–1017.