

Patofyziológia a farmakoterapia hypertenzného srdca

prof. MUDr. Fedor Šimko, CSc., FESC

Ústav patologickej fyziológie a III. interná klinika LF UK, Bratislava

Via pract., 2011, roč. 8 (S1): 13–16

Úvod

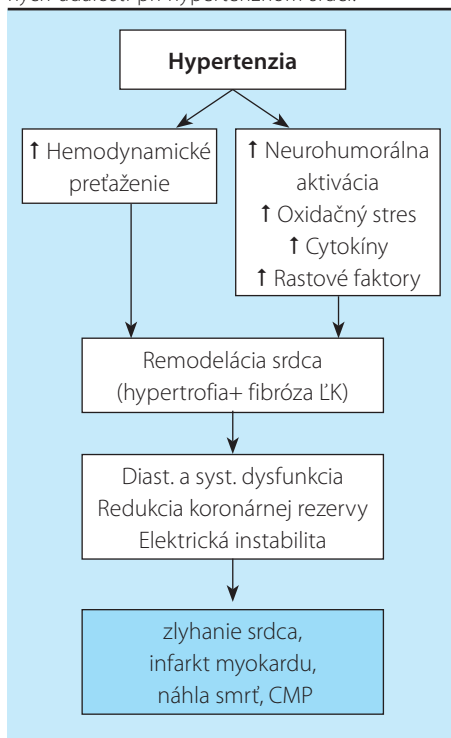
Hypertenzia je najvýznamnejší rizikový faktor incidencie negatívnych kardiovaskulárnych udalostí. Pokiaľ však vznikne poškodenie orgánov, dochádza ku vzniku negatívnych alterácií periférnych tkanív takého charakteru, ktoré síce samy o sebe nie sú pre pacienta mutilujúce alebo limitujúce kvalitu jeho života, ale riziko vzniku morbidity a mortality je v ich prítomnosti podstatne vyššie ako následkom samotného zvýšenia tlaku. Medzi takéto **orgánové alterácie** patrí napr. **endotelová dysfunkcia, mikroalbuminúria alebo hypertrofia srdca a médié cievnej steny**, pričom práve hypertrofia ľavej komory (HLĽK) a jej farmakologické ovplyvnenie patrí vyše polstoročie k najpertraktovanejším problémom kardiológie.

Ambivalentný charakter hypertrofie ľavej komory

Hypertrofia ľavej komory (HLĽK) predstavuje **kompenzačný mechanizmus chronického hemodynamického preťaženia**, ktorým zväčšenie kontraktilnej masy zabezpečuje zvládnutie zvýšeného hemodynamického nákladu bez podstatného zvýšenia tenzie v stene komory, a tak aj bez excesívnej spotreby energie. Na druhej strane však, hypertrofovaný myokard je kva-

litatívne (štrukturálne, funkčne a metabolicky) odlišný od normálneho myokardu, v dôsledku čoho HLĽK **výrazne zvyšuje riziko zlyhania srdca, infarktu myokardu, náhlejš smrti a cievnej mozgovej príhody** (obrázok 1).

Obrázok 1. Mechanizmy vzniku kardiovaskulárnych udalostí pri hypertenznom srdci.



Hypertrofia kardiomyocytov

Jedným z ústredných problémov z hľadiska **možností terapeutického ovplyvnenia** HĽK je **detekcia patologických alterácií na bunkovej a subcelulárnej úrovni**, ktoré sú v rozhodujúcej miere zodpovedné za zhoršenie prognózy.

Hypertrofovaný myokard je alterovaný v niekoľkých rovinách. Už samotné **kardiomyocyty**, ktoré tvoria asi 80 % masy myokardu, sú **štruktúrne aj funkčne alterované**. Kardiomyocyty rastú adíciou filamentov predovšetkým do šírky, čo má odraz v zväčšení hrúbky steny ĽK na úkor objemu – hovoríme o koncentrickej hypertrofii. Kardiomyocyty majú zvýšený počet vetvení a spojovacích plôch tzv. interkalárnych diskov, čo participuje na alterácií elektrických vlastností hypertrofovaného srdca. Zmenené sú taktiež subcelulárne štruktúry – mitochondrie, sarkolema, sarkoplazmové retikulum aj kontraktilné proteíny. Kontraktilné proteíny, sarkoplazmové retikulum a sarkolema majú alterované proteínové zloženie s dominanciou štruktúr, ktoré sú typické pre fetálne obdobie života jedinca. K opísaným zmenám dochádza následkom aktivovanej expresie príslušného embryonálneho genotypu – tzv. *embryonic like genotype*. Rýchlosť s kontrakciou a relaxáciou spojeného metabolizmu kalcia – jeho uvoľňovanie sarkoplazmovým retikulom, väzba kontraktilnými proteínmi a následný *uptake* (vychytávanie) sarkoplazmovým retikulom sa spomaľuje, čím sa rýchlosť kontrakcie, napriek zväčšenej kontrakčnej sile, znižuje a zhoršuje sa aj aktívna relaxačná schopnosť myokardu.

Fibróza myokardu a cievy

Jedným z rozhodujúcich determinantov výrazne zhoršenej kardiovaskulárnej prognózy u pacientov s HĽK je **zvýšená koncentrácia fib-**

rotického tkaniva. Fibrotické tkanivo pozostáva zo zrelých fibrocytov, mladých fibroblastov, metamorfovaných myofibroblastov, kolagénnych a elastických štruktúr, fibronektínu, laminínu a mukopolysacharidov extracelulárneho matrixu. Fibrotické tkanivo spája kardiomyocyty a cievy udržiujúc štruktúrnu integritu, zabezpečuje pevnosť a elasticitu myokardu, ale okrem toho má celý rad ďalších funkcií. Produkuje cytokíny, rastové faktory a hormóny typu angiotenzínu II a aldosterónu, ktoré autokrinným mechanizmom (pôsobenie na bunku, ktorá ich produkuje) a parakrinným spôsobom (pôsobenie na bunky, ktoré sú v susedstve sekrčných buniek) ovplyvňujú funkcie svalových aj nesvalových buniek v myokarde.

Z hľadiska mechanizmu vzniku a lokalizácie rozlišujeme **dva typy fibrózy**:

- reaktívnu – **perivaskulárnu fibrózu**, ktorá vzniká ako odpoveď na hemodynamické preťaženie;
- **intersticiálnu fibrózu**, keď pri nekróze kardiomyocytov sa väzivo šíri aj do interstícia vzdialeného od ciev.

Zatiaľ čo vznik hypertrofie myokardu (zväčšenie masy) je determinovaný hlavne stupňom hemodynamického preťaženia, samotná hemodynamická alterácia má malý vplyv na vznik a progresiu fibrózy. Pri tzv. športovom srdci, alebo pri niektorých typoch experimentálnej hypertrofie – napr. pri koarktácii aorty pod odstupom renálnej artérie, keď nedochádza k aktivácii systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS), narastá myokardiálna masa bez zvýšenia koncentrácie väziva v myokarde. Ak je však experimentálna hypertrofia spojená s neurohumorálnou aktiváciou, tak sa vyvíja fibrotická prestavba nielen v ľavej komore, ale i v štruktúrach, ktoré hemodynamic-

kému preťaženiu nie sú priamo vystavené, ako je napr. pravá komora alebo obličky. Z hľadiska indukcie fibrotickej prestavby stoja proti sebe dve armády humorálnych pôsobkov: angiotenzín II, aldosterón, endotelín, katecholamíny, arginín – vazopresín, voľné kyslíkové radikály, rastové faktory a niektoré cytokíny, ktoré majú proproliferatívne a rast stimulujuce efekty a na druhej strane prostacyklín, atriálny natriuretický peptid a oxid dusnatý, ktoré sú vazodilatátory s priamym alebo nepriamym antiproliferačným účinkom na rast myokardu a jeho patologickú prestavbu vrátane fibrózy brzdia.

Hoci **zmmnoženie fibrotického tkaniva *udržiava integritu srdcového svalu*** aj v situáciách, pri ktorých parenchymatózne bunky následkom nekrózy zanikli, ***spája sa s radom patologických zmien***. Kolagén I, ktorý sa vyznačuje mimoriadnou pevnosťou, zhoršuje elasticitu LK a jej diastolické ***vlastnosti, čo vedie k poruche plnenia a postupne až ku vzniku diastolického zlyhania srdca***. Okrsky fibrózy alterujú šírenie elektrického impulzu a mechanizmom vzniku *re-entry* stimuluju vznik ***závažných dysrytmii až náhlejš smrti***. Zvýšenie tuhosti myokardu vedie k zvyšovaniu nielen vnútrokomorového, ale aj predsieňového tlaku, k predsieňovej dilatácii a následne častému ***vzniku fibrilácie predsieni***. Fibrilácia predsieni sa spája s ***vysokým rizikom trombózy a embolizácie*** do arteriálneho systému, preto hypertrofia LK je sprevádzaná cievnymi mozgovými príhodami častejšie ako normálne srdce.

Následkom ***zhrubnutia média artérií*** pri hypertenzii v dôsledku zvýšenej stenovej tenzie sa nielen ***fixuje hypertenzia***, ale ***obmedzuje sa vazodilatačná kapacita cievneho riečiska***. Na zvýšení tuhosti ciev sa podieľa nielen

zväčšenie masy hladkých svalových buniek, ale aj fibrotická prestavba média cievnej steny. Zníženie vazodilatačnej kapacity koronárneho riečiska obmedzuje možnosť zvýšiť adekvátny prísun kyslíka v prípade zvýšenej práce srdca. To spolu s obmedzením difuzibility kyslíka pri perivaskulárnej fibróze, zvýšením nárokov na prácu myokardu a relatívnou redukciou kapilárnej siete rastúceho myokardu vedie k ***vzniku myokardiálnej ischémie a akútnych koronárných príhod***.

Patogenéza terapie hypertrofie ľavej komory

Hypertrofia LK sa spája až s 8-násobne vyšším výskytom kardiovaskulárných udalostí, preto je logickým terapeutickým cieľom dosiahnuť regresiu hypertrofie LK alebo zabrániť jej vzniku. Všetky ***antihypertenzíva*** majú ***schopnosť redukovat masu hypertrofovaného srdca***, ale intenzita reverzie je veľmi odlišná. Zatiaľ čo ACE-inhibítory a AT1-blokátory redukuju v danom časovom intervale masu komory približne o 12 – 13 %, betablokátory a diuretiká len o 8, resp. 6 %. Ešte dôležitejšou, ako rýchlosť redukcie masy myokardu, je skutočnosť, do akej miery je antihypertenzívum schopné redukovat excesívnu fibrózu. Na modeloch experimentálnej hypertenzie sa antifibrotická schopnosť dokázala u ACE-inhibítorov a AT1-blokátorov a blokátorov aldosterónu, teda u antihypertenzív interferujúcich s RAAS, ktorý hrá rozhodujúcu úlohu pri vzniku fibrózy. Antifibrotickú schopnosť majú aj statíny, blokátory kalciových kanálov, inhibítory niektorých cytokínov, prípadne inhibítory niektorých rastových faktorov.

Z praktického hľadiska je dôležité, akým spôsobom ***detekovat fibrózu myokardu, alebo jej terapeutickú redukciu***. Echokardiografia má len

obmedzenú výpovednú hodnotu z hľadiska detekcie štruktúrnych tkanivových zmien v zmysle fibrotickej prestavby. Magnetická rezonancia je síce senzitívna metóda, problémom je však jej dostupnosť a nákladnosť. Pre budúcnosť sa zdá najpriateľnejšou metódou detekcia štiepných produktov metabolického *turnoveru* kolagénu, ako sú N-terminálny peptid kolagénu a prokolagénu. Napríklad v štúdií RALES u pacientov s ťažkým zlyhaním srdca a terapiou blokátorom aldosterónových receptorov spironolaktómom sa zistilo, že práve u pacientov, u ktorých bola najväčšia väzivová prestavba myokardu (najvyššia hladina N-terminálneho peptidu prokolagénu III), bola prognóza prežívania najhoršia. Na druhej strane, práve u pacientov s najväčším *turnoverom* kolagénu sa spironolaktómom dosiahla najvýraznejšia redukcia morbidita a mortality.

Okrem redukcije fibrotických alterácií myokardu je cieľom terapie normalizovať diastolickú a systolickú funkciu srdca, zlepšiť vazodilatačnú kapacitu koronárneho riečiska a odstrániť elektrickú nestabilitu. Napriek viac ako 50-ročnému výskumu terapeutických implikácií pri hypertrofii LK a jej regresie existuje len jedna veľká multicentrická prospektívna štúdia s AT1 blokátorom losartanom – *the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE)* svedčiaci o tom, že dosiahnutím regresie HĽK sa redukovala incidencia kardiovaskulárnych udalostí.

Na základe analýz spomenutej a viacerých menších štúdií sa predpokladá, že **kombinácia AT1blokátora alebo ACE-inhibítora s diuretikom** by mohla priniesť najvýraznejší benefit z hľadiska dosiahnutia takej reverzie HĽK, ktorá bude spojená nielen s redukciou zväčšenej masy, ale aj so zlepšením kvalitatívnych ukazovateľov hypertenziou modifikovanej ľavej komory, čo

pravdepodobne prinesie **zlepšenie kardiovaskulárnej prognózy**.

Literatúra

1. Simko F. Left ventricular hypertrophy regression as a process with variable biological implications. *Can J Cardiol* 1996; 12 (5): 507–513.
2. Simko F. Physiologic and pathologic myocardial hypertrophy - physiologic and pathologic regression of hypertrophy? *Med Hypotheses* 2002; 58 (1): 11–14.
3. Simko F, Simko J, Fabryova M. ACE-inhibition and angiotensin II receptor blockers in chronic heart failure: pathophysiological consideration of the unresolved battle. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17: 287–290.
4. Simko F, Paulis L. Melatonin as a potential antihypertensive treatment. *J Pineal Res* 2007; 42 (4): 319–322.
5. Simko F. Statins: a perspective for left ventricular hypertrophy treatment. *Eur J Clin Invest* 2007; 37(9): 681–691.
6. Simko F, Pechanova O. Recent trends in hypertension treatment: perspectives from animal studies. *J Hypertens* 2009; 27 (Suppl 6): 1–4.
7. Simko F, Pechanova O, Pelouch V, Krajcovicova K, Mullerova M, Bednarova K, Adamcova M, Paulis L. Effect of melatonin, captopril, spironolactone and simvastatin on blood pressure and left ventricular remodelling in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2009; 27 (Suppl 6): 5–10.
8. Simko F, Pechanova O. Remodelling of the heart and vessels in experimental hypertension: advances in protection. *J Hypertens* 2010; 28 (Suppl 1): 1–6.
9. Simko F, Pechanova O. Potential roles of melatonin and chronotherapy among the new trends in hypertension treatment. *J Pineal Res* 2009; 47 (2): 127–133.
10. Simko F, Pechanova O, Pelouch V, Krajcovicova K, Celic P, Palffy R, Bednarova K, Vrankova S, Adamcova M, Paulis L. Continuous light and L-NAME-induced left ventricular remodelling: different protection with melatonin and captopril. *J Hypertens* 2010; 28 (Suppl 1): 13–18.
11. Weber KT. Cardioreparation in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2001; 38: 588–591.
12. Weber KT. From inflammation to fibrosis: a stiff stretch of highway. *Hypertension* 2004; 43: 716–719.

prof. MUDr. Fedor Šimko, CSc., FESC

Ústav patologickej fyziológie LF UK

Sasinkova 4, 813 72 Bratislava

fedor.simko@fmed.uniba.sk
