

MOŽNOSTI LÉČEBNÉHO OVLIVNĚNÍ TEPENNÉ TUHOSTI

J. Filipovský

Souhrn

Zvýšená tuhost centrálního řečiště je způsobena mechanickým opotřebením cévní stěny. Nejsilnějšími faktory, které se na něm podílejí, jsou věk a tlaková nálož. Vysoká tepenná tuhost je dnes považována za orgánovou komplikaci hypertenze podobně jako hypertrofie levé srdeční komory. Zlatým standardem v neinvazivním měření tepenné tuhosti je rychlost aortální pulzové vlny (pulse wave velocity), jiným významným parametrem je odhad centrálního systolického krevního tlaku. Intervenční studie ukázaly, že z dostupných léků mají největší vliv na tepennou tuhost blokátory renin-angiotenzinového systému, a to především v kombinaci s blokátory vápníku dihydropyridinového typu. Vliv těchto látek se však projevuje teprve po dlouhé době a je nutno hledat nové léky, které účinněji ovlivní tepennou tuhost. Aortální rigidita je potenciálním terapeutickým cílem v budoucnosti, zejména u nemocných s hypertenzí a v primární prevenci.

Klíčová slova

tepenná tuhost – pulse wave velocity – centrální krevní tlak – systém renin-angiotenzin – aldosteron

Abstract

Treatment options in the management of vascular stiffness. Increased stiffness of central vasculature occurs as a consequence of mechanical attrition of the vascular wall. Age and pressure load are among the most important contributing factors. High arterial stiffness is now perceived, similar to left ventricular hypertrophy, as one of the organ complications of hypertension. Pulse wave velocity represents the gold standard in the non-invasive measurement of arterial stiffness; central systolic blood pressure estimation is another important parameter. Intervention studies showed that, of the available agents, renin-angiotensin system inhibitors produced the most significant effect on arterial stiffness, particularly in combination with dihydropyridine-type calcium channel blockers. Nevertheless, these agents exert their effect with a delay and thus it is imperative to search for new compounds that would be able to affect arterial stiffness more efficiently. Aortal rigidity is among the potential future therapeutic targets, principally in hypertensive patients in primary prevention.

Key words

arterial stiffness – pulse wave velocity – central blood pressure – renin-angiotensin system – aldosterone

Úvod

Tepenný systém má mnoho důležitých funkcí při zajištění krevního oběhu. Nejjednodušším parametrem, který nám dává částečnou informaci o jeho fungování, je hodnota krevního tlaku (TK). Z pohledu tepenného systému je nejdůležitější pulzní tlak neboli systolicko-diastolická amplituda, která má vztah k poddajnosti toho cévního úseku, kde je TK měřen. Běžné měření TK je prováděno na pažní tepně a hodnota TK je závislá na typu a stavu řečiště. Pažní tepna není tou oblastí tepenného systému, která by byla z hlediska kardiovaskulárního zdraví obzvláště důležitá. Nepochybně nejvýznamnější je centrální řečiště, protože to nejvíce ovlivňuje fungování životně důležitých orgánů.

Důležitým parametrem je tepenná tuhost, která charakterizuje míru stárnutí tepenné stěny vlivem mechanického opotřebením. Současné poznatky ukazují, že se na nich podílejí především čtyři faktory. Jsou to: výše krevního tlaku, proces stárnutí, přívod soli a genetická predispozice. Základem morfologických změn jak při stárnutí, tak při hypertenzi je mechanické opotřebením stěny velkých tepen. U hypertenze se tedy nejedná o změny, které by byly příliš specifické, nýbrž jde o stárnutí tepen výrazně urychlené tlakovou náloží. Proces zvyšování tepenné tuhosti je na rozdíl od aterosklerózy difúzní a jeho podkladem jsou procesy v cévní medii. Ateroskleróza je v některých zemích velmi častá a její následky představují nejčastější příčinu smrti, jinde je

zcela vzácná; naproti tomu věkově a tlakově podmíněné změny tepen jsou přítomné ve všech populacích, i když stupeň jejich rozvoje je závislý na výskytu dalších faktorů.

Morfologické změny při vyšší tuhosti centrálních tepen se týkají především vazivové tkáně. Zatímco u mladých jedinců jsou elastinová vlákna uspořádána rovnoběžně, dochází s přibývajícím věkem a při trvalé hypertenzi k jejich dezorganizaci, ztenčování a fragmentaci. Stoupá obsah kolagenního materiálu a často dochází k depozici vápníku, a to jak do kolagenu, tak do elastinových vláken.

Pokud chceme získat parametry použitelné v primární prevenci a u chronických stabilizovaných nemocných, má praktický význam především takové měření, které je neinvazivní a málo náročné pro vyšetřovaného. V dnešní době je uznávaným zlatým standardem měření tepenné tuhosti propagace pulzové vlny (pulse wave velocity – PWV) [1–2]. Tento parametr měříme především na aortě. Měření spočívá v tom, že změříme vzdálenost mezi tepem na krkavici a na stehenní tepně a speciálním přístrojem zjistíme časový posun pulzové vlny mezi těmito dvěma místy; rychlost je podílem těchto dvou veličin. Vyšší rychlost svědčí pro vyšší tepennou tuhost. Jiným přínosným a jednoduchým parametrem je odhad systolického TK v centrálním řečišti na základě analýzy pulzové vlny [3].

V kontextu klinické kardiovaskulární medicíny nás tepenná tuhost zajímá především ve vztahu k hypertenzi, protože ta nejvíce akceleruje výše popsané změny. Proto je dnes pohlíženo na vysokou tepennou tuhost jako na orgánovou komplikaci hypertenze. Evropská doporučení stanovila za patologicky zvýšenou tuhost, pokud PWV je 12 m/s a vyšší [4].

Jaký význam může mít stanovení PWV v praxi? Jednak znalost orgánových kompli-

kaci u nemocného s hypertenzí významně přispívá ke stratifikaci rizika nemocného, a tedy k rozhodování, jak razantní má být léčba. Dále je třeba si uvědomit, že vysoká tepenná tuhost je stav, který předchází rozvoji aterosklerózy. Pokud by se nám podařilo léčebně ovlivnit tepennou tuhost, znamenalo by to velmi časnou prevenci nejběžnějších kardiovaskulárních onemocnění.

Vliv léčby na tepenné vlastnosti

V dnešní době nemáme specifické léky ovlivňující tepennou tuhost. Přesto existuje řada zajímavých výsledků, které dávají naději na účinné terapeutické postupy v budoucnosti. Práce Guérina et al [5] jako první ukázala, že tepenné vlastnosti mohou být léčebně ovlivněny. Autoři sledovali v průměru čtyři roky

150 nemocných v chronickém dialyzačním programu. Léčili je na základě klinických rozhodnutí, nikoli podle předem stanoveného protokolu. Cílem bylo stanovit prediktory úmrtnosti; celkově zemřelo 59 nemocných, z toho 40 na kardiovaskulární nemoci. U nemocných se za pomoci komplexní anti-hypertenzní léčby podařilo snížit TK (obr. 1 – plné čáry). Skupiny přeživších a zemřelých se však zásadním způsobem lišily ve změně aortální tuhosti (obr. 1 – přerušovaná čára): zatímco u přeživších klesala proporcionálně s TK, u zemřelých během sledování trvale stoupala. Nezávislými prediktory mortality, a to jak celkové, tak kardiovaskulární, byly: absence poklesu PWV, chybění ACE inhibitorů v léčbě, masa levé srdeční komory, kardiovaskulární onemocnění v anamnéze a věk. Z

Tab. 1. Farmakologická léčba, při níž dochází ke snížení tepenné tuhosti [podle 1].

Antihypertenziva

- ACE inhibitory
- AT1 blokátory
- blokátory vápníku
- diuretika
- betablokátory

Vazodilatancia

- nitráty

Antihyperlipidemika

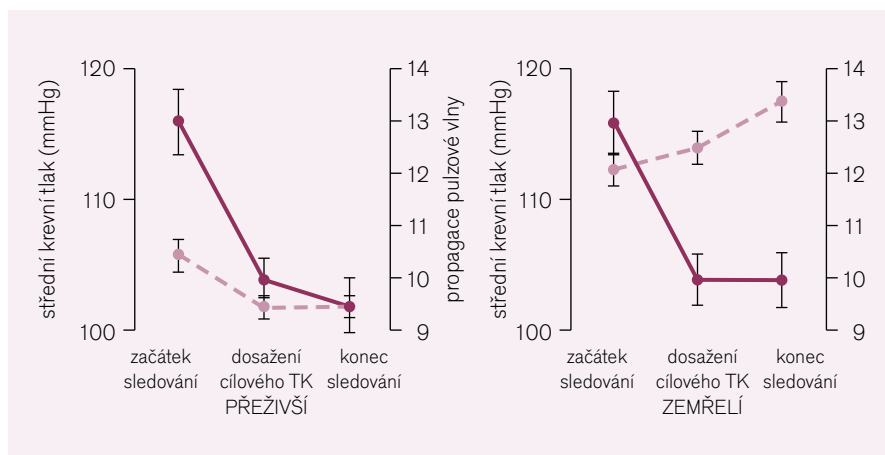
- statiny

Antidiabetika

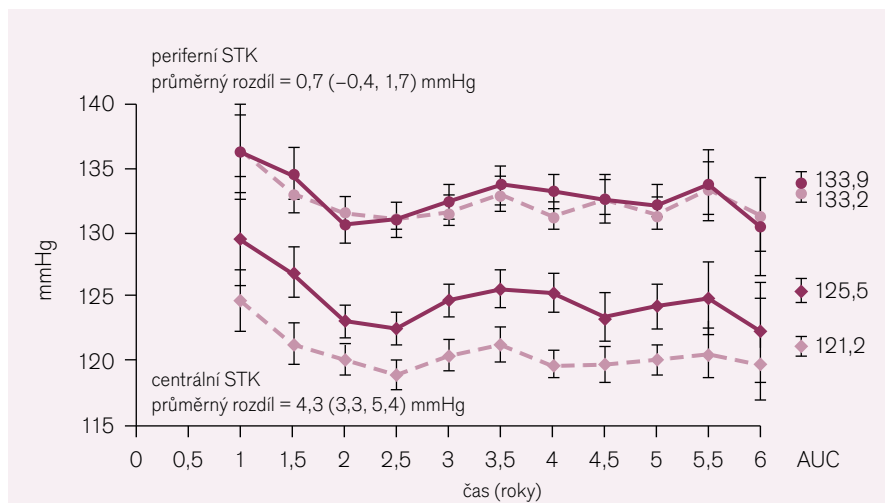
- thiazolidindiony

Léky narušující křížové vazby bílkovinných molekul

- Alagebrium (ALT-711)
- Aminoguanidin



Obr. 1. Vliv snížení aortální tuhosti na přežití u nemocných s pokročilým ledvinovým selháním. Plná čára ukazuje změny krevního tlaku, přerušovaná čára ukazuje změny rychlosti aortální pulzové vlny. Podle [5].



Obr. 2. Kombinační léčba dihydropyridinem + ACE inhibitorem (přerušovaná čára) ve srovnání s atenolem + diuretikem (plná čára): vliv na periferní a centrální systolický krevní tlak ve studii CAFE. Podle [8].

sledků zatím ojedinělé studie tedy vyplynulo, že změny aortální rigidity v čase mohou mít opačný trend než vývoj TK a že tento trend má zásadní prognostický význam.

Existuje řada menších klinických studií ukazujících pokles tepenné tuhosti centrálního řečiště po různých léčích – jsou uvedeny souhrnně v tab. 1. Typicky se tak děje po antihypertenzivech; zde je však nutno si uvědomit, že tuhost tepny je závislá na aktuálním TK, při němž probíhá měření. Protože při podání antihypertenziva klesá TK, nejedná se vždy o nezávislý vliv léku na tepenné vlastnosti. Účinky základních antihypertenziv byly sledovány ve studii Morgana et al [6]. Autoři srovnali jejich vliv na periferní TK měřený běžným způsobem na pažní tepně a centrální TK pomocí analýzy pulzové vlny. Zjistili, že podávání dihydropyridinového blokátoru vápníku a diuretika vedlo k obdobnému poklesu periferních a centrálních parametrů. Betablokátor snížil významně méně centrální pulzní TK ve srovnání s periferním. Naproti tomu ACE inhibitor způsobil významně větší pokles centrálního aortálního TK, a to jak systolického, tak pulzního. Znamená to, že pokud nemocného léčíme betablokátozem a kontrolujeme ho pouze měřením periferního TK, můžeme tím podhodnotit tlakovou nálož centrálního řečiště.

První větší prospektivní studii, v níž byl testován účinek antihypertenziva na tepennou rigidity prostřednictvím měření PWV, byla studie Complior [7]. Autoři podávali 1 703 nemocným s hypertenzí perindopril,

event. v kombinaci s indapamidem, po dobu šesti měsíců tak, aby dosáhli cílového TK pod 140/90 mmHg. Došlo k významnému poklesu TK i aortální PWV, přičemž pokles PWV byl statisticky částečně nezávislý na poklesu TK. Tento samostatný efekt na aortální rigiditu byl však relativně malý. Pravděpodobně nejsprávnější interpretace tohoto výsledku je taková, že doba šesti měsíců je příliš krátká na to, aby mohla dostatečně ovlivnit PWV, jejíž vzestup je dán především morfologickými změnami. Naproti tomu pokud sledujeme, jak ovlivňuje antihypertenzivum centrální TK jako u Morganovy studie, zjišťujeme tím farmakologický efekt dané látky a centrální TK se může měnit stejně rychle jako TK měřený na paži.

Zatím jedinou studií, kde byla sledována morbidita a mortalita a kde byl srovnáván vliv různých antihypertenziv na tepenné vlastnosti, je CAFE – Conduit Artery Function Evaluation Study [8]. Vznikla jako podstudie velké studie ASCOT. Ta byla zaměřena na antihypertenzní léčbu hypertoniků s vysokým rizikem, tj. takových, kteří měli kromě vysokého TK ještě alespoň tři další rizikové faktory. Jedinci byli randomizováni buď na léčbu atenololem, event. thiazidovým diuretikem jako lékem druhé volby, nebo na léčbu amlodipinem, event. perindopilem, přičemž kombinační léčbu mělo 85 % nemocných. Studie ASCOT ukázala, že léčba dihydropyridinem + ACE inhibítorem vedla k většímu snížení rizika srdečních i mozkových příhod v průběhu čtyřletého sledování, a to přesto, že TK byl snížen obdobným způsobem při obou léčebných režimech. V podstudii CAFE byl odhadován centrální TK metodou analýzy pulzové vlny u skupiny čítající více než 2 000 nemocných. Kombinace dihydropyridinu a ACE inhibítora výrazněji snížila centrální systolický TK než referenční léčba atenololem + thiazidovým diuretikem (obr. 2). Tento výsledek je jedním z možných vysvětlení, proč je kombinace novějších antihypertenziv účinnější ve snížení výskytu kardiovaskulárních příhod u vysokorizikových hypertoniků.

Nejnovější velkou studií, zaměřenou na tepenné vlastnosti, je japonská studie pub-

likovaná v loňském roce [9]. Autoři zařadili 207 hypertenzních pacientů průměrného věku 68 let do studie, kdy nejprve všichni dostávali olmesartan po dobu 12 týdnů a dále byl náhodně přidělen do kombinace s olmesartanem buď hydrochlorothiazid, nebo dihydropyridinový preparát azelnidipin na dobu 24 týdnů. Snížení systolického TK měřeného na pažní tepně bylo stejné, ale skupina léčená kombinací olmesartan + azelnidipin měla na konci sledování významně nižší jak centrální systolický TK, tak především aortální PWV (8,9 vs 9,7 m/s, $p < 0,001$). Jde o první studii srovnávající dvojkombinace antihypertenzní léčby, kde se ukázalo, že léčba blokátorem renin-angiotenzinového systému spolu s dihydropyridinem ovlivňuje přímo tepennou tuhost měřenou pomocí PWV výrazněji než jiná kombinace.

Závěr

Lze shrnout, že sledování tepenných vlastností má nepochybný význam pro bližší stratifikaci kardiovaskulárního rizika nemocných, zvláště u hypertenze a v primární prevenci. Vliv léků, které jsou k dispozici na trhu, není dostatečně velký. Ze základních antihypertenziv máme nejvíce dat o příznivém vlivu na vlastnosti centrálních tepen s blokátory renin-angiotenzinového systému. Část jejich účinku na tepenné vlastnosti je vysvětlena příznivým působením na metabolismus vaziva. Zmenšení produkce angiotenzinu II vede nejen k zablokování jeho presorického účinku, ale také k zabránění jeho trofického vlivu na hladké svalstvo cévní stěny a na produkci vazivových vláken. Zdá se, že tento efekt je nejsilnější, pokud blokátor RAS je zkombinován s dihydropyridinem, jak ukázaly studie CAFE a nejnovější japonská studie. Tyto výsledky jsou zcela v souladu s velkými morbi-mortalitními studiemi provedenými u hypertenze v poslední době (ASCOT, ACCOMPLISH), kde se zjistilo, že tato kombinace je výhodnější i při sledování nejtvrďších cílových parametrů. Je tedy možné, že právě ovlivnění tepenných vlastností může zprostředkovat příznivý vliv této léčebné kombinace na výskyt kardiovaskulárních příhod.

Tepenné vlastnosti se tak stávají potenciálním terapeutickým cílem v budoucnosti.

Literatura

1. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Abridged version of the expert consensus document on arterial stiffness. *Artery Res* 2007; 1: 2–12.
2. Filipovský J. Tepenný systém při hypertenzi. In: Widimský J a kol (eds). *Hypertenze*. 2. vyd. Praha: Grada Publishing 2004: 137–154.
3. Filipovský J. Centrální a periferní krevní tlak a jejich ovlivnění léčbou. *Kardiol Rev* 2008; 10: 147–151.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462–1536.
5. Guérin AP, Blacher J, Pannier B et al. Impact of Aortic Stiffness Attenuation on Survival of Patients in End-Stage Renal failure. *Circulation* 2001; 103: 987–992.
6. Morgan T, Lauri J, Bertram D et al. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118–123.
7. Asmar R, Topouchian J, Pannier B et al. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. *J Hypertension* 2001; 19: 813–818.
8. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225.
9. Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF et al. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2009; 54: 716–723.

Doručeno do redakce 25. 1. 2010

Přijato po recenzi 25. 1. 2010

prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

II. interní klinika LF a FN Plzeň
FILIPOVSKY@fnplzen.cz