

Wpływ rehabilitacji fizycznej na podatność tętnic u chorych po zawale serca

Ewa Trzos, Małgorzata Kurpesa, Tomasz Rechciński,
Karina Wierzbowska-Drabik i Maria Krzemińska-Pakuła

II Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2007; 14: 366–371

Streszczenie

Wstęp: *Właściwie dobrane ćwiczenia i trening fizyczny u pacjentów po zawale serca istotnie wpływają na redukcję sercowo-naczyniowych czynników ryzyka. Jednym z niezależnych czynników wpływających na śmiertelność są zaburzenia podatności dużych tętnic. Celem niniejszej pracy było określenie wpływu 6-tygodniowego treningu fizycznego na mechaniczne właściwości tętnic, w tym na prędkość fali tętna (PWV), u pacjentów po zawale serca.*

Metody: *Badaną grupę stanowiło 119 chorych po przeżytym pierwszym zawale serca, kwalifikowanych do II etapu rehabilitacji poszpitalnej. Trening rehabilitacyjny przeprowadzono tylko u 64 pacjentów (grupa 1). Pozostałych 55 osób (grupa 2) z różnych przyczyn nie uczestniczyło w programie rehabilitacji. U wszystkich chorych w badaniu wstępnym wykonano test wysiłkowy, badanie USG serca oraz nieinwazyjny pomiar PWV. Prędkość fali tętna mierzono za pomocą automatycznego urządzenia do szyjno-udowego pomiaru rozprzestrzeniania się fali ciśnienia tętna (system COMPLIOR). Pacjenci z grupy 1 odbywali program rehabilitacji kardiologicznej według modelu A lub B ustalonego na podstawie wstępnej wydolności. Czas trwania treningu rehabilitacyjnego wynosił 4–9 tygodni. Po tym okresie zarówno u chorych z grupy 1, jak i z grupy 2 ponownie wykonano test wysiłkowy oraz pomiar PWV. Dodatkowo w 6. miesiącu obserwacji w obu badanych grupach wykonano kontrolne pomiary PWV.*

Wyniki: *Badane grupy były porównywalne pod względem danych demograficznych, lokalizacji zawału serca i sposobu leczenia. Funkcja lewej komory, średni czas trwania wysiłku oraz uzyskane obciążenie były w obu grupach podobne. Także wyjściowe, średnie wartości PWV były porównywalne w obu badanych grupach ($12,8 \pm 1,6$ m/s vs. $12,2 \pm 2,7$ m/s). W grupie poddanej treningowi fizycznemu stwierdzono znamienne poprawę tolerancji wysiłku (z $6,46 \pm 2,7$ MET do $8,95 \pm 2,16$ MET). Również w grupie 1 wartości PWV istotnie się obniżyły (z $12,8 \pm 1,6$ m/s do $8,7 \pm 1,8$ m/s) i po upływie 6-miesięcznej obserwacji obniżone wartości PWV nadal się utrzymywały ($8,4 \pm 2,2$ m/s). U pacjentów z grupy 2 nastąpiło tylko nieznaczne obniżenie wartości PWV (z $12,2 \pm 2,7$ m/s do $10,8 \pm 2,3$ m/s).*

Adres do korespondencji: Dr med. Ewa Trzos
II Katedra i Klinika Kardiologii UM
Szpital im. W. Biegańskiego
ul. Kniaziewiczza 1/5, 91–347 Łódź
e-mail: trzos@ptkardio.pl

Wnioski: *U chorych po zawale serca kontrolowany trening fizyczny korzystnie wpływa na mechaniczne właściwości tętnic. Proponowany program rehabilitacji istotnie poprawia podatność dużych tętnic, prawdopodobnie poprzez poprawę funkcji śródbłonna.* (Folia Cardiologica Excerpta 2007; 2: 492–497)

Słowa kluczowe: rehabilitacja fizyczna, sztywność tętnic

Wstęp

Rehabilitacja kardiologiczna jest bezpiecznym i efektywnym sposobem zwiększania wydolności pacjentów po zawale serca. Właściwie dobrane ćwiczenia i trening fizyczny powodują zmniejszenie zapotrzebowania na tlen, zwolnienie spoczynkowej i wysiłkowej czynności serca, zwiększenie objętości wyrzutowej, zwiększenie ukrwienia serca i rozwój krążenia obocznego, wzrost stężenia cholesterolu frakcji o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) i zwiększenie tolerancji wysiłku. Dostępne analizy dotyczące rehabilitacji kardiologicznej wykazały istotne zmniejszenie śmiertelności u pacjentów, którzy odbyli program treningu fizycznego po zawale serca [1, 2]. Przywrócenie równowagi mechanizmom neurohumoralnym oraz normalizacja odruchu z baroreceptorów mogą istotnie wpływać na redukcję śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [3, 4].

Ostatnio opublikowane wyniki dowodzą, że rozwój powikłań sercowo-naczyniowych wiąże się również ze zwiększeniem sztywności dużych tętnic [5]. Na podatność dużych tętnic wpływa wiele czynników, które mogą być modyfikowane przez trening fizyczny. Poprawa podatności tętnic mogłaby stanowić uzupełnienie licznych korzyści wynikających ze stosowania treningu fizycznego u pacjentów po przebytych zawale serca.

Celem niniejszego badania było określenie wpływu 6-tygodniowego treningu fizycznego na podatność tętnic u pacjentów po zawale serca.

Metody

Badaną grupę stanowiło 119 chorych po przebytych pierwszym zawale serca, kwalifikowanych do leczenia rehabilitacyjnego. Pacjenci spełniali następujące kryteria:

- czas od przebytego zawału: 3–4 tygodnie;
- stabilność wieńcowa;
- zachowana wydolność serca potwierdzona w badaniu klinicznym (II klasa wg NYHA);
- w badaniu echokardiograficznym wartość frakcji wyrzutowej (EF, *ejection fraction*) powyżej 39%;

- brak złożonych zaburzeń rytmu;
- wydolność czynnościowa w próbie wysiłkowej powyżej 5 MET.

U wszystkich chorych wykonano:

- wstępny test wysiłkowy na bieżni ruchomej (Case 15 Marquette Electronic Inc);
 - badanie USG serca (Acuson 128XP/10C);
 - nieinwazyjny pomiar prędkości fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*) za pomocą komputerowego systemu COMPLIOR;
- Przyjęto następujące kryteria wykluczające:
- otyłość (wskaźnik masy ciała $> 30 \text{ kg/m}^2$);
 - migotanie przedsionków;
 - trudno wyczuwalne tętno nad tętnicą szyjną lub udową.

W czasie próby wysiłkowej przeprowadzonej zgodnie z zaleceniami *American Heart Association* [6] oceniano: czas trwania wysiłku, częstotliwość rytmu serca, ciśnienie tętnicze w spoczynku i na szczycie wysiłku, metaboliczny ekwiwalent obciążenia (MET), zmiany odcinka ST, występowanie bólu dławicowego i arytmie wywołane wysiłkiem.

W badaniu echokardiograficznym oceniano funkcję lewej komory, obliczając wartość EF metodą Simpsona [7]. Prędkość fali tętna mierzono za pomocą automatycznego urządzenia do szyjno-udowego pomiaru rozprzestrzeniania się fali ciśnienia tętna (system COMPLIOR). Zastosowaną w niniejszej pracy metodę oceny PWV po raz pierwszy opisali Asmar i wsp. [8], którzy wykazali, że pomiary wykonywane aparatem COMPLIOR charakteryzują się dużą powtarzalnością między niezależnymi badaczami i między pomiarami przeprowadzonymi u tego samego pacjenta przez tego samego badacza. Podstawowa zasada pomiaru opiera się na zjawisku rozprzestrzeniania się fali ciśnienia tętna, wytwarzanej przez wyrzut krwi z lewej komory wzdłuż aorty i odchodzących od niej naczyń. Obliczenia są oparte na różnicach w czasie przejścia pomiędzy dwoma punktami układu tętniczego (tętnicą szyjną i udową). W niniejszym badaniu używano przetworników ciśnieniowych TY-306 (Fukuda), umieszczanych w miejscach najlepiej wyczuwalnego tętna nad tętnicą szyjną i udową, dokonując pomiaru z częstotliwością próbkowania sygnału 500 Hz. W chwili

Tabela 1. Charakterystyka badanych grup przed rozpoczęciem rehabilitacji

	Grupa 1*	Grupa 2*
Średni wiek badanych	48,2 ± 2,3	51,3 ± 2,2
Płeć (kobiety/mężczyźni)	24/40	30/25
Zawał ściany przedniej	26	22
Nadciśnienie tętnicze	36	27
Cukrzyca	12	11
Fracja wyrzutowa (%)	43,2 ± 9,8	41,4 ± 8,3
Pierwotna przeszłorna angioplastyka wieńcowa (%)	88,5	85,3
Terapia trombolityczna (%)	12,5	15,7
Stosowane leki:		
beta-adrenolityki	60	50
inhibitory ACE	56	48
statyny	57	49
Obciążenie wysiłkiem [MET]	6,46 ± 2,7	6,05 ± 2,3
Prędkość fali tętna [m/s]	12,8 ± 1,6	12,2 ± 2,7

*Nie wykazano różnic istotnych statystycznie między grupą 1 i 2

uzyskania na monitorze komputera obrazu o dobrej jakości technicznej uruchamiano algorytm obliczania. System dokonywał obliczeń PWV, dzieląc odległość między przetwornikami przez czas potrzebny fali tętna do przemieszczenia się z tętnicy szyjnej do udowej. Wartość końcowa PWV stanowiła średnią z 6 pomiarów. Badania wykonywano w godzinach porannych u pacjentów pozostających w pozycji leżącej po 5-minutowym odpoczynku.

Badanych zakwalifikowano do II etapu rehabilitacji szpitalnej [9]. Jednak trening rehabilitacyjny przeprowadzono tylko u 64 pacjentów (grupa 1). Pozostałych 55 chorych (grupa 2) z różnych przyczyn (najczęściej rodzinnych) nie mogło w nim uczestniczyć (tab. 1). Pacjentów z grupy 1 poddano ćwiczeniom fizycznym na ergometrze rowerowym. Na podstawie wydolności wstępnej równej lub większej od 7 MET 28 chorych zakwalifikowano do rehabilitacji według modelu A. Pozostałych (wydolność < 7 MET) poddano treningowi według modelu B (tab. 2) [10].

Czas trwania rehabilitacji wynosił średnio 6 tygodni (4–9 tygodni). Po tym okresie zarówno u chorych z grupy 1, jak i z grupy 2 wykonano ponownie test wysiłkowy oraz nieinwazyjny pomiar prędkości fali tętna. Dodatkowo w 6. miesiącu obserwacji w obu grupach badanych wykonano kontrolne pomiary PWV.

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą oprogramowania Statistica 5.0. Oceniane

Tabela 2. Model rehabilitacji kardiologicznej w zależności od wydolności wstępnej

	Liczba chorych	Rodzaj treningu	Intensywność
MODEL A Wydolność wysiłkowa ≥ 7 MET	28	Trening interwałowy lub ciągły	60–80% rezerwy częstości rytmu serca
MODEL B Wydolność wysiłkowa 5–6 MET	36	Trening interwałowy	60% rezerwy częstości rytmu serca

w pracy parametry przedstawiono jako wartości średnie ± standardowy błąd średniej (SEM, *standard error of the mean of measurement*). Istotność różnic między zmiennymi ciągłymi oceniano za pomocą testu *t*-Studenta dla prób powiązanych. Różnice uznawano za statystycznie istotne, jeśli *p* było mniejsze od 0,05.

Wyniki

Badanie wstępne

Porównując zestawione w tabeli 1 dane demograficzne oraz informacje dotyczące lokalizacji zawału i sposobu leczenia, wykazano, że grupa 2 była starsza (48,2 vs. 51,3 roku) i przeważały w niej kobiety, nie były to jednak różnice statystycznie istotne. Również odsetek chorych leczonych inwazyjnie był w obu grupach porównywalny (88,5% vs. 85,3%). Funkcja lewej komory wyrażona wartością EF była podobna w obydwu grupach (43,2 vs. 41,4%). Także przynależność do klas NYHA oraz częstość występowania czynników ryzyka nie różniła obu grup. W próbie wysiłkowej średni czas trwania wysiłku oraz uzyskane obciążenie (6,46 ± 2,7 MET vs. 6,05 ± 2,3 MET) były porównywalne w badanych grupach (tab. 1, 3). Pozostałe wyniki testu nie różniły się istotnie w obu badanych grupach (tab. 3). Średnia wartość PWV w badaniu wstępnym była porównywalna w obu grupach (12,8 ± 1,6 vs. 12,2 ± 2,7) (tab. 1).

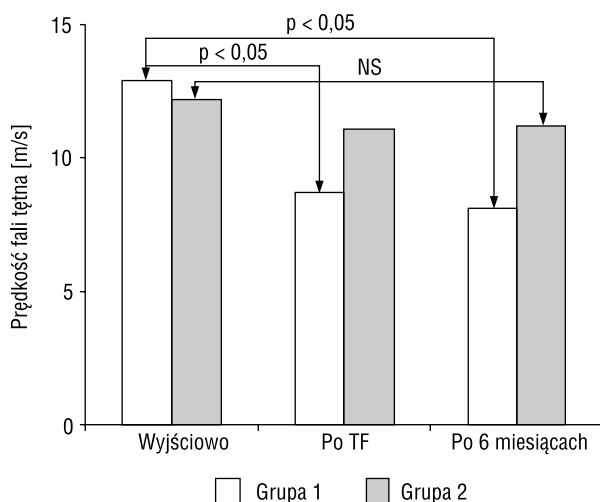
Badanie 12–16 tygodni po zawale

Analizując test wysiłkowy w okresie 12–16 tygodni po przebytych zawale serca, porównano wyniki w grupie 1 poddanej treningowi fizycznemu i w grupie 2 nierehabilitowanej (tab. 3). Chorzy z grupy 1 charakteryzowali się lepszą wydolnością fizyczną w porównaniu z pacjentami z grupy 2. W grupie 1 istotnie wydłużył się czas trwania wysiłku z 6,21 ± 2,07 min do 8,71 ± 2,63 min (*p* < 0,05),

Tabela 3. Porównanie wyników testu wysiłkowego w badaniu wstępnym (B1) i w okresie 12–16 tygodni po zawale serca (B2)

	Grupa 1			Grupa 2		
	B1	B2	p	B1	B2	p
Czas trwania wysiłku [min]	6,21 ± 2,07	8,71 ± 2,63	0,05	5,89 ± 1,08	7,02 ± 1,23	NS
Wydolność wysiłkowa [MET]	6,46 ± 2,7	8,95 ± 2,16	< 0,05	6,05 ± 2,3	7,35 ± 1,53	NS
Spoczynkowa czynność pracy serca [liczba uderzeń/min]	82,4 ± 15,1	67,5 ± 12,1	NS	80,2 ± 10,1	72 ± 9,3	NS
Czynność pracy serca przy maksymalnym obciążeniu wysiłkiem [liczba uderzeń/min]	133,4 ± 17,2	145,6 ± 11,2	0,05	128,5 ± 9,3	135,4 ± 11,4	NS

natomiast w grupie 2 nie obserwowano znamiennego wzrostu czasu trwania testu wysiłkowego. Podobnie tolerancja wysiłku w grupie poddanej rehabilitacji znamienne wzrosła z $6,46 \pm 2,7$ MET do $8,95 \pm 2,16$ MET ($p < 0,05$), podczas gdy w grupie kontrolnej wzrost ten nie osiągnął znamiennej statystycznie różnicy (z $6,05 \pm 2,3$ MET do $7,35 \pm 1,53$ MET) (tab. 3). Wyniki kontrolnego pomiaru szybkości fali tętna przedstawiono na rycinie 1. U osób z grupy 2 nastąpiło nieznaczne zmniejszenie wartości PWV z $12,2 \pm 2,7$ m/s do $10,8 \pm 2,3$ m/s, natomiast u pacjentów z grupy 1 po zakończonym treningu fizycznym PWV istotnie się obniżyła z $12,8 \pm 1,6$ m/s do $8,7 \pm 1,8$ m/s ($p < 0,05$). W badaniu wykonanym po ponad 6-miesięcznej obserwacji zaobserwowano, że w grupie 1 nadal utrzymują się obniżone wartości PWV ($8,4 \pm 2,2$ m/s), zaś w grupie 2 wartości te były nadal podwyższone ($11,2 \pm 1,2$ m/s).

**Rycina 1.** Wpływ treningu fizycznego (TF) na prędkość fali tętna

Zdarzenia sercowo-naczyniowe w 6-miesięcznej obserwacji po zawale serca

W grupie 1 u 1 chorego wykonano zabieg angioplastyki wieńcowej. Zabieg rewaskularyzacji nie dotyczył tętnicy udrażnianej w okresie zawału. W grupie 2 u 1 pacjenta wystąpił ponowny zawał serca, 3 chorych hospitalizowano z powodu zaostrzenia dolegliwości wieńcowych, w tym 2 osoby wymagały rewaskularyzacji metodą przezskórnej angioplastyki wieńcowej.

Dyskusja

Program rehabilitacji kardiologicznej jest uznana niefarmakologiczną metodą leczenia osób z chorobą niedokrwinną serca. Druga faza rehabilitacji kardiologicznej u pacjentów po zawale serca prowadzi do poprawy tolerancji wysiłku, zmniejszenia ryzyka wieńcowego oraz poprawy samopoczucia psychicznego [1–3]. Dostępne analizy dotyczące rehabilitacji kardiologicznej wykazały znaczne zmniejszenie śmiertelności u pacjentów, którzy odbyli program treningu fizycznego, między innymi poprzez redukcję sercowo-naczyniowych czynników ryzyka [11]. Jednym z niezależnych czynników prognostycznych śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych jest prędkość fali tętna. Współczynnik ryzyka przy zwiększeniu PWV o 5 m/s wynosi 1,34 dla śmiertelności całkowitej i 1,51 dla śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [12].

W niniejszym badaniu oceniono wyniki treningu fizycznego u pacjentów w okresie średnio 12–16 tygodni po przebytych zawale serca. Program obejmował II etap rehabilitacji szpitalnej według modelu A lub B. Objął on grupę 64 chorych, a wyniki porównano z rezultatami uzyskanymi w grupie 55 pacjentów zakwalifikowanych do rehabilitacji, ale z różnych przyczyn niemogących w niej uczestniczyć. U wszystkich chorych porównano wyniki testu wysiłkowego i pomiaru prędkości fali tętna.

W grupie 1 efektami przeprowadzonego treningu fizycznego były wzrost tolerancji wysiłku oraz istotna poprawa podatności tętnic wyrażająca się spadkiem PWV z $12,8 \pm 1,6$ m/s do $8,7 \pm 1,8$ m/s. Ta korzystna tendencja utrzymywała się w badaniu wykonanym w obserwacji odległej (6. miesiąc). Regularnie wykonywane ćwiczenia fizyczne wpływają na zwiększenie biodostępności tlenu azotu, ograniczają syntezę endoteliny i redukują stres oksydacyjny [13, 14]. Jednym z prawdopodobnych mechanizmów wyjaśniających poprawę podatności tętnic pod wpływem treningu fizycznego jest jego oddziaływanie na śródbłonek naczyniowy. Safar i wsp. [15] oraz Guijarro i wsp. [16] wskazali na istotną rolę śródbłonek w regulowaniu podatności tętnic, a metoda pomiaru PWV stała się przydatna w ocenie jego funkcji [17]. Z kolei wpływ ćwiczeń fizycznych na podatność tętnic ma charakter bardziej złożony i działanie na śródbłonek może być dodatkowo wzmocnione strukturalnymi zmianami zachodzącymi w ścianie naczynia pod wpływem treningu fizycznego. Podkreślając tak istotną poprawę podatności tętnic pod wpływem aktywności fizycznej, należy zaznaczyć, że niektóre leki hipotensyjne wywierają niezależny korzystny wpływ na właściwości mechaniczne tętnic, w tym na prędkość fali tętna. Działanie takie jest szczególnie dobrze udokumentowane w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny i nie można tu pominąć wyników badania *Canadian* [18] oraz *Complior* [19].

Interesujące wyniki badań oceniających wpływ simwastatyny na podatność tętnic uzyskali Kurpesa i wsp. [20], którzy wykazali, że simwastatyna zmniejsza PWV u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Podobne wyniki wskazujące na istotną poprawę podatności dużych tętnic u osób leczonych atorwastatyną opublikowali Ferrier i wsp. [21]. W niniejszej pracy porównywane dwie grupy chorych po zawale serca nie różniły się pod względem stosowanej farmakoterapii, natomiast tylko grupa 1 odbyła regularny trening fizyczny według modelu A lub B. Dlatego też słuszny wydaje się wniosek, że II faza rehabilitacji kardiologicznej istotnie wpływała na zmniejszenie PWV u pacjentów w grupie 1. W wielu pracach wykazano również, że sztywność aorty i dużych tętnic wzrasta z wiekiem [22–24]. W niniejszej pracy grupa 2 była starsza i przeważały w niej kobiety, nie były to jednak różnice statystycznie. Również częstość występowania nadciśnienia tętniczego była porównywalna w obu grupach.

Obserwacje dotyczące wpływu treningu fizycznego na podatność tętnic mogą mieć istotne skutki kliniczne. Trening fizyczny, będący nefarmakolo-

gicznym sposobem leczenia, wspomaga sposób postępowania u osób z chorobą niedokrwienną serca, między innymi poprzez poprawę podatności tętnic. Postępujące zmiany strukturalne w tętnicznej części krążenia nasilają spadek przepływu w tętnicach i na poziomie mikrokrążenia. Możliwość spowolnienia tego procesu może stanowić bardzo ważną kwestię w terapii chorych po zawale serca, ponieważ będzie wpływać na zmniejszenie ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca, zgon i udar mózgu.

Wnioski

1. U chorych po zawale serca kontrolowany trening fizyczny poprawia tolerancję wysiłku.
2. Rehabilitacja fizyczna korzystnie wpływa na podatność dużych tętnic, prawdopodobnie poprzez poprawę funkcji śródbłonek.

Piśmiennictwo

1. Leitch J.W., Newling R.P., Basta M., Inder K., Dear K., Fletcher P.J. Randomized trial of a hospital-based exercise training program after acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 1263–1268.
2. Yu C.M., Lau C.P., Cheung B.M. Clinical predictors of morbidity and mortality in patients with myocardial infarction or revascularization who underwent cardiac rehabilitation. *Am. J. Cardiol.* 2000; 85: 344–349.
3. Malfato G., Facchini M., Bragato R., Branzi G., Sala L., Leonetti G. Short and long term effects of exercise training on the tonic automatic modulation of heart rate variability after myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 532–538.
4. Lucini D., Milani R.V., Costantino G., Lavie C.J., Porta A., Pagani M. Effects of cardiac rehabilitation and exercise training on autonomic regulation in patients with coronary artery disease. *Am. Heart J.* 2002; 143: 977–983.
5. 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.
6. Pina I., Balady G., Handson P. i wsp. Guidelines for clinical exercise testing laboratories. *Circulation* 1995; 91: 912–921.
7. Feigenbaum H. *Echocardiography*. Wyd. 5. Lea and Febiger, Philadelphia 1994.
8. Asmar R., Bentos A., Topouchian J. i wsp. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26: 485–490.

9. Dylewicz P., Jegier A., Piotrowicz R. i wsp. Kompleksowa rehabilitacja kardiologiczna. Stanowisko ds. Opracowania Standardów Rehabilitacji Kardiologicznej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Folia Cardiol.* 2004; 11 (supl. A): A29.
10. Rudnicki S. Rehabilitacja w chorobie niedokrwiennej serca. W: Giec L. red. *Choroba niedokrwienna serca*. PZWL, Warszawa 1996.
11. Franklin B., Bonzheim K., Warren J. i wsp. Effects of a contemporary, exercise-based rehabilitation and cardiovascular risk-reduction program on coronary patients with abnormal baseline risk factors. *Chest* 2002; 122: 338–343.
12. 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.
13. Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A. i wsp. Arterial stiffness and risk coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113: 657–663.
14. Gorce N., Vita J.A., Bader D.S. i wsp. Effect of exercise on upper and lower extremity endothelial function in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 124–127.
15. Safar M., Chamiot-Clere P., Dagher G., Renaud J.F. Pulse pressure, endothelium function, and arterial stiffness in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2001; 38: 1416–1421.
16. Guijarro C., Blanco-Colio I.M., Ortego M. i wsp. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis muscle cells in culture. *Circ. Res.* 1998; 83: 490–500.
17. Naka K., Tweddel A., Doshi S. i wsp. Flow mediated changes in pulse wave velocity: a new clinical measure of endothelial function. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 302–309.
18. Lacourciere Y., Beliveau R., Conter H.S. i wsp. Effects of perindopril on elastic and structural properties of large arteries in essential hypertension. *Can. J. Cardiol.* 2004; 20: 795–799.
19. Asmar R., Topouchian J., Pannier B. i wsp. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior Study. *J. Hypertens.* 2001; 19: 813–818.
20. Kurpesa M., Rechciński T., Trzos E., Wierzbowska K., Krzemińska-Pakuła M. Wpływ przewlekłego leczenia statyną na podatność tętnic w samoistnym nadciśnieniu tętniczym. *Folia Cardiol.* 2004; 11: 929–937.
21. Ferrier K.E., Muhlamnn M.H., Baguet J.P. i wsp. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 1020–1025.
22. Vaitkevicius P., Fleg J., Engel J. i wsp. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993; 88: 1456–1462.
23. Sherratt M.J., Wess T.J., Baldock C. i wsp. Fibrillin-rich microfibrils of the extracellular matrix ultrastructure and assembly. *Micron* 2001; 32: 185–200.
24. Willum-Hansen T., Staessen J.A., Torp-Pedersen C. i wsp. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664–570.