

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej we Wrocławiu²Klinika Chirurgii Serca, Oddział Kardiodiagnostyki Akademii Medycznej we Wrocławiu

Przerost i przebudowa serca u chorych na nadciśnienie tętnicze

Hypertrophy and Remodeling of the Heart in Hypertensive Patients

Summary

Hypertrophy and concentric remodeling of the left ventricle are important manifestations of hypertension that are associated with increased morbidity and mortality. Hypertension is the most common cause of cardiac failure. Recent studies have shown that isolated diastolic dysfunction very often accompanies early stages of hypertension. Furthermore, it has been recently made clear that myocardial ischaemia and fibrosis are two important factors associated with diastolic dysfunction in hypertension. The proper treatment of hypertension should prevent cardiovascular events and decrease mortality in general population.

key words: hypertension, remodelling, heart failure
Arterial Hypertension 2003, vol. 7, no 1, pages 35–43.

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze można zdefiniować jako podwyższenie skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i/lub rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) ciśnienia tętniczego o charakterze pierwotnym (nadciśnienie tętnicze samoistne, około 90% wszystkich przypadków) albo wtórnym (nadciśnienie tętnicze objawowe). Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego u dorosłych powinny wynosić poniżej 140/90 mm Hg [1]. Z patofizjologicznego punktu widzenia nadciśnienie tętnicze jest następstwem zwiększenia objętości

minutowej serca, zwiększonego oporu obwodowego lub obu tych czynników razem. Przebudowa dużych i małych naczyń tętniczych przyczynia się do rozwoju nadciśnienia oraz sprzyja powstaniu powikłań [2]. W patomechanizmie tego schorzenia podkreśla się obecnie także rolę sztywności dużych naczyń tętniczych, która powoduje wzrost prędkości fali tętna, wzrost wartości SBP i zmniejszenie wartości DBP. Sztywność tętnic zwiększa obciążenie następcze i zapotrzebowanie tlenowe mięśnia sercowego, upośledza relaksację komór oraz bardzo wyraźnie koreluje z przerostem lewej komory serca (LVH, *left ventricular hypertrophy*) [3].

Nadciśnienie tętnicze jest uwarunkowane przez wiele czynników, takich jak: predyspozycje rodzinne, budowa konstytucjonalna, nawyki żywieniowe oraz czynniki metaboliczne. Chorzy na nadciśnienie tętnicze często wykazują zmienioną budowę i funkcję serca, tj. LVH, upośledzoną funkcję skurczową i rozkurczową oraz niewydolność serca.

Wysokie wartości ciśnienia tętniczego powodują zwiększone obciążenie lewej komory serca i powolny przerost miocytów. Gdy lewa komora osiągnie masę krytyczną, wyczerpują się mechanizmy przystosowawcze i dochodzi do zaburzenia jej czynności. W miarę postępującego LVH zwiększa się zapotrzebowanie na tlen, a tym samym zmniejsza się rezerwa wieńcowa.

W rozwoju LVH istotną rolę odgrywa wiele czynników: wielkość i czas trwania nadciśnienia, wiek, płeć, stężenie krążących amin katecholowych, angiotensyny II i insuliny, zaburzenia gospodarki sodowej, częstość akcji serca, ciśnienie tętna, polimorfizm genów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) i receptora dla angiotensyny. W późniejszych stadiach nadciśnienia tętniczego proces przebudowy prowadzi do poszerzenia jamy lewej komory serca i znacznego upośledzenia jej

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Ryszard Andrzejak
Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego
ul. Pasteura 4, 50–367 Wrocław



Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1428–5851

funkcji. Obecność radiologicznych bądź klinicznych objawów niewydolności serca wskazuje na późne stadium nadciśnienia tętniczego [4].

Przerost lewej komory serca

Przerost lewej komory można zdefiniować jako zwiększenie masy lewej komory serca, rozpoznawane pośmiertnie bądź przyżyciowo. Badanie pośmiertne opiera się na pomiarach masy lewej komory. Przerost można wykazać również przyżyciowo na podstawie badania elektrokardiograficznego, echokardiograficznego, badania rezonansu magnetycznego lub za pomocą tomografii komputerowej.

Wyróżnia się koncentryczny i ekscentryczny typ LVH. Pogrubienie ściany w stosunku do jamy lewej komory definiuje się jako przerost koncentryczny. Przerost polegający przede wszystkim na powiększeniu jamy lewej komory w stosunku do grubości ścian określany jest jako asymetryczny lub ekscentryczny. Koncentryczny LVH wiąże się z łagodnym i ciężkim nadciśnieniem tętniczym, częściej występuje u osób w średnim wieku i u osób starszych niż u ludzi młodych. Wykazano, że u kobiet dominuje typ LVH związany przede wszystkim z pogrubieniem ścian, natomiast rozstrzeń lewej komory serca jest bardziej swoista dla mężczyzn [5]. Obserwuje się progresywny wzrost masy lewej komory wraz z wiekiem. Przyjmuje się, że mężczyźni mają większą masę lewej komory serca niż kobiety. Różnice te dotyczą przede wszystkim kobiet młodych, przed okresem menopauzy. Zacierają się natomiast po menopauzie, co może wskazywać na ochronną rolę estrogenów w powstawaniu LVH [6]. U chorych z nadciśnieniem tętniczym i otyłością LVH występuje częściej i wcześniej niż u takich chorych bez otyłości. Jest to związane z tym, że otyłości towarzyszy zwiększona objętość krwi i pojemność minutowa, co prowadzi do LVH i rozstrzeni lewej komory serca [7]. U otyłych chorych na nadciśnienie tętnicze obserwuje się ekscentryczny LVH, w odróżnieniu od osób z izolowanym nadciśnieniem tętniczym, u których dominuje LVH koncentryczny [8].

Badania epidemiologiczne wykazały, że istnieje ciągła liniowa zależność między masą lewej komory serca a rozwojem chorób układu sercowo-naczyniowego [9]. Jednak nie ustalono do tej pory progu, pozwalającego odróżnić przerost kompensacyjny od przerostu patologicznego lewej komory. U osób dorosłych z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego jej masa jest bezpośrednio związana z ryzykiem rozwoju w przyszłości nadciśnienia tętniczego [10]. Przerost lewej komory serca jest bezpośrednio zwią-

zany z wystąpieniem incydentów migotania przedsionków, zaburzeń rytmu serca pochodzenia komorowego oraz nagłego zgonu pochodzenia sercowego [11, 12]. Zwiększa on 3–4-krotnie ryzyko wystąpienia udaru mózgu, 2–3-krotnie — ryzyko choroby wieńcowej oraz 3-krotnie — częstość chorób obwodowych naczyń tętnicznych. W wielu badaniach epidemiologicznych wykazano, że LVH jest niezależnym czynnikiem ryzyka zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego [13].

U osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego ryzyko wystąpienia LVH wynosi 1,3–1,6% (SBP < 140 mm Hg), u chorych z nadciśnieniem łagodnym (SBP = 140–159 mm Hg) — 2,7–5,6%, natomiast u pacjentów z nadciśnieniem ciężkim (SBP ≥ 180 mm Hg) ryzyko to wynosi już 11,8–18,8%. Wykazano, że występowanie cech LVH w zapisie elektrokardiograficznym (na podstawie wskaźnika Sokolowa-Lyona) towarzyszy ciężkiej postaci nadciśnienia tętniczego w 75,6–82,6% [14].

Przerost lewej komory serca wiąże się z proliferacją miocytów i fibroblastów [15]. Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego prowadzą do wzrostu napięcia ścian serca, a tym samym — do wzrostu naprężenia kardiomiocytów i pobudzenia znajdujących się w błonie komórkowej mechanoreceptorów. Pobudzenie tych ostatnich powoduje za pośrednictwem kinazy białkowej C zwiększoną ekspresję genów kodujących syntezę białek. Konsekwencją przedstawionego ciągu wydarzeń jest hipertrofia miocytów, która stanowi zasadniczą przyczynę wzrostu masy mięśnia sercowego [16]. Proliferacja fibroblastów odbywa się pod wpływem takich substancji, jak angiotensyna II, endotelina-1, aldosteron. Natomiast proliferacja miocytów zachodzi pod wpływem hormonu wzrostu i tyroksyny [17]. W chorobie nadciśnieniowej dochodzi do powiększania się komórek mięśniowych oraz intensyfikacji procesów włóknienia w przestrzeniach międzykomórkowych mięśnia sercowego. Należy zaznaczyć, że u chorych na nadciśnienie tętnicze dochodzi do zmian w tętnicach wieńcowych oraz w zakresie arterioli mikrokrążenia wieńcowego, co również wpływa na serce [18].

W ostatnich latach wykazuje się również wpływ procesu apoptozy na rozwój LVH [19, 20]. W badaniach prowadzonych na szczurach wykazano, że u osobników z nadciśnieniem samoistnym oraz wyindukowanym obserwuje się większą liczbę komórek apoptotycznych [21]. Stwierdzono, że werapamil i nifedipina, leki z grupy blokerów kanałów wapniowych stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego, opóźniają apoptozę [22].

W nadciśnieniu tętniczym charakterystyczne jest przeciążenie skurczowe lewej komory, które z cza-

sem prowadzi do LVH. Przerost powoduje zmiany w obrazie elektro- i echokardiograficznym. Przyjmuje się, że obraz echokardiograficzny jest bardziej czuły. Wykazano, że osoby z nadciśnieniem granicznym często mają cechy LVH (za górną granicę normy grubości przegrody międzykomorowej przyjmuje się 13 mm u mężczyzn i 12 mm u kobiet). Stwierdzono również, że u chorych z nadciśnieniem granicznym często występuje dysproporcja w grubości przegrody międzykomorowej i grubości ściany tylnej. Natomiast u osób, u których przez długi czas utrzymują się wysokie wartości ciśnienia tętniczego, LVH ma charakter koncentryczny. W przebiegu tego schorzenia dochodzi do wzmożonego beczkowania, co w obrazie echokardiograficznym serca przypomina plaster miodu. W ocenie LVH najważniejszym wskaźnikiem, poza grubością mięśnia oraz stosunkiem grubości do wymiaru jamy komory, jest masa mięśnia. Badania wielośrodkowe wykazały, że skuteczne leczenie hipotensyjne prowadzi do redukcji masy lewej komory serca [23].

Przebudowa mięśnia sercowego

Przebudowa mięśnia sercowego może być wynikiem nie tylko nadciśnienia tętniczego, ale również wieloletniego działania innych czynników patologicznych na mięsień sercowy, między innymi zwężenia zastawki aortalnej, niedomykalności zastawek, zapalenia mięśnia sercowego, choroby niedokrwiennej serca czy też kardiomiopatii lub niektórych zaburzeń metabolicznych, w tym — cukrzycy [24].

Proces przebudowy rozpoczyna się na poziomie genetycznym komórki i dotyczy zmienionej ekspresji genów w odpowiedzi na oddziaływanie czynników patologicznych. Inicjacja procesów przebudowy na poziomie komórkowym powoduje zmianę struktury miocyta, co umożliwia reorganizację struktury tkankowej i zmiany anatomiczne [24]. W warunkach patologicznych przyrost masy mięśniowej i zmiana kształtu i objętości komór stanowią mechanizm kompensacyjny w sytuacji upośledzenia mechanizmów regulacji homeometrycznej (wzrostu kurczliwości własnej, bez zmiany długości sarkomeru) i heterometrycznej (wzrostu kurczliwości ze wzrostem długości sarkomerów, czyli zanik efektu Franka-Starlinga) [25].

Przebudowa serca obejmuje kompleks zmian morfologicznych zachodzących na poziomie komórki, tkanki i całego narządu [25] i na tych trzech płaszczyznach powinno się ją omawiać. Pojęcie to odpowiada stosowanemu w piśmiennictwie anglojęzycznym terminowi *remodeling* serca. Przebudowę mię-

śnia sercowego można zdefiniować jako zespół złożonych zmian morfologicznych, zainicjowanych ekspresją genów w odpowiedzi na długotrwałe obciążenie patologiczne, a także jako regulację strukturalną, która obok regulacji homeometrycznej i heterometrycznej stanowi mechanizm adaptacyjny, umożliwiający pracę serca w zmienionych warunkach hemodynamicznych [26]. W złożonym procesie przebudowy mięśnia sercowego istotną rolę odgrywają czynniki neurohormonalne na poziomie auto-, para- i endokrynnym.

Kompensacyjny przyrost masy mięśniowej umożliwia pokonywanie zwiększonych obciążeń mimo upośledzonej kurczliwości własnej. Według Grajka przebudowa serca na poziomie narządowym obejmuje takie elementy, jak: zmiany kształtu i objętości lewej komory, przerost jej masy mięśniowej, zmiany morfologiczne i czynnościowe aparatu mitralnego, ekspansję, czyli skurczową deformację kształtu oraz skurczowo-rozkurczową deformację kształtu (tętniak), a także zmiany kształtu i objętości obu przedsionków, zmiany kształtu, objętości i masy mięśniowej prawej komory oraz zmiany anatomiczne we wrodzonych wadach serca [25].

Zaburzenie czynności prawej komory serca często tłumaczone jest zwiększonym ciśnieniem śródosierdziowym pod wpływem przerostu lewej komory. W wielu pracach doświadczalnych wykazywano, że znacznemu uszkodzeniu lewej komory towarzyszą objawy hipertrofii i hiperplazji miocytów komory prawej oraz jej zwłóknienie. Następstwa hemodynamiczne upośledzonej czynności lewej komory oraz narządowa regulacja humoralna są odpowiedzialne za zmiany adaptacyjne w obrębie obu przedsionków [27].

Wśród przyczyn przebudowy serca można wyróżnić trzy mechanizmy: wzrost obciążenia następczego (w nadciśnieniu tętniczym, stenozie aortalnej), wzrost obciążenia wstępnego (niedomykalność mitralna i/lub aortalna) oraz upośledzenie kurczliwości ogólnej i/lub odcinkowej (choroba niedokrwienności serca, zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatia rozstrzeniowa). Szczególna sytuacja występuje w początkowej fazie przebudowy nadciśnieniowej serca, kiedy dochodzi do zmian kształtu lewej komory (*concentric remodeling*) przy niezmienionej masie mięśniowej i objętości.

Na poziomie tkankowym przebudowa serca polega na zmianach relacji między tkanką mięśniową, włóknistą i zaopatrującymi je naczyniami [25]. Zmiany strukturalne w obrębie tkanki mięśniowej obejmują: zmiany przestrzennego położenia włókien mięśniowych, przerost miocytów w wymiarze poprzecznym i podłużnym, zmniejszony gradient ich wymiarów, zwiększoną liczbę miocytów (hiperplazja),

dezorganizację włókien mięśniowych, różne typy martwicy włókien mięśniowych oraz apoptozę miocytów [28]. Zmiany strukturalne w obrębie tkanki włóknistej to zmiany jakościowe i ilościowe mikrofibryli kolagenu, zmiany struktury namięsnej, omięsnej i śródmięśniowej, wzrost bezwzględnej zawartości tkanki włóknistej, wzrost procentowego wskaźnika tkanki włóknistej, zmiana proporcji kolagenu typu I i kolagenu typu III, rozlane i ogniskowe zwłóknienia. Wyróżnia się trzy morfologiczne typy zwłóknienia: 1. śródmięśniowe, rozlane, czyli tak zwaną uogólnioną reakcję fibroblastów, 2. ogniskowe, w którym tkanka włóknista wypełnia ubytki po miocytach, 3. ogniskowe, okołonaczyniowe, które jest znamienne dla przebudowy lewej komory w przebiegu nadciśnienia tętniczego [29]. Zmiany w obrębie naczyń wieńcowych przejawiają się wzrostem światła tętnic niaserdziowych, przerostem ścian tętnic niaserdziowych, zmienioną budową ścian tętnic śródmięśniowych (przebudowa i przerost), wzrostem światła i liczby anastomoz śródmięśniowych, zmniejszoną gęstością kapilar oraz dezorganizacją układu tętniczek końcowych i kapilar [30].

Przebudowa serca na poziomie komórkowym wiąże się ze zmianą fenotypu miocytów, fibrocytów i komórek śródbłonna naczyń kapilarnych, co powoduje powstanie nowej struktury mięśnia sercowego. Reakcją miocytu na nadmierne obciążenie są między innymi: zmiany ekspresji białek kurczliwych sarkomerów, białek związanych z komórkową gospodarką wapniową, białek kanałów jonowych, białek cytoszkieletu miocytu, białek receptorów błonowych oraz ekspresja przedsionkowego i mózgowego peptydu natriuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*, BNP, *brain natriuretic peptide*). Występują również zaburzenia struktury morfologicznej miocytu. Podstawową zmianą morfologiczną jest formowanie nowych sarkomerów, ułożonych szeregowo lub równolegle, w zależności od typu przebudowy [31]. Fibrocyty, obok fibroblastów i komórek śródbłonna, stanowią jeden z elementów tkanki łącznej mięśnia serca. Posiadają zdolność proliferacji i syntetyzują kolagen typu I i III. Zmiany zachodzące na poziomie komórkowym i molekularnym wciąż nie są jeszcze do końca poznane, być może w następnych latach będzie można je lepiej zrozumieć.

Diagnostyka echokardiograficzna przebudowy i przerostu serca w nadciśnieniu tętniczym

Współczesne klasyfikacje nadciśnieniowej przebudowy serca opierają się na badaniu echokardio-

graficznym. Jest to metoda nieinwazyjna, powtarzalna i tania. Traktuje się ją jako metodę z wyboru w przypadku diagnostyki i kontroli przebiegu choroby nadciśnieniowej. Podstawowym kryterium klasyfikacyjnym większości podziałów dotyczących przebudowy nadciśnieniowej serca jest masa lewej komory, która charakteryzuje się największą zmiennością w zależności od różnych czynników (płeć, wiek, wzrost, masa ciała) [32]. Specyficzną dla nadciśnienia tętniczego formą przebudowy jest remodeling koncentryczny, który charakteryzuje się eliptycznym kształtem lewej komory serca przy prawidłowej masie. W jego przebiegu dochodzi do znacznego zmniejszenia wielkości lewej komory bez cech pogrubienia jej ścian [32]. W przeroście dośrodkowym można wykazać pogrubienie ścian lewej komory ze względnym lub bezwzględnym zmniejszeniem jej wielkości. W przeroście odśrodkowym obserwuje się zgrubienie ścian i powiększenie lewej komory. W przypadku rozstrzeni — powiększenie lewej komory bez pogrubienia jej ścian.

Istnieje kilka klasyfikacji przebudowy serca, najbardziej znane są: klasyfikacja według Grossmana i wsp., według Savage'a i wsp. oraz według Ganaua i wsp. [33, 34, 35]. Pierwsza z nich opiera się na pomiarach masy lewej komory serca oraz względnej grubości jej ścian (RWT, *relative wall thickness*). Wskaźnik ten umożliwia ocenę zależności między zmianami wielkości lewej komory i grubości jej ścian [32]. W klasyfikacji według Savage'a ocenia się dodatkowo stosunek grubości przegrody międzykomorowej i tylnej ściany lewej komory w rozkurczu oraz późnorozkurczowy, indeksowany wymiar lewej komory. Ostatnia z wymienionych — klasyfikacja według Ganaua — jest jedną z częściej stosowanych w określaniu przebudowy nadciśnieniowej serca.

Powszechnie jest akceptowany echokardiograficzny podział na cztery typy LVH i geometrii lewej komory na podstawie wskaźnika masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*) oraz RWT. Są to: prawidłowa geometria, dośrodkowa przebudowa lewej komory serca, przerost dośrodkowy i przerost odśrodkowy [36]. Określenie typu LVH jest niezwykle istotne ze względu na konsekwencje kliniczne i prognostyczne, spowodowane prawdopodobnie odmiennością patofizjologiczną poszczególnych postaci.

Czynniki odpowiedzialne za przerost i przebudowę mięśnia sercowego

Mimo że czynniki mechaniczne są istotnymi bodźcami inicjującymi proces przebudowy mięśnia sercowego, sama przebudowa zachodzi pod wpły-

wem czynników endo-, para- i autokrynych. Część z tych substancji syntezowana jest w samym sercu, a zwłaszcza w miocytach i fibroblastach. Należą do nich takie cytokiny, jak: insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-I, *insulin-like growth factor*), endotelina-1, transformujący czynnik wzrostowy (TGF- β 1, *transforming growth factor*), czynnik martwicy nowotworów (TNF- α , *tumor necrosis factor*) oraz sercowy układ renina-angiotensyna (RAS, *renin-angiotensin system*) [15]. Układ renina-angiotensyna pierwotnie wiązano z nerkami, dopiero Serner i Danser na podstawie prowadzonych prac badawczych wykazali istnienie sercowego układu RAS [37, 38]. W kontekście przebudowy serca nie można osobno rozpatrywać czynników mechanicznych, które tylko inicjują procesy remodelingu, natomiast właściwy proces przebudowy odbywa się pod wpływem cytokin, w tym w dużej mierze pod wpływem sercowego RAS. Uważa się, że czynniki mechaniczne zwiększają produkcję substancji odpowiedzialnych za procesy przebudowy w sercu. Dowodem na to mogą być prace doświadczalne prowadzone przez Sadoshima i wsp., którzy hodowali miocyty serca na podłożach dających się swobodnie odkształcać, przez co wywoływano zmianę wielkości i kierunków działania sił, z którymi konfrontowano hodowane komórki [39]. To mechaniczne oddziaływanie na hodowlę powodowało występowanie w niej zmian typowych dla rozpoczynającego się przerostu: dochodziło do pobudzenia ekspresji ANP, aktywacji genów pierwszego rzutu, pobudzenia syntezy białek oraz zwiększonego wydzielania przez miocyty angiotensyny II (AT II). Angiotensyna II odgrywa istotną rolę w procesie przerostu miocytów. Pobudza ekspresję kolagenu w fibroblastach i hamuje metaloproteinazę-1, enzym odpowiedzialny za degradację kolagenu. Prowadzi to do zwiększenia zawartości kolagenu w sercu i tym samym do zwłóknienia mięśnia sercowego. Pojawiły się również domysły, że angiotensynę II stymuluje syntezę patologicznego kolagenu w miejsce kolagenu fizjologicznego. W ten sposób powstaje zmieniona sieć włókien kolagenowych, która powoduje, że miocyty są nadmiernie rozciągliwe [40]. Angiotensynę II uważa się obecnie za jeden z czynników aktywujących apoptozę [41].

Uwzględniając wyniki nowych badań, szczególnie ciekawy jest związek peptydów natriuretycznych, w tym wspomnianego wyżej ANP, z dysfunkcją serca. Mózgowy czynnik natriuretyczny, a także C-końcowy peptyd natriuretyczny (C-ANP, *natriuretic peptide*) i N-końcowy (N-ANP) mogą być stosowane jako wskaźniki dysfunkcji lewej komory serca [42]. Przdionkowy czynnik natriuretyczny oraz BNP są wykrywane w miocytach przdionków

u osób zdrowych. Ich ogólna aktywność regulowana jest potrzebami homeostazy organizmu. W procesie przebudowy na skutek ekspresji genów płodowych dochodzi do wzmożonej syntezy ANP i BNP w obrębie miocytów komorowych, co normalnie nie ma miejsca w tej lokalizacji [43]. Niezależnie od etiologii przebudowy serca stężenie ANP w surowicy wzrasta wcześniej, przed rozwojem jawnej klinicznie niewydolności serca. Podobnie zachowuje się BNP [44]. Stężenie obu peptydów zwiększa się w miarę rozwoju niewydolności serca i ma znaczenie prognostyczne [45].

Funkcja peptydów natriuretycznych polega na ograniczaniu negatywnego działania katecholamin i układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Oba peptydy na poziomie miocytu zwiększają wewnętrzkomórkowe stężenie cGMP i ograniczają jego reakcję przerostową. Ponadto zwiększają wydalanie sodu, hamują uwalnianie reniny, aldosteronu i wazopresyny oraz zmniejszają opór naczyniowy. Ich wzrost w surowicy można traktować jako swoisty wskaźnik zmiany „fenotypu” miocytu. Peptydy natriuretyczne uwalniane do krążenia powodują między innymi silny efekt hipotensyjny, będący następstwem ich działania diuretycznego, natriuretycznego i zdolności rozszerzających naczynia [46], tak więc w przyszłości być może znajdą zastosowanie w terapii niewydolności serca. Niedawno *US Food and Drug Administration* dopuściła do użytku czynnik terapeutyczny *nesiritide* — peptyd identyczny z endogennym natriuretycznym peptydem typu B [47].

Niekorzystne działanie TNF w sercu prawdopodobnie polega na uszkodzeniu miocytów, aktywacji apoptozy, pobudzaniu rozwoju tkanki łącznej i negatywnym wpływie na kurczliwość miocytów [48].

Zarówno ogólnoustrojowy, jak i lokalnie wytwarzany w sercu układ RAA odgrywa znaczącą rolę w przerście i przebudowie mięśnia lewej komory. Pod wpływem angiotensyny II dochodzi do uwalniania z komórek mięśniówki gładkiej naczyń czynników wzrostu, takich jak: tkankowy czynnik wzrostu (TGF, *tissue growth factor*), który pobudza wzrost macierzy pozakomórkowej, i czynnik wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblast growth factor*) [49]. Również ten mechanizm prawdopodobnie jest odpowiedzialny za przerost i przebudowę mięśnia sercowego. Złożona wydaje się rola receptora dla angiotensyny II, który pobudzony — hamuje proliferację komórek, ale też zmniejsza aktywność kolagenazy, będącej kluczowym enzymem uczestniczącym w procesie degradacji kolagenu. Angiotensyna II powoduje hiperplazję i hipertrofię kardiomiocytów. Poza tym stymuluje proliferację fibroblastów i produkcję kolagenu, zmniejszając jednocześnie za pośrednictwem receptora AT₂ jego degradację. Dla

tego też można stwierdzić, że za pośrednictwem układu RAA dochodzi nie tylko do przerostu, ale również do zwłóknienia okołonaczyniowego i śródmiąższowego, które składają się na obraz przebudowy strukturalnej mięśnia sercowego [49]. Obserwuje się również pośredni wpływ angiotensyny II na masę lewej komory serca, związany z przebudową i zwężeniem naczyń, stymulacją układu adrenergicznego, syntezą i sekrecją aldosteronu, reabsorpcją sodu w cewkach nerkowych, gdyż wymienione czynniki poprzez zwiększenie obciążenia wstępnego i następczego serca powodują jego przerost [50].

Działanie aldosteronu na LVH można rozpatrywać podobnie jak działanie angiotensyny II — jako działanie bezpośrednie i pośrednie. Działanie bezpośrednie odbywa się za pośrednictwem receptorów i prowadzi do pobudzenia proliferacji fibroblastów i syntezy kolagenu. Działanie pośrednie odbywa się poprzez nasilenie reabsorpcji zwrotnej sodu, a tym samym poprzez wzrost obciążenia wstępnego oraz obciążenia następczego związany ze zwężeniem naczyń krwionośnych. Oba rodzaje wzrostu obciążenia prowadzą natomiast do LVH. Prace badawcze potwierdziły, że u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem występuje bardzo często ekscentryczny LVH, który wyprzedza inne zmiany narządowe [51].

W patogenezie nadciśnienia tętniczego należy również uwzględnić wzrost aktywności układu współczulnego. Przyjmuje się, że aminy katecholowe mogą powodować przerost miocytów i uwrażliwiać komórki mięśniowe na działanie różnych bodźców mechanicznych. Potwierdzeniem tego poglądu może być częste występowanie LVH u chorych z guzem chromochłonnym [52].

Insulina wywołuje LVH w sposób bezpośredni, powodując hipertrofię i hiperplazję komórek mięśnia sercowego. Natomiast pośredni wpływ insuliny na mięsień sercowy odbywa się poprzez nasilenie retencji sodu, stymulację układu adrenergicznego, przerost mięśniówki i zwężenie światła naczyń. Przerost mięśnia sercowego u osób z hiperinsulinemią może wiązać się ze wzrostem obciążenia wstępnego i następczego [53].

Przerost i przebudowa lewej komory serca upośledzają funkcję skurczową oraz rozkurczową, zmniejszają rezerwę wieńcową i zmieniają funkcję elektrofizjologiczną komórek. W następstwie tych zmian mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca, choroba niedokrwienna serca i niewydolność serca. Dlatego też niezmiernie ważne jest rozpoznawanie wczesnego etapu niewydolności serca, jakim jest prawdopodobnie zaburzenie czynności rozkurczowej o typie zaburzeń relaksacji — zastosowane w porę leczenie farmakologiczne może zapobiec tym groźnym powikłaniom nadciśnienia tętniczego.

Upośledzenie funkcji rozkurczowej

Definicja dysfunkcji rozkurczowej i jej kryteria diagnostyczne wzbudzają wiele kontrowersji. Zaburzenia czynności rozkurczowej mogą wystąpić w obecności lub przy braku klinicznej niewydolności serca, z prawidłową lub nieprawidłową czynnością skurczową. Przede wszystkim dysfunkcja rozkurczowa odnosi się do stanu, w którym podczas rozkurczu występują zaburzenia czynności mechanicznej, natomiast rozkurczowa niewydolność serca odnosi się do zespołu klinicznego [54]. Według Brutsaerta dysfunkcja rozkurczowa jest to stan, w którym wzrost oporu przeciwstawiającego się napełnianiu komory prowadzi do wzrostu ciśnienia rozkurczowego w komorze, a objawy zastoju w płucach występują tylko w czasie wysiłku. Dla odróżnienia — niewydolność rozkurczowa polega na zwiększeniu ciśnienia rozkurczowego w komorze z objawami zastoju w płucach już w spoczynku [55].

U chorych na nadciśnienie tętnicze zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory serca są wczesnym objawem i wyprzedzają zaburzenia kurczliwości mięśnia. W mechanizmie zaburzeń rozkurczu w przebiegu nadciśnienia tętniczego udział mają: przebudowa i przerost mięśnia sercowego ze zmianą geometrii komory, zwiększone naprężenie skurczowe i rozkurczowe oraz niedokrwienie mięśnia, zwłaszcza w obszarze podwierzniowym, w następstwie podwyższonego ciśnienia rozkurczowego [56].

Dysfunkcja rozkurczowa charakteryzuje się wydłużeniem rozkurczu izowolumetrycznego, zwolnieniem szybkości grubienia ściany komory, zwolnieniem szybkości i wielkości wczesnego napełniania, wydłużeniem czasu od końca skurczu do szczytu napełniania i wzrostem końcoworozkurczowego napełniania w czasie skurczu przedsionka.

Najlepszym rozwiązaniem jest zastosowanie niewazyjnej metody oceny napełniania rozkurczowego, pozwalającej na równoczesny pomiar ciśnienia i objętości lewej komory serca z wykreśleniem krzywej zależności ciśnienia i objętości. Jednakże ta metoda, mimo możliwości oceny relaksacji, sztywności komory i sztywności mięśnia sercowego, ma ograniczone zastosowanie [57].

W nieinwazyjnej diagnostyce dysfunkcji rozkurczowej zasadnicze znaczenie ma badanie echokardiograficzne serca, a zwłaszcza badanie dopplerowskie przepływu z użyciem wiązki pulsacyjnej [58], a także obrazowanie tkankowe metodą TDI (*tissue doppler imaging*) [57]. Na podstawie ocenianych w badaniu dopplerowskim parametrów, takich jak: profil napełniania lewej komory serca (stosunek E/A), czas deceleracji (DT, *deceleration time*), czas izowolumetrycznej relak-

sacji (IVRT, *isovolumetric relaxation time*) oraz prędkość przepływu wstecznego w żyłach płucnych, można wyróżnić trzy etapy dysfunkcji rozkurczowej lewej komory serca [59]. Pierwszy etap to zaburzenia typu relaksacji, związane ze zmniejszonym napełnianiem we wczesnej fazie rozkurczu. W tym okresie u chorego nie występują objawy, a wartości ciśnienia napełniania są prawidłowe. Ten typ dysfunkcji rozkurczowej występuje bardzo często u osób chorych na nadciśnienie tętnicze, nawet bez LVH i jest często jednym z najwcześniejszych objawów choroby nadciśnieniowej. Etap drugi to tak zwana faza pseudonormalizacji, w której mimo prawidłowego stosunku E/A dochodzi do dalszego zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory serca. W etapie tym zmniejsza się podatność lewej komory, szczególnie jeśli prędkość przepływu wstecznego w żyłach płucnych jest wysoka. Trzeci etap upośledzenia funkcji rozkurczowej przebiega jako zaburzenia typu restrykcji. Obserwuje się wtedy znaczne upośledzenie podatności rozkurczowej lewej komory oraz znacznie zwolnioną wczesną relaksację. Zaburzenia typu restrykcji wyrażają się klinicznie dusznością występującą po najmniejszym wysiłku [60].

Redukcja przerostu i przebudowy lewej komory serca pod wpływem terapii

Zasadniczym celem terapii nadciśnienia tętniczego powinno być obniżenie ciśnienia tętniczego do takich wartości, przy których prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań narządowych, w tym również przerostu i przebudowy lewej komory serca, będzie jak najmniejsze. Udowodniono, że obok farmakoterapii również modyfikacja stylu życia może hamować, a nawet zmniejszać LVH. Leczenie nefarmakologiczne nadciśnienia tętniczego powinno obejmować: zmniejszenie masy ciała u osób z nadwagą lub otyłością, ograniczenie spożycia soli kuchennej do poniżej 6 g dziennie, zmianę diety, polegającą na ograniczeniu podaży tłuszczu oraz na wprowadzeniu warzyw, owoców i ryb, zaniechanie palenia tytoniu, ograniczenie spożycia alkoholu oraz zwiększenie aktywności fizycznej. Wykazano, że redukcja nadmiernej masy ciała oraz ograniczenie spożycia soli prowadzi do uchwytanego zmniejszenia LVH [61, 62]. Regularny, dynamiczny wysiłek fizyczny jest również sprawdzoną metodą obniżania ciśnienia tętniczego i zmniejszania liczby powikłań z nim związanych [63]. Korzystny wpływ wysiłku fizycznego na serce wiąże się przede wszystkim ze zmniejszeniem aktywności układu współczulnego.

Celem leczenia farmakologicznego powinno być nie tylko normalizowanie wartości ciśnienia tętniczego, ale również, a może przede wszystkim, prze-

ciwdziałanie i zmniejszanie niekorzystnej przebudowy strukturalnej serca. Poszczególne klasy leków przeciwnadciśnieniowych różnią się zdolnością zmniejszenia masy lewej komory. Okazuje się, że najlepszy efekt uzyskuje się pod wpływem inhibitorów ACE, ale również inne leki: β -blokery, leki moczopędne i blokery kanałów wapniowych, są pod tym względem korzystne. Inhibitory ACE, β -blokery i blokery kanałów wapniowych zmniejszają LVH przede wszystkim przez zmniejszanie grubości ścian lewej komory. Natomiast diuretyki redukują masę lewej komory, zmniejszając jej objętość [64].

Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo hamują stymulację adrenergiczną, powodując spadek oporu obwodowego przez powinowactwo do receptorów α_2 (klonidyna, α -metyldopa) lub do receptorów imidazolinowych (rilmenidina, moksonidina). Wykazano korzystny wpływ leków z pierwszej grupy, ale ich rola jest ograniczona ze względu na działania niepożądane, takie jak efekt odbicia (nadciśnienie z odstawienia), senność i stany depresyjne. Uważa się, że rilmenidina zmniejsza LVH oraz grubość przegrody międzykomorowej [63].

Ostatnio pojawia się coraz więcej doniesień o korzystnym wpływie blokerów receptora AT₁ (kandesartan) na przerost mięśnia sercowego u chorych na nadciśnienie tętnicze [65, 66].

W 2000 roku opublikowano pierwsze prace dotyczące domniemanego wpływu statyn na redukcję masy lewej komory. Badania przeprowadzone przez Su i wsp. dotyczyły osób chorych na nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą hiperlipidemią i polegały na podawaniu prawastatyny oraz leków hipotensyjnych. Zauważono, że prawastatyna wzmacnia efekt obniżania się masy lewej komory i odbywa się to w mechanizmie działania pozalipidowego (plejotropowego) [67]. Zmniejszanie LVH w wyniku stosowania statyn może odbywać się poprzez modulację aktywności białka Rho oraz na drodze hamowania czynników transkrypcyjnych c-jun i c-fos [68, 69].

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z głównych czynników odpowiedzialnych za zwiększoną zachorowalność i śmiertelność z powodu schorzeń układu krążenia. Obecność nadciśnienia tętniczego zwiększa dwukrotnie ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, w tym — zawału serca i nagłego zgonu pochodzenia sercowego, oraz trzykrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności serca i udarów mózgu [70]. Dlatego poznanie patomechanizmów związanych z przebudową i przerostem serca w nadciśnieniu tętniczym jest kwestią niezwykle ważną i być może w przyszłości pogłębienie wiedzy w tej dziedzinie pomoże wdrożyć nowe metody leczenia i profilaktyki nadciśnienia tętniczego.

Streszczenie

Przerost i przebudowa serca występujące u chorych na nadciśnienie tętnicze wiążą się ze zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością. Nadciśnienie tętnicze jest najczęstszą przyczyną niewydolności serca. Początkowo u chorych na nadciśnienie tętnicze występuje upośledzenie relaksacji, będące pierwszą fazą dysfunkcji rozkurczowej. Okazuje się, że niedokrwienie mięśnia sercowego oraz zwłóknienie są związane z zaburzeniem czynności rozkurczowej lewej komory serca. Wobec tych faktów bardzo ważne jest właściwe leczenie nadciśnienia tętniczego, które w konsekwencji może zapobiegać występowaniu incydentów sercowo-naczyniowych w całej populacji.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, przebudowa serca, niewydolność serca

Nadciśnienie Tętnicze 2003, tom 7, nr 1, strony 35–43.

Piśmiennictwo

1. Topol E. Cardiovascular Medicine. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2000.
2. Intengan H.D., Schiffrin E.L. Vascular remodeling in hypertension: role of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension* 2001; 38: 581–587.
3. Kingwell B.A. Large artery stiffness: implications for exercise capacity and cardiovascular risk. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2002; 29: 214–217.
4. Hansson L. Nadciśnienie tętnicze i choroby współistniejące. *Via Medica*, Gdańsk 2001.
5. Krumholz H.M., Larson M., Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1993; 72: 310–313.
6. Grohe C., Kahlert S., Lobbert K. i wsp. Modulation of hypertensive heart disease by estrogen. *Steroids* 1996; 61: 201–204.
7. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities — the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 374–381.
8. Sasson Z., Rasooly Y., Bhesania T., Rasooly I. Insulin resistance is an important determinant of left ventricular mass in the obese. *Circulation* 1993; 88: 1431–1436.
9. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., Kannel W.B., Castelli W.P. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1561–1566.
10. Post W.S., Larson M.G., Levy D. Impact of left ventricular structure on the incidence of hypertension. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90: 179–185.
11. McLenachan J.M., Henderson E., Morris K.I., Dargie H.J. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 787–792.
12. Ghali J.K., Kadakia S., Cooper R.S., Liao Y.L. impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17: 1277–1282.
13. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C. i wsp. Prognostic value of left ventricular mass and geometry in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 197–202.
14. Lip G.Y., Beevers M., Beevers D.G. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J. Hypertens.* 1995; 13: 915–924.
15. Kent R.L., Mann D.L., Cooper G. Signals for cardiac muscle hypertrophy in hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1991; 17: 7–13.
16. Diez J. Current work in the cell biology of left ventricular hypertrophy. *Curr. Opin. Cardiol.* 1994; 9: 512–519.
17. Weber K.T., Brilla C.G., Campbell S.E., Zhou G., Matsuura L., Guarda E. Pathophysiological hypertrophy with fibrosis: the structural basis for myocardial failure. *Blood Pressure* 1992; 1: 75–85.
18. Schwarzkopf B., Frenzel H., Dieckerhoff J. i wsp. Morphometric investigation of human myocardium in arterial hypertension and valvular aortic stenosis. *Eur. Heart J.* 1992; 13: 17–23.
19. Hamet P., Richard L., Dam T.V. i wsp. Apoptosis in target organs of hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 642–648.
20. Bing O.H.L. Hypothesis: Apoptosis may be a mechanism for the transition to heart failure with chronic pressure overload. *J. Molec. Cell Cardiol.* 1994; 26: 943–948.
21. Teiger E., Dam T.V., Richard L. i wsp. Apoptosis in pressure-overload-induced heart hypertrophy in the rat. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 2891–2897.
22. Connor J., Sawczuk S., Benson M.C. i wsp. Calcium channel antagonists delay regression of androgen-dependent tissues and suppress gene activity associated with cell death. *Prostate* 1988; 13: 119–130.
23. Sadowska W. Echokardiografia kliniczna. Biblioteka Instytutu Kardiologii, Warszawa, 1991.
24. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol. Rev.* 1999; 79: 215–262.
25. Grajek S. Patofizjologia przebudowy serca. W: Szyszka A. (red.). *Przebudowa serca*. Via Medica Gdańsk 2002.
26. Grajek S. Przebudowa serca na poziomie narządowym. Definicje i klasyfikacja. *Kardiol. Pol.* 1999; 79: 1–4.
27. Grajek S. Rozważania nad funkcją tkanki włóknistej w mięśniu sercowym. *Kardiol. Pol.* 1992; 36: 285–287.
28. Kajstura J., Zhang X., Reiss K. i wsp. Myocyte cellular hyperplasia and myocyte cellular hypertrophy contribute to chronic ventricular remodeling in coronary artery narrowing — induced cardiomyopathy in rats. *Circ. Res.* 1994; 74: 383–384.
29. Grajek S. Przebudowa serca na poziomie narządowym. Definicje i klasyfikacja. *Kardiol. Pol.* 2000; 53: 28–32.
30. Pyda M., Grajek S., Lesiak M. Przerost mięśnia sercowego. Odmienności przebudowy lewej i prawej tętnicy wieńcowej. *Kardiol. Pol.* 1996; 44: 36–38.
31. Sudhir K., Chou T.M., Hutchinson S.J., Chatterjee K. Coronary vasodilatation induced by angiotensin-converting enzyme inhibition in vivo. Differential contribution of nitric oxide and bradykinin in conductance and resistance arteries. *Circulation*, 1996; 92: 1734–1739.
32. Szyszka A. Diagnostyka echokardiograficzna przebudowy nadciśnieniowej serca. W: Szyszka A. (red.). *Przebudowa serca*. Via Medica, Gdańsk 2002.
33. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. i wsp. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992; 19: 1550–1558.
34. Grossman W., Jones D., McLaurin L.P. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J. Clin. Invest.* 1975; 56: 56–64.

35. Savage D.D., Garrison R.J., Kannel W.B. i wsp. The spectrum of left ventricular hypertrophy in general population sample: The Framingham study. *Circulation* 1987; 75 (supl. I): I26.
36. Kuch-Wociał A., Gaciong Z. *Nadciśnienie Tętnicze*. W: Hoffman P., Pruszczyk P. (red.). *Echokardiografia praktyczna*. Warszawa 2001.
37. Serneri G.G., Modesti P.A., Boddi M. i wsp. Cardiac growth factors in human hypertrophy. Relations with myocardial contractility and wall stress. *Circ. Res.* 1999; 85: 57–67.
38. Danser A.H., van Kesteren C.A., Bax W.A. i wsp. Prorenin, renin, angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme in normal and failing human hearts: evidence for renin binding. *Circulation* 1997; 96: 220–226.
39. Sadoshima J., Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac: critical role of the AT1 receptor subtype. *Circ. Res.* 1993; 73: 413–423.
40. Johnston C.I. Tissue angiotensin converting enzyme in cardiac and vascular hypertrophy, repair and remodeling. *Hypertension* 1994; 23: 258–268.
41. Harrap S.B., Dominiczak A.F., Fraser R. i wsp. Plasma angiotensin II predisposition to hypertension and left ventricular size in young adults. *Circulation* 1996; 93: 1148–1154.
42. Lee S.C., Stevens T.L., Sandberg S.M. i wsp. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure. *J. Card. Fail.* 2002; 8: 149–154.
43. Takahashi T., Allen P.D., Lacro R.V. i wsp. Expression of dihydropyridine receptor (Ca²⁺ channel) and caldesmon genes in the myocardium of patients with end-stage heart failure. *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 927–935.
44. Tsutamoto T., Wada A., Maeda K. i wsp. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509–516.
45. Baig M.K., Mahon N., McKenna W.J. The pathophysiology of advanced heart failure. *Am. Heart J.* 1998; 135 (supl.): 216.
46. Hansson M. Natriuretic peptides in relation to the cardiac innervation and conduction system. *Microsc. Res. Tech.*, 2002; 58: 378–386.
47. Mills R.M., Hobbs R.E., Young J.B. BNP for heart failure: role of nesiritide in cardiovascular therapeutics. *Congest. Heart Fail.* 2002; 8: 270–273.
48. Bryant D., Becker L., Richardson J. i wsp. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor. *Circulation* 1998; 97: 1375–1381.
49. Sun Y., Weber K.T. Angiotensin II and aldosterone binding: response to chronic angiotensin II or aldosterone administration. *J. Lab. Clin. Med.* 1993; 122: 404–411.
50. Weber K.T., Sun Y., Guarda E. Structural remodeling in hypertensive heart disease and the roles of hormones. *Hypertension* 1994; 23: 869–877.
51. Rossi G.P., Sacchetto A., Visentin P. i wsp. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1996; 27: 1039–1045.
52. Meggs L.G., Ben-Ari J., Gammon D., Goodman A.J. Myocardial hypertrophy: the effect of sodium and role of sympathetic nervous system activity. *Am. J. Hypertens.* 1988; 1: 11–15.
53. Lind L., Berne C., Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. *J. Hypertens.* 1995; 13: 1457–1462.
54. Zile M.R., Brutsaert D.L. Nowe koncepcje dysfunkcji rozkurczowej i rozkurczowej niewydolności serca — część I. Rozpoznanie, rokowanie i pomiary czynności rozkurczowej. *Circulation* 2002; 105: 1387–1393.
55. Brutsaert D.L., Sys S.U. Diastolic dysfunction in heart failure. *J. Heart Failure* 1997; 3: 225–241.
56. Cuocolo A., Sax F., L., Brush J.E. i wsp. Left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension. Diastolic mechanism for systolic dysfunction during exercise. *Circulation* 1990; 81: 978–986.
57. Witkowska M. Co dziś trzeba wiedzieć o rozkurczowej niewydolności serca. *Kardiologia Pol.* 2001; 55: 603–606.
58. Yamada H., Goh P.P., Sun J.P. i wsp. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction by Doppler echocardiography: Clinical application of the Canadian consensus guideline. *J. Am. Echocardiogr.* 2002; 15: 1238–1244.
59. Thomas J.D., Weyman A.E. Echocardiographic Doppler evaluation of ventricular diastolic function: physics and physiology. *Circulation* 1991; 77: 977–990.
60. Kasprzak J.D., Drożdż J., Krzemińska-Pakuła M. Nieinwazyjna ocena zaburzeń funkcji rozkurczowej. Co nowego? *Kardiologia Współczesna* 1999; 194–199.
61. Langenfeld M.R.W., Schmieder R.E. Salt and left ventricular hypertrophy: what are the links? *J. Hum. Hypertens.* 1995; 9: 909–916.
62. MacMahon S.W., Wilcken E.L., MacDonald G.J. The effect of weight reduction on left ventricular mass. A randomized controlled trial in young overweight hypertensive patients. *J. N. Engl. Med.* 1986; 314: 334–339.
63. Grodzicki T., Baron T. *Farmakoterapia przebudowy serca*. W: Szyszka A. (red.). *Przebudowa serca*. Via Medica, Gdańsk 2002.
64. Dahlöf B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am. J. Hypertens.* 1992; 5: 95–110.
65. Isobe N., Taniguchi K., Oshima S. i wsp. Candesartan cilexetil improves left ventricular function, left ventricular hypertrophy, and endothelial function in patients with hypertensive heart disease. *Circ. J.* 2002; 66: 993–999.
66. Cuspidi C., Muiesan M.L., Valagussa L. i wsp. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J. Hypertens.* 2002; 20: 2293–2300.
67. Su S.F., Hsiao C.L., Chu C.W., Lee B.C., Lee T.M. Effects of pravastatin on left ventricular mass in patients with hyperlipidemia and essential hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 514–518.
68. Takemoto M., Node K., Nakagami H. i wsp. Statins as antioxidant therapy for preventing cardiac myocyte hypertrophy. *J. Clin. Invest.* 2001; 108: 1429–1437.
69. Kreuzer J., Watson L., Herdegen T., Loebe M., Wende P., Kubler K. Effects of HMG-CoA reductase inhibition on PDGF- and angiotensin II-mediated signal transduction: suppression of c-Jun and c-Fos in human smooth muscle cells in vitro. *Eur. J. Med. Res.* 1999; 4: 135–143.
70. Kannel W.B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. Prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571–1576.