

¹Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Warszawa²Klinika Wad Wrodzonych, Instytut Kardiologii, Warszawa

Wczesne zmiany w układzie sercowo-naczyniowym u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym

Subclinical target organ damage in patients with essential hypertension

Summary

Assessment of subclinical target organ damage is a key element in the management of patients with hypertension. Impaired diastolic function and increased LV mass are common findings in hypertensive patients and may occur early in the natural history of hypertension. Ultrasonographic measurements of intima-media thickness (IMT) in carotid arteries are being applied extensively and have been regarded as a valid indicator of atherosclerosis. Several studies showed association between IMT and hypertensive target organ damage, cardiovascular events and risk factors. Microalbuminuria is a marker for generalized vascular dysfunction, is the earliest sign of nephropathy and predicts target organ damage, notably renal disease. Hypertensive patients with microalbuminuria had a significantly higher prevalence of CAD, LV hypertrophy, MI and stroke. The modern goal of the treatment of hypertension is to prevent progression, or even to reverse, subclinical target organ damage.

key words: hypertension, cardiovascular system, subclinical target organ damage, microalbuminuria

Arterial Hypertension 2005, vol. 9, no 3, pages 157–167.

W ostatnich dekadach — dzięki rozwojowi biologii molekularnej oraz wprowadzeniu nowych, nieinwazyjnych metod diagnostycznych — dokonał się znaczący postęp dotyczący możliwości oceny struk-

tury i funkcji układu sercowo-naczyniowego. U chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym umożliwił on ocenę wczesnych zmian w obrębie serca i naczyń, poprzedzających rozwój miażdżycy i wynikających z niej powikłań sercowo-naczyniowych. W niniejszym opracowaniu zostaną omówione wczesne powikłania nadciśnienia tętniczego, które rozwijają się w obrębie serca, naczyń oraz nerek.

Zmiany w obrębie mięśnia sercowego

W praktyce klinicznej nieinwazyjną metodą oceny serca jest badanie echokardiograficzne. Echokardiografia dwuwymiarowa z dopplerowską rejestracją przepływów wewnątrzsercowych umożliwia ocenę struktury i geometrii lewej komory, jej funkcji skurczowej, a także rozpoznanie częstej w nadciśnieniu dysfunkcji rozkurczowej komory.

Najnowsze prace wykazały przydatność echokardiografii w rozpoznawaniu wczesnych zmian w obrębie serca, mających wpływ na rokowanie chorego. Tak więc, badania ultrasonograficzne układu sercowo-naczyniowego mogą mieć znaczenie dla zmiany kwalifikacji chorych do poszczególnych grup ryzyka powikłań narządowych nadciśnienia [1–3].

Za najbardziej charakterystyczne zmiany w sercu w przebiegu nadciśnienia tętniczego uważa się pogrubienie ścian, wzrost masy mięśnia lewej komory (LVM, *left ventricular mass*), przebudowę komory oraz dysfunkcję rozkurczową.

Ważnym parametrem funkcji komory jest jej wymiar końcoworozkurczowy (LVEDd, *left ventricular end-diastolic diameter*). Przerost mięśnia ocenia się na podstawie rozkurczowej grubości przegrody międzykomorowej (IVS, *interventricular septum*), ściany

Adres do korespondencji: lek. Magdalena Gajewska
Klinika Nadciśnienia Tętniczego,
Instytut Kardiologii
ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa
tel.: (022) 34-34-339, faks: (022) 34-34-517
e-mail: magda_gajewska@o2.pl

 Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1428-5851

tylnej (PWT, *posterior wall thickness*) i LVM. Przebudowę lewej komory w nadciśnieniu tętniczym określa się na podstawie wskaźnika masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*, norma u kobiet $< 110 \text{ g/m}^2$, zaś u mężczyzn $< 125 \text{ g/m}^2$) oraz względnej grubości mięśnia (*relative wall thickness*, $\text{RWT} = \text{IVS} + \text{PWT}/\text{LVEDd}$ lub $\text{RWT} = 2\text{PWT}/\text{LVEDd}$, norma $< 0,45$).

Wyróżniono cztery typy przebudowy lewej komory. U chorych z prawidłową LVM geometria komory może być prawidłowa ($\text{RWT} < 0,45$) lub może wystąpić koncentryczna przebudowa komory ($\text{RWT} \geq 0,45$). U chorych ze zwiększoną LVM przerost może być koncentryczny ($\text{WGM} \geq 0,45$) lub ekscentryczny ($\text{RWT} < 0,45$).

W badaniach własnych przerost lewej komory (LVH, *left ventricular hypertrophy*) (RWT i LVM) w znacznie większym stopniu korelował z pomiarami ciśnienia tętniczego w 24-godzinnym automatycznym monitorowaniu (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) w porównaniu z pomiarami tradycyjnymi [4]. Należy podkreślić, że tendencję do pogrubienia mięśnia i niekorzystnej przebudowy komory obserwuje się już w łagodnym nadciśnieniu tętniczym [5].

Powszechną opinię, że dysfunkcja rozkurczowa jest najwcześniejszą zmianą w sercu w nadciśnieniu tętniczym i poprzedza pojawienie się przerostu mięśnia sercowego, podważyli Palatini i wsp. [5]. Częste występowanie dysfunkcji rozkurczowej w publikowanych wcześniej badaniach wspomniani autorzy wiążą ze starszym wiekiem i współistnieniem otyłości u badanych osób.

W wielośrodkowym badaniu znanym pod akronimem HARVEST (*Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study*) przeprowadzonym u młodych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku 18–45 lat przebudowę lewej komory stwierdzono już w początkowym okresie nadciśnienia. U chorych z łagodnym nadciśnieniem tętniczym wykazano znacznie większą grubość mięśnia — większy zsumowany wymiar rozkurczowy IVS i PWT (+1,8 mm), większy LVMI (+10,4 g/m^2) oraz większą wartość RWT (+0,032) w porównaniu z grupą zdrowych ochotników. Należy jednak zaznaczyć, że parametry te nie przekraczały wartości umożliwiających rozpoznanie LVH lub koncentrycznej przebudowy komory.

W badanej grupie tylko u chorych z tendencją do LVH i zaburzoną geometrią komory obserwowano jedynie niewielkiego stopnia zaburzenia napełniania komory (większa fala przedsionkowa napływu mitralnego, *Amax*) [6].

W praktyce klinicznej na podstawie rutynowo ocenianych wskaźników funkcji skurczowej lewej

komory — zarówno frakcji skracania wymiaru wewnętrznego komory w osi krótkiej, a więc endokardium (eFS, *endocardium fractional shortening*), jak i frakcji wyrzutowej komory (EF, *ejection fraction*) — przyjmuje się, że funkcja skurczowa lewej komory w nadciśnieniu tętniczym długo pozostaje prawidłowa. Lund-Johansen jako pierwszy zauważył u młodych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zmniejszenie EF lewej komory w czasie próby wysiłkowej przy dużym obciążeniu, co wskazuje na upośledzenie jej funkcji skurczowej [7].

Związek nieprawidłowej funkcji skurczowej lewej komory w spoczynku z jej wysiłkową dysfunkcją (obniżona wysiłkowa EF lewej komory w badaniu radioizotopowym) u chorych z nadciśnieniem tętniczym przebiegającym bezobjawowo potwierdzili Schussheim i wsp. [8]. Autorzy oceniali wskaźnik frakcji skracania włókien środkowej warstwy mięśnia lewej komory (mFS, *midwall fractional shortening*) w prezentacji *M-mode*, uznany za bardziej fizjologiczny wskaźnik skurczowej czynności lewej komory i jej kurczliwości. Oceniano również jego procentową wartość w stosunku do przewidywanego prawidłowego końcowoskurczowego naprężenia włókien okrężnych.

De Simone i wsp. [9] we wcześniejszych badaniach wykazali znaczenie rokownicze obniżonej bezwzględnej i przewidywanej wartości mFS oraz ich odwrotnie proporcjonalną zależność z LVM u chorych z nadciśnieniem tętniczym przebiegającym bezobjawowo. Wykazano, że upośledzoną funkcję komory ujawnia wskaźnik mFS/końcoworozkurczowe naprężenie, a nie rutynowo obliczana frakcja skracania powierzchni wsierdziejowej mięśnia komory (eFS), zależna od obciążenia następczego i oceniająca funkcję jamy komory, a nie kurczliwość mięśnia.

W badaniu HARVEST obniżoną kurczliwość komory obliczaną na podstawie wskaźników mFS stwierdzono u młodych pacjentów z granicznym i łagodnym nadciśnieniem tętniczym i większą RWT [10]. Niekorzystny wpływ skurczowego ciśnienia tętniczego oceniany w całodobowym pomiarze ciśnienia na kurczliwość komory bez cech przerostu mięśnia obserwowano w badaniu *Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale* (PIUMA) [11].

Współwystępowanie obniżonej wartości mFS i zwiększonej LVM wiąże się z częstszym występowaniem epizodów sercowo-naczyniowych oraz zgonów w odległej obserwacji [9]. Dodatkowym czynnikiem niekorzystnym rokowniczo może być zaburzona dyspersja odstępu QT w badaniu EKG, stwierdzana w granicznym i łagodnym nadciśnieniu tętniczym [12]. Wykazano istotnie większą dyspersję odstępu QT u chorych z koncentrycznym LVH w po-

równaniu z osobami z prawidłową geometrią komory i jej zmniejszenie po leczeniu i redukcji LVM [12].

Nie udokumentowano znaczenia zaburzonej rezerwy przepływu wieńcowego obserwowanej już w granicznym nadciśnieniu tętniczym u młodych mężczyzn [13]. Upośledzenie przepływu wieńcowego może mieć wpływ na nieprawidłową funkcję skurczową lewej komory w jej osi długiej, którą stwierdzono w dopplerowskim badaniu tkankowym u chorych z nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącą dysfunkcją rozkurczową [14].

Badania przeprowadzone w ostatnich latach wykazały, że rozkurczowa dysfunkcja lewej komory jest czynnikiem zwiększonego ryzyka incydentów w układzie sercowo-naczyniowym, niezależnie od LVM i wartości ciśnienia tętniczego w ABPM u nieleczonych pacjentów z łagodnym nadciśnieniem tętniczym [15]. W praktyce klinicznej najczęściej funkcję rozkurczową lewej komory ocenia się na podstawie następujących dopplerowskich wskaźników napływu mitralnego: czasu rozkurczu izowolumetrycznego (IRT, *isovolumic relaxation time*), maksymalnej amplitudy fali wczesnego napływu mitralnego (E_{max}) i fali późnego napływu mitralnego związanego ze skurczem przedsionka (A_{max}), ich stosunku E_{max}/A_{max} oraz czasu deceleracji ramienia zstępującego fali E (t_{decE} , *deceleration time*).

Można wyróżnić trzy typy zaburzeń napływu: najczęściej w nadciśnieniu tętniczym występują zaburzenia relaksacji (mała E_{max} , duża A_{max} , $E_{max}/A_{max} < 1,0$, wydłużone IRT i t_{decE}), często pozorna normalizacja napływu ($E_{max} > A_{max}$, prawidłowe IRT, t_{decE}), sporadycznie restrykcyjna krzywa napełniania komory ($E_{max}/A_{max} > 2$, bardzo krótkie IRT, t_{decE}). Duża zależność wskaźników funkcji rozkurczowej od wieku badanych, częstości rytmu serca, a także obciążenia komory utrudnia ich ocenę [16, 17]. Philips i wsp. u 22% badanych pacjentów z granicznym i łagodnym nadciśnieniem tętniczym poniżej 50 roku życia stwierdzili zaburzone napełnianie komory mimo braku przerostu mięśnia sercowego [18]. Warto pamiętać, że pozorna normalizacja napływu mitralnego istotnie ogranicza jego zastosowanie w codziennej praktyce. Alternatywną metodą oceny napełniania lewej komory jest analiza podokresów napełniania lewej komory z zastosowaniem metody automatycznego odwzorowania zarysu wsierdza (*acoustic quantification*).

Muscholl i wsp. sugerują wyższość tej metody, gdyż ujawnia ona zaburzenia napełniania komory u chorych z łagodnym nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza bez współistniejącego przerostu mięśnia sercowego, u których badanie dopplerowskie nie wykazało dysfunkcji rozkurczowej [19]. Brak przerostu

mięśnia u pacjentów z dysfunkcją rozkurczową lewej komory wskazuje na wpływ podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego na zaburzenia napełniania komory. Wykazano, że funkcja rozkurczowa jest bardziej powiązana z wartością ciśnienia tętniczego ocenianą w ABPM w porównaniu z wartościami obserwowanymi w pomiarach klinicznych. Warto odnotować, że największy wpływ na zaburzenia napełniania ma podwyższone średnie ciśnienie tętnicze w godzinach nocnych [20].

W nadciśnieniu tętniczym wcześniej obserwuje się poszerzenie jamy lewego przedsionka. Jego przyczyną może być wzrost obciążenia następczego lub zmiana podatności lewej komory. Wobec braku istotnych zaburzeń napełniania komory we wczesnej fazie nadciśnienia, poszerzenie przedsionka należy wiązać z nieprawidłowym obciążeniem następczym. Podobnie jak w przypadku dysfunkcji rozkurczowej, większy wpływ na poszerzenie przedsionka ma wartość ciśnienia rejestrowana w ABPM — zwłaszcza średniego ciśnienia w godzinach nocnych — w porównaniu z pomiarem klinicznym, nawet przy współistniejącym LVH i dysfunkcji rozkurczowej lewej komory [21].

Pogrubienie błony środkowej i wewnętrznej tętnic

Uważa się, że pogrubienie błony wewnętrznej i środkowej (IMT, *intima-media thickness*) — oceniane najczęściej w obrębie tętnicy szyjnej — poprzedza rozwój ogniskowych zmian miażdżycowych [22].

Grubość błony środkowej i wewnętrznej ocenia się najczęściej w obrębie tętnic szyjnych metodą ultrasonograficzną dwuwymiarową. Metoda ta, z powodu zbyt małej rozdzielczości, umożliwia jedynie łączną ocenę IMT, czyli tak zwanego kompleksu błony wewnętrznej i środkowej [23].

Zaletą tej metody jest jej nieinwazyjność oraz powtarzalność. Pomiaru dokonuje się zazwyczaj na ścianie dalszej: tętnicy szyjnej wspólnej, rozwidlenia tętnicy szyjnej wspólnej oraz tętnicy szyjnej wewnętrznej po obu stronach. W każdym z analizowanych odcinków można oceniać wiele punktów — im większa liczba pomiarów w różnych projekcjach, tym lepsze odzwierciedlenie istniejących zmian miażdżycowych oraz większy stopień korelacji pomiaru IMT między innymi z LVM [23].

Pomiary wykonuje się ręcznie lub za pomocą algorytmu automatycznego pomiaru szarości, zaś wartość IMT można przedstawić jako: średnią ze wszystkich pomiarów (IMT_{mean}); średnią z pomiarów maksymalnych ($IMT_{meanmax}$) oraz jako naj-

większą wartość wybraną spośród wszystkich projekcji (razem z pomiarem blaszki miażdżycowej) (IMT_{max}). Warte uwagi są badania Zielińskiego i wsp., które wykazały bardziej wyrażone zmiany IMT w obrębie opuszki niż w przedopuzzkowych odcinkach tętnic szyjnych [22].

Należy podkreślić, że w dotychczasowych badaniach jednym z najważniejszych niezależnych czynników wpływających na IMT jest naciśnienie tętnicze, a zwłaszcza wzrost ciśnienia skurczowego [24–28].

W ostatnio opublikowanym badaniu przeprowadzonym w grupie 323 chorych z naciśnieniem tętniczym Tartiere i wsp. zwrócili uwagę na związek między IMT a podwyższonym ciśnieniem tętna, które uważane jest za niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego [24].

Udokumentowano zależność między IMT a czynnikami ryzyka zmian w układzie sercowo-naczyniowym, takimi jak: wiek, płeć męska, palenie tytoniu, otyłość, hipercholesterolemia, hiperhomocysteinemia, hiperurykemia, cukrzyca [24–26].

Prowadzone badania wykazały związek między IMT tętnicy szyjnej a zmianami w układzie sercowo-naczyniowym rozwijającymi się w przebiegu naciśnienia tętniczego — między innymi z dysfunkcją rozkurczową lewej komory, przerostem mięśnia sercowego, dysfunkcją śródbłonna, zmianami miażdżycowymi w naczyniach wieńcowych czy mikroalbuminurią [27, 28].

Również najnowsze badania Takiuchi i wsp. wykazały korelację między IMT_{max} a występowaniem powikłań narządowych naciśnienia tętniczego — retinopatii, mikroalbuminurii, LVH — oraz stężeniem $hsCRP$ (*high sensitivity C-reactive protein*) w osoczu [25].

Jak już wspomniano, pogrubienie błony środkowej i wewnętrznej jest wskaźnikiem wczesnych zmian miażdżycowych, a wyniki dotychczasowych badań wskazują na znaczenie rokownicze IMT w przewidywaniu rozwoju powikłań w układzie sercowo-naczyniowym — między innymi zawału serca czy udaru mózgu. Do najważniejszych programów należą badania znane pod akronimami KIID (*Kuopio Ischaemic Heart Disease*), ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*), CHS (*Cardiovascular Health Study*), APROS (*Assessment of Prognostic Risk Observational Survey*) czy *Rotterdam Study* [29–33].

Trzeba podkreślić, że grubość błony środkowej jest zmienną ciągłą zależną od wieku i trudno jest jednoznacznie określić jej normę, czyli punkt odjęcia, powyżej którego wzrasta ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych.

Obecnie przyjmuje się, że o pogrubieniu kompleksu IMT świadczy zwiększenie jej grubości powyżej

1 mm. Wykazano jednak, że średnia wartość IMT powyżej 0,8 mm wskazuje na podwyższone ryzyko incydentów naczyniowych. Nie jest też określona wartość pogrubienia kompleksu IMT , powyżej której stwierdza się występowanie blaszki miażdżycowej — przyjmuje się zazwyczaj wartość 1–1,3 mm [22, 23, 34].

Panuje pogląd, że badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych umożliwia bardziej dokładną ocenę całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z naciśnieniem tętniczym. Wykazano, że badanie to pozwala na zakwalifikowanie wyższego odsetka chorych do grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka niż na podstawie tylko badań podstawowych, co ma istotne znaczenie w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego i podjęciu decyzji terapeutycznych [34, 35].

Zgodnie z ostatnimi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Naciśnienia Tętniczego i Kardiologicznego (ESH/ECC, *European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology*) oraz Polskiego Towarzystwa Naciśnienia Tętniczego, zwiększenie IMT do wartości równej lub wyższej od 0,9 mm i/lub obecność blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych zalicza się do powikłań narządowych naciśnienia. Podkreśla się, że badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych jest zalecane u pacjentów z naciśnieniem tętniczym, zwłaszcza u tych, u których rutynowe badania nie ujawniły zmian narządowych [34, 35].

Ze względu na fakt, że pomiar IMT jest dokładny, cechuje się powtarzalnością oraz odzwierciedla ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, jest stosowany jako pośrednie, a także główne kryterium oceny w badaniach oceniających działanie przeciwmiażdżycowe różnych grup leków hipotensyjnych [23].

Należy jednak podkreślić, że kilka badań klinicznych znanych pod akronimami ASAP (*Azimidide Supraventricular Arrhythmia Program*), ACAPS (*Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study's*), REGRESS (*Regression Growth Evaluation Statin Study*), KAPS (*Kuopio Atherosclerosis Prevention Study*) czy LIPID (*Long-term intervention with pravastatin in ischemic disease*) oceniało i potwierdziło skuteczność statyn w przeciwdziałaniu progresji IMT w tętnicach szyjnych. Badano najczęściej chorych z hipercholesterolemią, a naciśnienie tętnicze nie stanowiło kryterium włączenia do badania [23, 36].

Spośród leków hipotensyjnych oceniano głównie antagonistów wapnia, inhibitory konwertazy angiotensyny oraz β -adrenolityki [37–39].

Duże zainteresowanie wzbudziło badanie znane pod akronimem ELSA (*European Lacidipine Study on Atherosclerosis*), w którym oceniano wpływ leczenia hipotensyjnego antagonistą wapnia (lacidipiną) oraz lekiem blokującym receptory β -adrenergiczne (atenololem) na rozwój miażdżycy w obrębie tętnicy

szyjnej u chorych na umiarkowane nadciśnienie pierwotne, poddanych 4-letniej obserwacji. Wyniki programu wskazują na bardziej zaznaczone zwolnienie progresji zmian w obrębie błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej pod wpływem antagonisty wapnia [37].

Warto też wspomnieć o badaniu określanym w skrócie jako PREVENT (*Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc® Trial*). W trwającej 3 lata obserwacji 825 osób z chorobą wieńcową i udokumentowanymi w koronarografii zmianami miażdżycowymi w obrębie tętnic wieńcowych, leczonych amlodipiną (w dawkach 5–10 mg), stwierdzono istotne zmniejszenie IMT w obrębie tętnicy szyjnej. Obserwowano mniejszą częstość niestabilnej choroby wieńcowej oraz mniejszą częstość zabiegów rewaskularyzacji naczyń wieńcowych [38].

W badaniu *Verapamil in Hypertension Atherosclerosis Study* (VHAS) leczenie werapamilem w porównaniu z leczeniem chlortalidonem okazało się skuteczniejsze w zmniejszeniu liczby blaszek miażdżycowych, ale nie wykazało różnicy w hamowaniu progresji pogrubienia IMT [39].

Na uwagę zasługują badania znane pod akronimami SECURE (*Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril [Altace®] and vitamin E*) i BCAPS (*Beta-blocker Cholesterol-lowering Asymptomatic Plaque Study*), które wykazały korzystny wpływ odpowiednio inhibitora konwertazy angiotensyny — ramiprilu — oraz β -adrenolityku — metoprololu — na hamowanie progresji IMT [40, 41].

Mimo że celem niniejszego opracowania jest przedstawienie wczesnych powikłań w układzie sercowo-naczyniowym, wpływ leczenia hipotensyjnego na IMT przedstawiono w badaniach obejmujących chorych z bardziej zaawansowanym nadciśnieniem tętniczym. Należy oczekiwać, że ten korzystny efekt może być również wyrażony we wczesnym okresie nadciśnienia tętniczego.

Kończąc, należy podkreślić znaczenie wykrycia u chorych z nadciśnieniem tętniczym wczesnych zmian w obrębie dużych tętnic. Współczesna farmakoterapia stwarza bowiem możliwość zahamowania bądź regresji zmian poprzedzających rozwój miażdżycy.

Dysfunkcja śródbłonna

Badania prowadzone w ciągu ostatnich dwóch dziesięcioleci przyczyniły się do poznania roli śródbłonna w regulacji ciśnienia tętniczego oraz w procesach hemostazy.

Na uwagę zasługuje opublikowane na początku 2005 roku stanowisko Grupy Roboczej ESH znanej jako *Endothelins and Endothelial Factors*, opracowane przez grono wybitnych badaczy tego zagadnienia [42, 43].

Wyrażono pogląd, że obok nadciśnienia tętniczego do najważniejszych stanów towarzyszących dysfunkcji śródbłonna i przyczyniających się do jej rozwoju należą: palenie tytoniu, dyslipidemia, hiperhomocysteinemia, cukrzyca, otyłość, choroba wieńcowa, choroba naczyniopochodna mózgu oraz niewydolność serca [42, 43].

Za szczególnie ważne dla poznania udziału dysfunkcji śródbłonna w patogenezie różnych stanów chorobowych uznano opracowanie metod pozwalających ocenić czynność śródbłonna [43–45].

Wymienić tu należy między innymi metodę ultrasonograficzną umożliwiającą ocenę reakcji ściany naczynia na podanie różnych substancji wazoaktywnych. Należy do nich acetylocholina, która przy prawidłowej czynności śródbłonna powoduje rozkurcz ściany naczynia, a w przypadku uszkodzenia śródbłonna — skurcz naczynia [43–45].

Inna metoda opiera się na ocenie zmiany średnicy tętnicy w odpowiedzi na zwiększenie przez nią przepływu krwi. W warunkach fizjologicznych w wyniku działania siły ścinającej (*shear stress*) zwiększa się wytwarzanie przez śródbłonek tlenku azotu i dochodzi do rozszerzenia tętnicy (FMD, *flow mediated dilatation*). W warunkach zaburzonej funkcji śródbłonna czynność rozkurczowa tętnicy w odpowiedzi na zwiększony przepływ krwi jest upośledzona. Badanie to opiera się na pomiarze ultrasonograficznym tętnicy ramieniowej podczas zwalniania założonego na nią mankieta.

Do innych metod służących ocenie czynności śródbłonna należy oznaczanie we krwi substancji wydzielanych przez śródbłonek — tlenku azotu, endoteliny czy adrenomedulliny [43].

Zgodnie ze stanowiskiem *Endothelins and Endothelial Factors* do wskaźników dysfunkcji śródbłonna zalicza się obok endoteliny 1 cząsteczki adhezyjne, takie jak selektyna E, selektyna P, cząsteczki przylegania międzykomórkowego (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule*), naczyniowe cząsteczki przylegania komórkowego (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule*).

Należą do nich także oznaczane we krwi cytokiny — interleukina 6, czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), metaloproteinazy oraz CRP.

Wyniki ostatnio prowadzonych badań wskazują, że CRP odznacza się właściwościami promiażdżycowymi. Zwiększa sekrecję endoteliny i obniża biodostępność tlenku azotu w komórkach śródbłonna, a także wzmacnia sekrecję cząsteczek adhezyjnych. W świetle zapalnej hi-

pothey miażdżycy CRP można uznać nie tylko za wskaźnik procesu zapalnego, ale także jako czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego [42, 43].

Stosowanie omówionych metod nie wyszło jak dotąd poza obręb wysokospecjalistycznych ośrodków badawczych, co wiąże się z faktem, że niektóre z nich mają charakter inwazyjny — są też czasochłonne i kosztowne [43].

Oznaczanie niektórych związków wazoaktywnych we krwi nie odzwierciedla ich rzeczywistego wytwarzania przez śródbłonek. Odnosi się to między innymi do oznaczania we krwi endoteliny 1, gdyż większa jej część jest wydzielana do wnętrza ściany naczynia, gdzie wywiera działanie autokrynne i parakrynne.

Również oznaczanie stężenia tlenu azotu we krwi wiąże się z trudnościami metodycznymi. Trzeba też pamiętać, że związek ten wytwarzany jest nie tylko w śródbłonku, ale także w leukocytach, płytkach krwi i na zakończeniach nerwowych [42, 43].

Warte uwagi jest wiele prac poświęconych genetycznym uwarunkowaniom dysfunkcji śródbłonka. Dotyczyły one głównie polimorfizmu genu konwertazy angiotensyny i genu receptora angiotensyny II, jak również polimorfizmu genu śródbłonkowej syntazy tlenu azotu. Nie dostarczyły one jednoznacznych wyników, ale z pewnością badania nad znaczeniem czynnika genetycznego będą stanowić jeden z głównych nurtów badań nad biologią ściany naczynia [42, 43, 46].

Jak już wspomniano, badania rozpoczęte na początku lat 90. XX wieku dostarczyły dowodów wskazujących na rozwój dysfunkcji śródbłonka w przebiegu nadciśnienia tętniczego [42, 43, 47, 48].

Na szczególną uwagę zasługują badania Taddei i wsp. przeprowadzone w grupie 53 osób zdrowych i 53 chorych z nadciśnieniem tętniczym. W obu grupach nie stwierdzono obecności czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. U chorych z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono obniżoną reakcję ściany tętnicy ramieniowej na podanie acetylocholinę w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Obserwowano silnie wyrażoną ujemną zależność między wazodylatacją spowodowaną acetylocholiną a wiekiem badanych, przy czym zależność tę stwierdzono w obu badanych grupach [42, 47, 49].

Godne odnotowania są badania przeprowadzone przez grupę badaczy z Uniwersytetu Harvarda w Stanach Zjednoczonych. Autorzy oceniali wpływ wieku na czynność rozkurczową śródbłonka u 119 zdrowych osób w poszczególnych dekadach od 20 do 70 roku życia.

Posługiwano się oceną przepływu krwi w tętnicy ramieniowej po podaniu metacholinę metodą plety-

zmograficzną. Wykazano, że funkcja rozkurczowa tętnicy zależna od śródbłonka ulega postępującemu obniżeniu z wiekiem. Obserwowano wyraźną zależność między starszym wiekiem a odpowiedzią ściany tętnicy na metacholinę [50, 51].

Przed kilkoma laty ukazała się praca, która wykazała u potomstwa prawidłowym ciśnieniem tętniczym z obciążającym wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia upośledzenie funkcji śródbłonka. Wyniki badań sugerowały znaczenie predyspozycji genetycznej w rozwoju zmian naczyniowych [52].

Znaczenie kliniczne oceny funkcji śródbłonka podkreślają interesujące badania Perticone i wsp. Autorzy u 225 nieleczonych chorych z nadciśnieniem tętniczym oceniali czynność śródbłonka na podstawie zmian przepływu krwi w tętnicy przedramieniowej po podaniu acetylocholinę. Wykazano, że zaburzona funkcja rozkurczowa naczynia zwiększała ryzyko zmian w układzie sercowo-naczyniowym w czasie dalszej wielomiesięcznej obserwacji [53].

Dotychczasowe badania wskazują, że niektórym składowym zespołu metabolicznego towarzyszy rozwój dysfunkcji śródbłonka.

Dobrze udokumentowany jest niekorzystny wpływ hiperlipidemii na czynność śródbłonka [43, 54].

U osób z hipercholesterolemią wykazano upośledzenie zdolności rozkurczowej tętnicy ramieniowej po podaniu acetylocholinę w porównaniu z osobami z prawidłowym stężeniem cholesterolu [43, 54].

Wlew rHDL zwiększał zdolność rozkurczową u badanych osób, natomiast podanie inhibitora syntazy tlenu azotu niwelowało korzystne działanie rHDL cholesterolu na ścianę naczynia. Autorzy uważają, że korzystny wpływ cholesterolu frakcji HDL zależał od zwiększonej biodostępności tlenu azotu.

Podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL powoduje uszkodzenie funkcji śródbłonka poprzedzające wystąpienie w ich obrębie zmian strukturalnych [43, 54].

We wszystkich zaleceniach ekspertów podkreśla się znaczenie leczenia nefarmakologicznego (modyfikacji stylu życia). Warto w tym miejscu odnotować, że systematyczna aktywność fizyczna poprawia funkcję rozkurczową śródbłonka [55]. Taddei i wsp. oceniali przepływ krwi w tętnicy ramiennej po podaniu acetylocholinę w podgrupach mężczyzn różniących się wiekiem i aktywnością fizyczną [56].

W ostatnich latach podejmowano wiele badań mających na celu poznanie wpływu leków o różnych właściwościach farmakologicznych na zaburzoną funkcję śródbłonka. Badania te dotyczyły głównie preparatów hipotensyjnych. Uzyskane wyniki często były rozbieżne, co w znacznej mierze zależało od czasu ich stosowania i od badanych obszarów naczy-

niowych. Stwierdzono, że spośród leków β -adrenolitycznych leku nowej generacji — nebiwolol — wywiera działanie rozszerzające naczynia wynikające ze zdolności do zwiększonego uwalniania tlenu azotu przez śródbłonek ściany naczyniowej [43, 57–60].

Stwierdzono również w modelu izolowanego serca świnki morskiej, że nebiwolol powodował rozszerzenie naczyń wieńcowych za pośrednictwem tlenu azotu uwalnianego przez śródbłonek.

Inne badania sugerują, że antagoniści wapnia mogą korzystnie modulować hormonalną czynność śródbłonka. Przemawiają za tym obserwacje, że długotrwałe stosowanie leków z tej grupy u chorych z nadciśnieniem tętniczym zwiększa zdolność rozkurczową tętnicy promieniowej w odpowiedzi na podanie acetylocholino [43, 57–60].

Dużo uwagi poświęcono oddziaływaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny na czynność śródbłonka. Wykazano, że mogą one modulować czynność śródbłonka, zwiększając uwalnianie tlenu azotu i hamując wytwarzanie endoteliny [43, 58–61].

W następstwie działania inhibitorów konwertazy angiotensyny dochodzi do wzrostu stężenia bradykininy, która wywiera bezpośrednie działanie rozszerzające i zwiększa wytwarzanie prostacykliny oraz tlenu azotu w obrębie śródbłonka.

Stwierdzono, że dożylnie podanie perindoprilatu przywracało prawidłową funkcję śródbłonka w tętnicach wieńcowych nasierdziowych u chorych z nadciśnieniem pierwotnym.

Wiele prac wskazuje, że antagoniści receptorów angiotensyny II w wyniku oddziaływania na receptory AT2 zwiększają wydzielanie tlenu azotu przez komórki śródbłonka. Wykazano także, że podawany przez rok losartan przywracał prawidłową funkcję śródbłonka u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym [57–60].

Wiele uwagi poświęcono oddziaływaniu leków hipolipemizujących na czynność śródbłonka, a szczególnie dużo prac — plejotropowemu działaniu statyn. Prawdopodobnie świadczy to o bezpośrednim wpływie tych leków na śródbłonek naczyniowy.

W badaniach *in vitro* stwierdzono, że niektóre statyny zwiększają ekspresję śródbłonkowej syntezy tlenu azotu. Również w badaniach klinicznych stwierdzono, że statyny zwiększają biodostępność tlenu azotu. Niektóre z nich, takie jak simwastatyna czy atorwastatyna, zmniejszają wytwarzanie endoteliny przez śródbłonek. Wykazano także, że statyny zmniejszają adhezję leukocytów do śródbłonka i do ściany naczynia [43, 57–60].

Należy podkreślić, że duże znaczenie będzie miało wprowadzenie do praktyki klinicznej łatwo dostępnych wskaźników odzwierciedlających dysfunkcję ko-

mórek śródbłonka naczyniowego w jak najwcześniejszym okresie rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Mikroalbuminuria

Mikroalbuminuria należy do najwcześniejszych objawów uszkodzenia nerek w przebiegu nadciśnienia tętniczego i polega na zwiększonym wydalaniu albumin przez nerki w zakresie niewykrywalnym w rutynowym badaniu moczu. Należy jednak zaznaczyć, że mikroalbuminuria może również występować w przebiegu innych składowych zespołu metabolicznego — otyłości, dyslipidemii czy insulinooporności z wtórną hiperinsulinemią [61–64].

Mikroalbuminurię rozpoznaje się, gdy wydalanie albumin mieści się w zakresie 30–300 mg/dobę w przynajmniej w dwóch z trzech kolejnych pomiarów. Ze względu na znaczne wahania albuminurii zaleca się wykonanie kilku oznaczeń w całodobowej zbiorce moczu. W niektórych sytuacjach ocenę ilościową można oprzeć nie na całodobowej, ale na zbiorce moczu z okresu nocy, przyjmując, że wydalanie albumin w zakresie 20–200 $\mu\text{g}/\text{min}$ stanowi kryterium dla rozpoznania mikroalbuminurii [61–64].

Do najczęściej stosowanych metod pomiaru albumin w moczu należą metoda radioimmunologiczna, nefelometryczna oraz immunoturbidymetryczna. Natomiast do badań przesiewowych oznaczania mikroalbuminurii może służyć stosunek albumin i kreatyniny w pierwszej porannej lub pobranej przygodnie zbiorce moczu oraz test paskowy [61–65].

Prowadzone w ostatnich latach badania szacują, że częstość mikroalbuminurii mieści się w zakresie 11–40% chorych z nadciśnieniem tętniczym i zależy między innymi od wieku i czasu trwania nadciśnienia [65].

Patogeneza mikroalbuminurii jest złożona, u jej podłoża leżą między innymi podwyższone ciśnienie filtracyjne w kłębuszku nerkowym oraz dysfunkcja śródbłonka prowadząca do zwiększonej przepuszczalności naczyń. W ostatnich latach wyrażany jest pogląd, że mikroalbuminuria stanowi odzwierciedlenie uogólnionej dysfunkcji śródbłonka [65].

Przy omawianiu znaczenia mikroalbuminurii u chorych z nadciśnieniem tętniczym na odnotowanie zasługuje rodzime opracowanie Wyrzykowskiego, opublikowane w piśmie *Nadciśnienie Tętnicze* w 2003 roku, oraz opracowanie Karalliedde i Viberti opublikowane w 2004 roku na łamach *American Journal of Hypertension* [61, 65].

Na podstawie przeglądu dotychczasowych badań klinicznych przyjmuje się, że pojawienie się mikroalbuminurii u chorych na nadciśnienie tętnicze pierwotne może być wczesnym wykładnikiem zaburzo-

nej funkcji nerek, jak również może zapowiadać rozwój zmian strukturalnych w układzie krążenia — rozwój LVH, retinopatii, pogrubienia IMT w obrębie tętnicy szyjnej [61, 65].

W klasycznym badaniu Agrawala i wsp. przeprowadzonym w połowie lat 90. ubiegłego wieku w grupie 10 000 chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą mikroalbuminurią wykazano znamienne większą częstość choroby wieńcowej, hiperlipidemii, chorób naczyń obwodowych oraz udaru mózgu w porównaniu z chorymi z nadciśnieniem tętniczym i prawidłowym stężeniem albumin [61].

Mikroalbuminuria jest również uważana za czynnik prognostyczny zwiększonego ryzyka powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego — zawału serca, udaru mózgu, rozwoju niewydolności nerek czy nagłego zgonu [66–70].

Należy podkreślić, że 7 Raport JNC z 2003 roku zalicza mikroalbuminurię do najważniejszych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Dotychczasowe badania wskazują na związek mikroalbuminurii zarówno z klasycznymi, jak i nowo poznаныmi czynnikami ryzyka [35].

Udokumentowano związek mikroalbuminurii z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, otyłością, paleniem tytoniu czy LVH, jak również z podwyższonym stężeniem w osoczu hsCRP, homocysteiny, czynnika PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor*) czy czynnika von Willebranda [65].

Badania prowadzone w ciągu ostatnich kilkunastu lat wskazują, że długotrwałe leczenie hipotensyjne u chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym koryguje zjawisko mikroalbuminurii, prowadząc u części pacjentów do jej zmniejszenia lub ustąpienia. Ze względu na liczne badania oceniające wpływ leczenia hipotensyjnego na zjawisko mikroalbuminurii i ograniczone ramy niniejszego opracowania, omówione zostaną jedynie wyniki wybranych, najnowszych programów klinicznych. Należy jednak podkreślić, że większość ich dotyczy chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z cukrzycą typu 2 [61, 65].

Badania kliniczne wskazują, że spośród poszczególnych grup leków hipotensyjnych najskuteczniej zmniejszają mikroalbuminurię inhibitory konwertazy angiotensyny.

Warte uwagi jest najnowsze badanie znane pod akronimem BENEDICT (*Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial*), którego wyniki ogłoszono w 2004 roku. Do badania włączono 1204 chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z cukrzycą typu 2 oraz prawidłowym stężeniem albumin. W 4-letniej obserwacji oceniano wpływ inhibitora — trandolaprilu, antagonisty wapnia — we-

rapamilu oraz leczenia skojarzonego przedstawicielami obydwu grup leków hipotensyjnych na rozwój mikroalbuminurii w badanej grupie chorych [71].

W porównaniu z placebo wykazano, że korzystny wpływ wyrażający się zapobieganiem rozwojowi mikroalbuminurii obserwowano jedynie u chorych, u których terapia oparta była na stosowaniu inhibitora konwertazy angiotensyny.

Na uwagę zasługuje wielośrodkowe badanie kliniczne znane pod akronimem LIFE (*Losartan Intervention for Endpoint Reduction*) przeprowadzone u ponad 9100 chorych w wieku powyżej 55 lat z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącym przerostem mięśnia sercowego. W 2004 roku ogłoszono wyniki analizy badania LIFE dotyczącej wpływu leczenia antagonistą receptora angiotensyny II oraz β -adrenolitykiem na zjawisko mikroalbuminurii. Wykazano bardziej wyrażony wpływ losartanu w porównaniu z atenololem na zmniejszanie częstości mikroalbuminurii (obniżenie względem wartości wyjściowych w ciągu 2 lat odpowiednio o 33% i 23%) [72].

W innym badaniu znanym pod akronimem MARVAL (*Microalbuminuria Reduction with Valsartan [Diovan[®]]*) wykazano znamienne większy wpływ antagonisty receptorów angiotensyny II — walsartanu — w porównaniu z antagonistą wapnia — amlodipiną — na zmniejszanie mikroalbuminurii u chorych z cukrzycą typu 2 ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym i bez niego [73, 74].

Badanie określane w skrócie jako CALM (*Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria Study*) przeprowadzone u 199 chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 wskazuje na głębszy efekt hipotensyjny oraz zmniejszanie albuminurii w czasie trwającej 12 tygodni terapii skojarzonej antagonisty receptora angiotensyny II — kandesartanu — z inhibitorem konwertazy angiotensyny — lisinoprilem — w porównaniu z działaniem obydwu leków stosowanych oddzielnie [73, 74].

Jednym z głównych celów wielośrodkowego badania NESTOR (*Natrilix SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria*), do którego włączono 1223 chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią, była ocena w rocznej obserwacji wpływu inhibitora konwertazy angiotensyny — enalaprilu — oraz diuretyku — indapamidu SR — na mikroalbuminurię.

Wykazano, że indapamid SR zmniejszył istotnie zarówno częstość mikroalbuminurii, jak i wydalanie albumin z moczem o 35%.

Badanie NESTOR wykazało, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 indapamid SR równie skutecznie jak enalapril zmniejszał mikroalbuminurię oraz wywierał porównywalny efekt hipotensyjny [75].

Podsumowując, dotychczasowe badania udokumentowały nie tylko kliniczne znaczenie mikroalbuminurii jako wczesnego objawu uszkodzenia nerek, ale również znaczenie prognostyczne rozwoju zmian w układzie sercowo-naczyniowym.

Ocena wewnątrznerkowych parametrów hemodynamicznych

W ostatnich latach w diagnostyce nadciśnienia tętniczego w ocenie wewnątrznerkowego przepływu krwi dupleksową metodą dopplerowską podkreśla się znaczenie określania współczynnika oporowości (RI, *resistance index*).

U chorych z nadciśnieniem wywołanym zwężeniem tętnicy nerkowej odzwierciedla on opór panujący w krążeniu nerkowym, wynikający ze stwardnienia zwłaszcza drobnych tętniczek.

Dotychczasowe badania kliniczne, ograniczone jak na razie do nadciśnienia naczyniowo-nerkowego, wskazują na znaczenie prognostyczne określania wskaźnika oporowości w przewidywaniu skuteczności korekcji zwężenia tętnicy nerkowej. Radermacher i wsp. w grupie 138 pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej oceniali wartość prognostyczną omawianego wskaźnika. U pacjentów, u których wykonywano zabieg rewaskularyzacji, obecność podwyższonego wskaźnika oporowości powyżej 80 wiązała się z brakiem powodzenia zabiegu. Z kolei wskaźnik oporowości niższy od 80 miał korzystne znaczenie prognostyczne i wskazywał na większe prawdopodobieństwo obniżenia ciśnienia tętniczego i poprawę funkcji nerek [76].

Na podstawie powyższych obserwacji wysunięto przypuszczenie, że ocena wskaźnika oporowości i wskaźnika pulsacyjności (PI) u chorych z nadciśnieniem pierwotnym może być wykładnikiem wczesnego uszkodzenia nerek.

Pojedyncze jak dotąd badania autorów japońskich wskazują na związek między RI a IMT tętnicy szyjnej u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym [77].

Natomiast badania własne nie wykazały różnic między wartością RI i PI ocenianą u chorych w średnim wieku z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym bez powikłań narządowych a grupą osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Wykazano natomiast związek pomiędzy obydwoma parametrami a wiekiem chorych z nadciśnieniem tętniczym i stopniem zaawansowania nadciśnienia.

Dalsze badania powinny ustalić miejsce RI jako wykładnika wczesnego uszkodzenia nerek w przebiegu nadciśnienia tętniczego.

Podsumowując, należy podkreślić, że współczesne metody oceny układu sercowo-naczyniowego pozwalają na wyodrębnienie wczesnych powikłań nadciśnienia tętniczego. Niektóre z nich — jak pomiar IMT tętnic czy ocena mikroalbuminurii — umożliwiają bardziej dokładne oszacowanie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego w długoletniej perspektywie czasowej. Rysują się też możliwości oceny funkcji śródbłonka naczyniowego.

Dotychczasowe wyniki badań klinicznych wskazują również, że w odniesieniu do wybranych grup leków omówionych w niniejszym opracowaniu skuteczna terapia hipotensyjna pozwala na zahamowanie lub uzyskanie regresji wczesnych zmian w układzie sercowo-naczyniowym.

Konieczne są dalsze programy kliniczne, które w głębszym stopniu pozwolą na ustalenie znaczenia jednego z najwcześniejszych następstw nadciśnienia tętniczego — dysfunkcji śródbłonka — w przewidywaniu rozwoju powikłań w chorego z nadciśnieniem.

Streszczenie

W ostatnich dekadach dokonał się znaczący postęp w możliwościach oceny struktury i funkcji układu sercowo-naczyniowego, który u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym umożliwił ocenę wczesnych zmian w obrębie serca i naczyń. Za najbardziej charakterystyczne zmiany w sercu w przebiegu nadciśnienia uważa się pogrubienie ścian, wzrost masy mięśnia lewej komory, przebudowę komory oraz dysfunkcję rozkurczową. Przyjmuje się, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym pogrubienie błony wewnętrznej i środkowej oceniane najczęściej w obrębie tętnicy szyjnej poprzedza rozwój ogniskowych zmian miażdżycowych. Badania rozpoczęte na początku lat 90. ubiegłego wieku dostarczyły dowodów wskazujących na rozwój dysfunkcji śródbłonka w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Mikroalbuminuria należy do najwcześniejszych objawów uszkodzenia nerek w przebiegu nadciśnienia i zaliczana jest do najważniejszych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Wyniki dotychczasowych badań wskazują na związek mikroalbuminurii zarówno z klasycznymi, jak i nowo poznanymi czynnikami ryzyka.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, układ sercowo-naczyniowy, wczesne zmiany narządowe, mikroalbuminuria

Arterial Hypertension 2005, vol. 9, no 3, pages 157–167.

Piśmiennictwo

1. Levy D., Larson M.G., Vasan R.S. i wsp. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557–1562.
2. Kawecka-Jaszcz K., Januszewicz W., Rywik S. i wsp. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Standardy postępowania w chorobach układu krążenia. Naciśnienie tętnicze pierwotne. *Kardiologia Pol.* 1997; 56 (supl. 1): 86–97.
3. Chalmers J. Enhancing risk stratification in hypertensive subjects: How far should we go in routine screening for target organ damage? *J. Hypertens.* 2002; 20: 1255–1257.
4. Kabat M., Michalak E., Szarozzyk W. Left ventricular hypertrophy and blood pressure values during 24-hour ambulatory monitoring and office measurements in essential hypertension. *Kardiologia Pol.* 1993; 38: 249–255.
5. Palatini P., Visentin P., Mormino P. i wsp. (the HARVEST Study Group). Structural abnormalities and not diastolic dysfunction are the earliest left ventricular changes in hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 147–154.
6. Neutel J.M., Smith D.H.G. Hypertension control: multifactorial contributions. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 164S–169S.
7. Lund-Johansen P. Hemodynamics in early essential hypertension. *Acta Med. Scand.* 1967; 482 (supl.): 56–60.
8. Schussheim A.E., Devereux R.B., De Simone G. i wsp. Usefulness of subnormal midwall fractional shortening in predicting left ventricular exercise dysfunction in asymptomatic patients with systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 1070–1074.
9. De Simone G., Devereux R.B., Koren M.J. i wsp. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996; 93: 259–265.
10. Palatini P., Visentin P., Mormino P. i wsp. (the HARVEST study group). Left ventricular performance in the early stages of systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 418–423.
11. Schillaci G., Verdecchia P., Reboldi G. i wsp. Subclinical left ventricular dysfunction in systemic hypertension and the role of 24-hour blood pressure. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 509–513.
12. Tomiyama H., Doba N., Kushihiro T. i wsp. Left ventricular geometric patterns and QT dispersion in borderline and mild hypertension. Their evolution and regression. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 286–292.
13. Laine H., Raitakari O.L., Ninikoski H. i wsp. Early impairment of coronary flow reserve in young men with borderline hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 147–153.
14. Poulsen S.H., Andersen N.H., Ivarsen P.I. i wsp. Doppler tissue imaging reveals systolic dysfunction in patients with hypertension and apparent 'isolated' diastolic dysfunction. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2003; 16: 724–731.
15. Schillaci G., Pasqualini L., Verdecchia P. i wsp. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 2005–2011.
16. Pasiński T., Miśkiewicz Z.C., Pearson A.C. Factors influencing transmitral flow velocity in normal and hypertensive subjects. *Am. Heart J.* 1991; 122: 1101–1106.
17. Łoboz-Grudziń K., Jaroch J., Kowalska A. Factors influencing left ventricular diastolic function in hypertension. *Kardiologia Pol.* 2000; 53: 495–500.
18. Philips R.A., Goldman M.E., Ardeljan M. i wsp. Determinants of abnormal left ventricular filling in early hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989; 14: 979–985.
19. Muscholl M.W., Kurzydym K., Pfeifer M. i wsp. Assessment of left ventricular diastolic filling in arterial hypertension. Comparison of pulsed Doppler echocardiography and acoustic quantification. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 1032–1036.
20. Galderisi M., Petrocelli A., Alfieri A. i wsp. Impact of ambulatory blood pressure on left ventricular diastolic dysfunction in uncomplicated arterial systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 597–601.
21. Galderisi M., Petrocelli A., Fakher A. i wsp. Influence of nighttime blood pressure on left atrial size in uncomplicated arterial systemic hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 836–842.
22. Zieliński T. Ocena ultradźwiękowa tętnic szyjnych z uwzględnieniem zmian w błonie wewnętrznej i środkowej w miażdżycy wczesnej i objawowej. Rozprawa habilitacyjna. Warszawa 2001.
23. Verdecchia P., Reboldi G.P. Hypertension and microalbuminuria: the new detrimental duo. *Blood Press.* 2004; 13: 198–211.
24. Tartière J.M., Kesri L., Safar H. i wsp. Association between pulse pressure, carotid intima-media thickness and carotid and/or iliofemoral plaque in hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18: 325–331.
25. Takiuchi S., Kamide K., Miwa Y. i wsp. Diagnostic value of carotid intima-media thickness and plaque score for predicting target organ damage in patients with essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18: 17–23.
26. Parrinello G., Colomba D., Bologna P. i wsp. Early carotid atherosclerosis and cardiac diastolic abnormalities in hypertensive subjects. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18: 201–205.
27. Cuspidi C., Lonati L., Macca G. i wsp. Prevalence of left ventricular hypertrophy and carotid thickening in large selected population: impact of different echocardiographic and ultrasonographic diagnostic criteria. *Blood Press.* 2001; 10: 142–149.
28. Cuspidi C., Lonati L., Macca G. i wsp. Cardiovascular risk stratification in hypertensive patients: impact of echocardiography and carotid ultrasonography. *J. Hypertens.* 2001; 19: 375–380.
29. Hodies H.N., Mack W.J., LaBree L. i wsp. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting coronary events. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 262–269.
30. Chambless L.E., Folsom A.R., Clegg L.X. i wsp. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 151: 478–487.
31. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. i wsp. Carotid — artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 14–22.
32. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J. i wsp. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432–1437.
33. Cuspidi C., Ambrosini E., Mancia G. i wsp. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1307–1314.
34. Postępowanie w naciśnieniu tętniczym. Aktualne (2003) wytyczne European Society of Hypertension i European Society of Cardiology. *Medycyna Praktyczna* 2003; 9: 19–61.
35. Prewencja, wykrywanie, diagnostyka i leczenie naciśnienia tętniczego. Siódmy Raport Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC7). *Medycyna Praktyczna* 2003; 6: 23–63.
36. MacMahon S., Sharpe N., Gamble G. i wsp. Effects of lowering average or below — average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Trial Research Group. *Circulation* 1998; 97: 1784–1790.
37. Zanchetti A., Bond M., Henning M. i wsp. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422–2427.
38. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. i wsp. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503–1510.

39. Zanchetti A, Rosci E.A., Dal Paul C. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1667–1676.
40. Lonn E., Yusuf S., Dzavik V. i wsp. Effects of ramipril and vitamin E on the atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919–925.
41. Hedblad B., Wikstrand J., Janzon L. i wsp. Low-dose Metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103: 1721–1726.
42. Deanfield J., Donald A., Ferri C. i wsp. Endothelial function and dysfunction. Part I. Methodological issues in the different vascular beds: A statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2005; 23: 7–17.
43. Brunner H., Cockcroft J.R., Deanfield J. i wsp. Endothelial function and dysfunction. Part II. Association with cardiovascular risk factors and diseases: A statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2005; 23: 233–246.
44. Vanhoutte P.M. How to assess endothelial function in human blood vessels. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1047–1058.
45. Anderson T.J. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 631–638.
46. Filipiak K.J., Opolski G. Genetyczne uwarunkowania czynności śródbłonna. W: Ciechanowicz A., Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. (red.). Genetyka chorób układu krążenia. Medycyna Praktyczna, Kraków 2002.
47. Taddei S., Virdis A., Mattei P. i wsp. Hypertension causes premature aging of endothelial function in humans. *Hypertension* 1997; 29: 736–743.
48. Hilgers K.F., Stumpf C. Angiotensin II, the endothelium and superoxide anions. *J. Hypertens* 2002; 20: 1271–1273.
49. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. i wsp. Endothelial dysfunction in hypertension. *J. Nephrol.* 2000; 13: 205–210.
50. Taddei S., Virdis A., Mattei P. i wsp. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation* 1995; 91: 1981–1987.
51. Gerhard M., Roddy M.A., Craeger S.J. i wsp. Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans. *Hypertension* 1996; 27: 849–853.
52. Taddei S., Virdis A., Mattei P. i wsp. Defective L-arginine-nitric oxide in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 1298–1303.
53. Perticone F., Ceravolo R., Pujia A. i wsp. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191–196.
54. John S., Schmieder R.E. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences. *J. Hypertens.* 2000; 18: 363–374.
55. Hornig B., Maier V., Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 93: 210–214.
56. Taddei S., Galetta F., Virdis A. i wsp. Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. *Circulation* 2000; 101: 2896–2901.
57. Januszewicz W., Sznajderman M. Modyfikacja czynności śródbłonna — nowa metoda leczenia nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000; 4: 195–199.
58. Deedwania P.C. Endothelium: A new target for cardiovascular therapeutics. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 67–70.
59. Halkin A., Keren G. Potential indications for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atherosclerotic vascular disease. *Am. J. Med.* 2002; 112: 126–134.
60. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. i wsp. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction. Clinical implications. *Drugs* 2002; 62: 265–284.
61. Wyrzykowski B. Mikroalbuminuria. Epidemiologia, patogeneza, znaczenie kliniczne. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003; 7: 87–96.
62. Donnelly R. Microalbuminuria: how informative and reliable are individual measurements? *J. Hypertens.* 2003; 21: 1229–1233.
63. Volpe M., Cosentino F., Ruilope L.M. Is it time to measure microalbuminuria in hypertension? *J. Hypertens.* 2003; 21: 1213–1220.
64. Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S. Epidemiology of risk in hypertensive: experience in treated patients. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 874–876.
65. Karalliedde J., Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 986–993.
66. Gerstein H.C., Mann J.F., Yi Q. i wsp. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421–426.
67. Jensen J.S., Feldt-Rasmussen B., Borch-Johansen K. i wsp. Microalbuminuria and its relation to cardiovascular disease and risk factors. A population based-study of 1254 hypertensive individuals. *J. Hum. Hypertens.* 1997; 11: 727–732.
68. Pontremoli R., Leoncini G., Ravera M. i wsp. Microalbuminuria, cardiovascular, and renal risk in primary hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13 (supl. 3): 169–172.
69. Decker T., Feldt-Rasmussen B., Borch-Johnsen K. i wsp. Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219–226.
70. Leoncini G., Sacchi G., Ravera M. i wsp. Microalbuminuria is an integrated marker of subclinical organ damage in primary hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16: 399–404.
71. Ruggenenti P., Fassi A., Iliev A.P. i wsp. for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1941–1951.
72. Ibsen H., Watchell K., Olsen M.H. i wsp. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1805–1811.
73. Leo T., Odar-Cederlöf I. Testing for microalbuminuria and albuminuria in diabetes should be as important as checking blood pressure. *Blood Press.* 2004; 13: 326–329.
74. Redon J., Ruilope L.M. Microalbuminuria as an intermediate endpoint in essential hypertension: evidence is coming. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1679–1681.
75. Marre M., Puig J.G., Kokot F. i wsp. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR study. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1613–1622.
76. Radermacher J., Chavan A., Bleck J. i wsp. Use of doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal artery stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 410–417.
77. Okura T., Watanabe S., Miyoshi K. i wsp. Intrarenal and carotid hemodynamics in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 240–244.