

# Klinický význam trvale zvýšeného krvného tlaku - významné kardiovaskulárne riziko. Hypertenzia a srdce

A. Dukát

## Súhrn

Následky chronicky zvýšeného krvného tlaku na srdce sú hypertrofia svaloviny srdca, jej neskoršia dilatácia a chronické mestnivé zlyhanie srdca. Hypertenzia je teda významným faktorom vo vývoji koronárnej choroby srdca. Hypertrofia ľavej komory srdca je jednoznačne spojená s horšou prognózou týchto pacientov a predstavuje celkom nezávislý prognostický rizikový faktor pre kardiovaskulárne závažné príhody, kardiovaskulárnu mortalitu i celkovú mortalitu na všetky príčiny. Antihypertenzívnu liečbou je potrebné dosiahnuť nielen účinnú kontrolu krvného tlaku, ale aj orgánovú ochranu. Prognóza pacientov, u ktorých pri liečbe došlo ku regresii hypertrofie ľavej komory srdca, je významne lepšia, než u tých, kde liečba nedokázala dosiahnuť túto regresiu. Stupeň jej regresie, ktorý dosiahnu jednotlivé skupiny antihypertenzív nie je priamo úmerný ich antihypertenzívnemu účinku. Za najefektívnejšie sa ukázali byť látky zasahujúce do systému rennin-angiotenzín-aldosteron, ktoré sú navyše schopné oddialiť novú manifestáciu diabetu mellitus.

## Kľúčové slová:

Hypertenzia-koronárna choroba-srdca-liečba

## Summary:

Results of the chronic elevated blood pressure are the left ventricular hypertrophy, its later dilatation and chronic left ventricular congestive failure. Thus hypertension represents the important factor in the development of coronary heart failure. Left ventricular hypertrophy is significantly related to the worse prognosis of these patients and represents quite independent prognostic risk factor for severe cardiovascular events, cardiovascular mortality and also all-cause mortality. With antihypertensive therapy it is necessary to reach not only the effective blood pressure control, but also an organ protection. Prognosis of the patients, where left ventricular regression was obtained was significantly better, than of those without the regression. The level of regression with the groups of antihypertensives is not linked with their antihypertensive properties. To the most effective drugs are those influencing the renin-angiotensin-aldosterone system, also capable to slower the new onset of diabetes mellitus.

## Key words:

Hypertension-coronary heart disease-therapy

## 1. HYPERTENZIA JE ZÁVAŽNÝM KARDIOVASKULÁRNÝM RIZIKOVÝM FAKTOROM

Už dávnejšie (r. 1959) bolo známe zo zdravotných poisťovacích štatistík, že očakávaná priemerná dĺžka života sa progresívne znižuje s tým, ako narastá hodnota krvného tlaku. Tieto pozorovania sa neskôr potvrdili aj vo veľkých štúdiách (napr. v známej Framinghamskej štúdií). Toto skrátenie očakávaného dožitia je pri zvyšovaní systo-

lického a diastolického krvného tlaku jasne zapríčinené urýchlením artériu a arteriolo-sklerotických procesov a následkom nimi podmienených poškodení orgánov. Prítomnosť týchto aj iných kardiovaskulárnych rizikových faktorov zvyšuje pravdepodobnosť poškodenia kardiovaskulárneho systému a včasného úmrtia. Za dnes už nespochybniteľné kardiovaskulárne rizikové faktory u pacientov s vysokým krvným tlakom považujeme:

- rodinnú anamnézu predčasného kardiovaskulárneho ochorenia
- vek
- mužské pohlavie
- fajčenie
- dyslipoproteínémiu
- diabetes mellitus
- mikroalbuminúriu
- hypertrofiu ľavej komory srdca
- predchádzajúcu kardiovaskulárnu príhodu
- známky zápalu (hCRP)

Za menej jasné rizikové faktory u pacientov s vysokým krvným tlakom môžeme považovať ešte:

- nízku fyzickú aktivitu
- obezitu
- hypertriglyceridémiu a nízku hladinu HDL-cholesterolu
- vyššiu hodnotu fibrinogénu a homocysteínu v plazme
- prekonanie infekcie (napr. chlamydiovej infekcie)

## 2. DRUHOTNÉ POŠKODENIA, KTORÉ VYPLÝVAJÚ ZO ZVÝŠENÉHO KRVNÉHO TLAKU

Poškodenia, ktoré sú následkom neliečeného chronicky zvýšeného krvného tlaku, poukazujú na potrebu včasnej diagnostiky hypertenzie. Manifestácie tohto poškodenia vyplývajú predovšetkým zo strany arteriálneho cievneho systému, zvlášť na orgánoch, ako sú srdce, obličky, mozog a oči. Kým akútne poškodenie orgánov sa poväčšine manifestuje ako hypertenzná kríza (hypertenzná encefalopatia) a môže sa prejavíť napríklad aj ako akútne zlyhanie ľavej komory srdca, alebo hemoragickou náhlou mozgovo-cievnu príhodou, klinické prejavy chronického poškodenia orgánov progredujú pomalšie.

U pacientov s hypertenziou sa artériosklerotické zmeny lokalizované v malých a veľkých artériách vyskytujú včasnšie a vyvíjajú sa rýchlejšie, než u normotónikov. A platí to aj pre typické orgánové manifestácie pre artériosklerózu a arteriolosklerózu. Už v roku 1975 vyplynulo zo sledovaní vo Framingham, že pacienti s hypertenziou majú sedemnásobne vyšší výskyt mozgovocievnej príhody, štvornásobne vyšší výskyt srdcového zlyhania, trojnásobne vyšší výskyt ischemickej choroby srdca a dvojnásobne vyšší výskyt ischemickej choroby dolných končatín v porovnaní s normotónikmi. Arteriolosklerotické zmeny na obličkách sú takmer konštantným sekčným nálezom u každého pacienta s hypertenziou. Hoci hypertenziu nemožno považovať za jediný rizikový faktor vzniku artériosklerózy, jeho úloha v akcelerácii horeopísaných procesov je jednoznačná.

Už včasné experimentálne práce poukázali na význam endotelu vo včasnom vývoji artériosklerózy. Z nich potom vznikla hypotéza „odpovede na poškodenie“, ktorá rozvážala mechanické, metabolické, toxické alebo termálne poškodenie funkcie

buniek endotelu na začiatku celého procesu základného ochorenia. Dysfunkcia endotelu môže iniciovať alebo urýchľovať celý proces aterosklerózy. Túto dysfunkciu je možné súhrnne opísať ako stratu schopnosti predísť procesu ateroogenézy. Endotelové bunky vtedy zjavne strácajú (za istých okolností) schopnosť tvoriť vazodilatačné látky (napr. NO) a viesť k potrebnej schopnosti vazodilatácie hladkej svaloviny ciev. V patofyziológii tohto procesu idú ruka v ruku aj s poruchami lipoproteínového metabolizmu.

Expresia adhezívnych molekúl v endotele, uvoľnenie chemotaktických faktorov a cytokínov, ako aj prítomnosť imunokompetentných buniek v arteriálnej cievnej stene sú základnými faktormi zápalovej hypotézy artériosklerózy. Zjavne je spúšťajúcim faktorom hyperlipidémia (ako extrémny metabolický stimul pre endotel), ktorá vedie k nadmernej produkcii voľných kyslíkových radikálov. Voľné kyslíkové radikály vedú potom k uvoľneniu leukocytárnych adhezívnych molekúl a následnej akumulácii populácie monocytov/makrofágov. Tvorba voľných kyslíkových radikálov môže tiež byť zodpovedná za stratu endotelom mediovanej vazodilatácie, ktorá je typická pri artérioskleroticky zmenenej vaskulatúre.

Vysoký krvný tlak samotný vedie k tvorbe voľných kyslíkových radikálov a tým zvyšuje vplyv hyperlipidémie na cievnú stenu. Preto spolupráta hypertenzie a hyperlipidémie vedie k zvýšenej zápalovej reakcii v arteriálnej cievnej stene a urýchľuje proces artériosklerózy u daného pacienta s kombináciami rizikových faktorov.

## 3. POŠKODENIE CIEĽOVÝCH ORGÁNOV. POSTIHNUTIE SRDCA

Následky chronicky zvýšeného krvného tlaku na srdce sú hypertrofia svaloviny srdca, dilatácia srdca a kongestívne srdcové zlyhanie. Hypertenzia je teda významným kofaktorom vo vývoji koronárnej choroby srdca.

Hypertenzná choroba srdca sa vyvíja skutočne u každého neliečeného pacienta s vysokým krvným tlakom. Každý druhý pacient má potom kardiálne symptómy. Iničiálna fáza v rozvoji tohto postihnutia srdca je koncentrická hypertrofia myokardu so zhrubnutím myokardiálnych vlákien a narastaním spojivového tkaniva v interstíciu. Pri hypertrofii steny i septa s normál-

ným alebo zníženým objemom ľavej komory (zvýšený pomer hmota/objem) nie sú v tomto štádiu ešte známky porušenej kontraktility. Globálna funkcia ľavej komory je normálna alebo dokonca ešte zvýšená. Pretože sa však predlžuje dráha difúzie pre kyslík v hypertrofickom myokarde, klesá dodávka kyslíka pre jednotlivé svalové vlákna. Tým narastá disproporcja medzi dodávkou a požiadavkami hypertrofovaných buniek. Mikronekrózy, náhrada spojivovým tkanivom (remodelácia), zvyšujú požiadavky na dodávku kyslíka s vývojom excentrickej hypertrofie, objemu ľavej komory na konci diastoly a napokon napätia steny v systole. Dilatácia spolu so znížením pomeru hmota/objem vedie k poklesu funkcie ľavej komory a znižuje sa aj poddajnosť myokardu. Simultánne s týmito zmenami prebieha už spomenutý proces progresie artériosklerózy v koronárnych artériách a toto zasa zvyšuje srdcové zlyhanie. Akútne nebezpečenstvo pre srdce v hypertenzných krízach je v abnormálnom zvýšení dozaťaženia (*afterloadu*). Toto vedie k náhlemu vzostupu intrakardiálneho i extrakardiálneho zaťaženia. Kompenzačné schopnosti dilatovaného srdca sú oveľa menšie než nedilatovaného. Koncentricky hypertrofované srdce má nižšie bazálne napätie steny a vyšší pomer hmota/objem. Približne u 14 % pacientov s hypertenziou sa vyskytuje asymetrická hypertrofia.

Hypertrofia ľavej komory je jednoznačne spojená s horšou prognózou týchto pacientov. Vo Framinghamskej štúdiu bol trojnásobne vyšší výskyt koronárnej choroby srdca a viac než päťnásobne vyššie riziko náhlejšej mozgovocievnej príhody, ak boli prítomné známky hypertrofie ľavej komory na EKG. Echokardiografia mala dokonca vyššiu prediktívnu hodnotu než systolický krvný tlak.

Za posledné štádium ochorenia srdca pri hypertenzii je možné považovať hypertenzné zlyhanie srdca. Sú však aj iné príčiny kardiálnej morbidita u pacientov s hypertenziou. Riziko náhlejšej srdcovej smrti pre poruchy rytmu srdca je vyššie dvoj- až trojnásobne a nezávisí od spolupráta koronárnej choroby srdca. Prítomnosť hypertrofie ľavej komory srdca zvyšuje riziko vzniku arytmií štvor- až desaťnásobne. Primárnou príčinou je asi fibróza a jazvy, avšak presné príčiny nie sú ešte celkom jasné.

Dokázaná koronárna choroba srdca vo forme stabilnej anginy pectoris s pozitívnou záťažového testu je častým nálezom u pacientov s hypertenziou a normálnymi koronárnymi artériami pri koronarografii. Predpokladá prítomnosť zmien v mikrocirkulácii. Veľmi často je tiež prítomná tichá ischemia myokardu, ktorú môže dokázať 24-hodinové monitorovanie EKG podľa Holtera. Môže odrážať rovnaké zmeny, ktoré vedú k zvýšeniu odporu v periférnych artériách pri hypertenzii a zníženiu rezervy koronárneho prietoku. U týchto pacientov sa dokázalo zhoršenie relaxácie závislej od endotelu. Je možné, že sa na tom podieľajú aj štrukturálne faktory, ako zníženie hustoty kapilár a remodelácia rezistentného cievného systému.

Ako už sme spomenuli, hypertrofiu ľavej komory charakterizuje jednak zrnčenie extracelulárnej matrix (fibróza), jednak zväčšenie kardimyocytu (pravá hypertrofia). Znamená to manifestáciu predklinickej alebo až klinicky rozvinutej koronárnej choroby srdca. Hypertrofia ľavej komory je veľmi častou komplikáciou hypertenzie (je prítomná u každého druhého pacienta s hypertenziou). Pri prítomných komorbiditách (napr. diabetes mellitus) však výskyt stúpa až na 80 %. Dnes je dokázané, že predstavuje celkom nezávislý rizikový faktor pre kardiovaskulárne závažné príhody, ale aj pre kar-

diovaskulárnu mortalitu i celkovú mortalitu na všetky príčiny.

Index hmoty ľavej komory sa dokonca ukázal byť ešte významnejší prognosticky nepriaznivý ukazovateľ morbidita a mortality než samotná hodnota krvného tlaku. Je nezávislý od známych rizikových činiteľov, ako sú napr. krvný tlak, diabetes mellitus, hypercholesterolémia a fajčenie.

#### 4. REGRESIA HYPERTROFIE ĽAVEJ KOMORY SRDCA

Neustále sa diskutuje o účinnosti rôznych skupín antihypertenzívnej liečby s ohľadom na dosiahnutie regresie hypertrofie ľavej komory srdca. Prognóza pacientov, u ktorých došlo ku regresii hypertrofie ľavej komory, bola lepšia než u tých, kde liečba nedokázala dosiahnuť túto regresiu. Stupeň regresie hypertrofie ľavej komory, ktorý dosiahnu jednotlivé skupiny antihypertenzív, nie je priamoúmerný ich antihypertenzívnemu účinku.

Z posledných randomizovaných kontrolovaných štúdií v rámci medicíny dôkazov boli publikované štúdie PRESERVE, LIVE a REGAAL (s menšími počtami sledovaných pacientov) a významná štúdia LIFE (s 9193 pacientmi s prítomnou hypertrofiou ľavej komory srdca). Blokátory AT-I receptora pre angiotenzín II (losartan) sú účinnejšie v navodení regresie hypertrofie ľavej komory srdca než betablokátor

(atenolol) pri rovnakom znížení krvného tlaku oboma druhmi antihypertenzív. Priaznivá reverzná remodelácia (losartanom) sa môže podieľať aj na zníženom výskyte arytmií, menovite fibrilácie predsiení, i výskyte náhlej srdcovej smrti celkove.

Okrem toho lieky so zásahom do systému renín-angiotenzín-aldosterón sú schopné oddialiť novú manifestáciu diabetu mellitu, čo je stále nedocenenou hodnotou pri antihypertenzívnej liečbe.

#### ZÁVER

Klinický význam arteriálnej hypertenzie je odvodený od vyššej morbidita a mortality pri tomto základnom ochorení.

Zdrojom tejto vyššej morbidita a mortality je hypertenzia ako jeden z patogenetických faktorov v rozvoji artériosklerózy a následne predčasne sa vyskytujúce poškodenie cieľových orgánov, kde postihnutie srdca hrá jednu z podstatných úloh.

**doc. MUDr. Andrej Dukát, CSc.**

II. interná klinika LFUK a FN  
Bratislava