

Dr. Farkas Katalin

Az arteriosclerosis obliterans és a hypertonia kapcsolata

Összefoglalás

A magasvérnyomás és a perifériás érbetegség kapcsolata rendkívül komplex, mivel az érrendszer kóros elváltozása oka és következménye is lehet a hypertonia kialakulásának. A hypertonia, mint az atherosclerosis ismert rizikótényezője fokozott oxidatív stressz révén endothel dysfunctiót okoz, mely a vascularis remodelingnek nevezett folyamat alapját képezi. Ugyanakkor már az atherosclerosis kezdeti stádiumában változás léphet fel az erek mechanikai tulajdonságaiban, vascularis dysfunctio alakul ki, mely hypertonia kialakulásához vezethet. A hypertoniás betegekben kimutatható endothel dysfunctio tehát egyrészt szerepet játszhat a hypertonia pathogenezisében, másrészt lehet a hypertonia okozta emelkedett érfalfeszülés következménye, mely az érszövődmények kialakulásához vezet. A perifériás obliteratív érbetegségben az esszenciális és a renovascularis hypertonia is gyakrabban fordul elő és más kockázati tényezőkkel együtt növeli a betegség mortalitását. A perifériás érbetegyek hypertoniája esetén a coronaria, carotis és veseelváltozások rendszeres monitorozására szükséges.

Bevezetés

Az utolsó évtizedek nagy epidemiológiai vizsgálatai, elsőként a *Framingham study* hívták fel a figyelmet a különböző kockázati tényezők, köztük a hypertonia jelentőségére az arteriosclerosis kialakulásában. A magasvérnyomás és az érrendszer kapcsolata komplex, hiszen az érrendszer kóros elváltozása oka és következménye is lehet a hypertonia kialakulásának. *Furchgott* és *Zawadzki*¹ korszakalkotó közleménye óta intenzív kutatás bizonyította az endothelium központi szerepét az értónus, a thrombocytá funkció és a sejt proliferáció szabályozásában. A tartósan fennálló endothel dysfunctio indítja el a vascularis remodeling folyamatát, melynek már kezdeti stádiumában változás léphet fel az erek mechani-

kai tulajdonságaiban (vascularis dysfunctio) és ez hypertonia kialakulásához vezethet. A hypertoniás betegekben kimutatható endothel dysfunctio tehát egyrészt szerepet játszhat a hypertonia pathogenezisében, másrészt lehet a hypertonia okozta emelkedett érfalfeszülés következménye, mely az érszövődmények kialakulásához vezet. A veseartériák véráramlási zavara következtében renovascularis hypertonia lép fel, melynek hátterében gyakran az a. renalis atherosclerosis okozta szűkülete áll. Az alábbiakban e kétoldalú kapcsolat néhány elemét részletesebben ismertetem.

Hypertonia és endothel dysfunctio

Az esszenciális hypertoniában kialakuló endothel dysfunctio jellemzője a csökkent NO szint, mely nagyrészt a fokozott oxidatív stressz következménye². A reaktív oxigén gyökök, elsősorban a superoxid anionok hatására az NO-ból peroxinitrát képződik, melynek számos negatív hatása van az érfal működésére és szerkezetére. A NO szint csökkenésének következtében a vasoconstrictio mellett fokozódik a thrombocyták aggregációja és a monocytá adhaesio. A NO termelődés csökkenését kimutatták borderline hypertoniásokban is, és a vérnyomás növekedésével párhuzamosan az NO termelődés további csökkenése volt kimutatható. A csökkent NO termelés oki szerepére utalnak azok az állatkísérletek, amelyekben az NO képződéséhez szükséges NO szintáz enzim inhibitorának adagolása hypertonia, vesekárosodás illetve só- és vízretenció kialakulásához vezetett. Mindezek következtében az artériás vascularis rezisztencia nőtt, valamint fokozódott a cardiovascularis rendszer érzékenysége a pressor ingerekre (angiotensin, noradrenalin, vasopressin, endothelin). Az endothelin-1 (ET-1) kötődve a simaizomsejteken lévő ET-A receptorhoz contractiot vált ki, az endothel sejteken lévő ET-B receptorokon keresztül pedig vasorelaxatiót okozó anyagok (NO, prostacyclin) felszabadulását idézi elő³. Az ET-1 a vasoconstrictio mellett fokozza a szimpatikus aktivitást (a noradrenalis felszabadulás stimu-

lálásával), a vesében a renin termelést (béta adrenoreceptor aktiváció miatt), ezáltal növeli a vér angiotensin-II és következményesen az aldosteron szintjét. Mindezek alapján a NO-rendszer és az ET-1 közötti egyensúly megbomlása szerepet játszhat a hypertonia pathogenezisében. Az esszenciális hypertoniásokban kimutatott NO szint csökkenés következtében az NO ET-1 termelődést gátló hatása csökken és ez fokozhatja az ET-1 vasoconstrictor illetve lehetséges proliferatív hatását⁴.

Hypertonia és artériás compliance

Az artériás rendszernek két elkülöníthető funkciója van: (1) a szövetek ellátása megfelelő mennyiségű vérral (elosztó funkció) és (2) a szív pumpafunkciójából adódó intraarterialis nyomásváltozás kiegyenlítése (szélkazanfunkció).

A szélkazanfunkció elsődleges szerepe, hogy egyes szív ciklusok során az erekben uralkodó nyomás és következményes áramlásviszonyok kiegyenlítettebbé váljanak, így a szöveti véráramlás aránylag állandó maradjon. Egy adott érterületen (így az aortában is) a véredények falára nehezedő pillanatnyi nyomásértéket a perifériáról visszaverődő és az oda felé tartó pulzusnyomáshullám eredője határozza meg. Élettani körülmények között, amikor az erek rugalmasságukból nem veszítettek, a visszaverődő hullám diastole alatt éri el a centrális érszakaszokat, ezért a diastolés nyomás emelkedik, míg a szisztolés nyomást lényegében a bal kamrai pumpafunkció határozza meg. Az erek rugalmasságának mértéke a compliance, mely az egységnyi nyomásváltozásra adott térfogatváltozás mérőszáma. Kísérletes⁵ és klinikai adatok⁶ egyaránt azt mutatják, hogy hypertoniában az artériás compliance mértéke lecsökken minden nyomástartományban. Ez megfigyelhető izolált szisztolés, időskori hypertoniában, systolo-diastolés hypertoniában, sőt fiatalok határérték hypertoniájában is⁷. Oka az artériák strukturális változása (muscularis hypertrophia, collagen depositio), mely közvetlen előzménye lehet az obliteratív érfolyamatok elindulásának is. A szélkazanfunkció csökkenése, amely

Dr. Farkas Katalin
Fővárosi Szent Imre Kórház
I. Belgyógyászat
1115 Budapest, Tétényi u.12-16.

az artériafal merevebbé válása következtében alakul ki, a szisztolés nyomás, illetve ennek következtében a pulzusnyomás emelkedését eredményezi. Alapvetően két mechanizmus játszik ebben szerepet: a merevebb ér-falban (1) a bal kamrából kilökött vér-mennyiség magasabb nyomáshullámot hoz létre (direkt hatás), valamint (2) a pulzushullám sebessége megnő (indirekt hatás). Ez utóbbi következtében a perifériáról visszaverődő pulzushullám már systole alatt eléri a centrális érpályát, amely miatt az aorta és a bal kamrai nyomás systole alatt növekszik, diastole alatt csökken. Így megnő a pulzusnyomás amplitúdója. Az emelkedő pulzusnyomás fokozott feszülést eredményez az artériák falában, mely az elasztikus elemek kifáradásához és károsodásához, az intima sérüléséhez, következményesen thrombotikus és atherosclerotikus folyamatok beindulásához vezet⁸. Ez a vascularis remodelling a compliance további csökkenését eredményezi. Különösen fontos cél tehát a perifériás obliteratív érbetegségekben szenvedő betegek hipertóniájának kezelésekor az artériás compliance további csökkenésének kivédése – sőt, ha lehet javítása – és ezzel a fentiekben részletezett, egymást erősítő folyamatok kialakulásának megakadályozása.

Renovascularis hypertonia

A renovascularis hypertonia a ve-seartéria vérátáramlásának zavarához társuló magasvérnyomás, mely leggyakrabban a vesearteria egy- vagy kétoldali, hemodinamikailag szignifikáns (>75%) szűkülete következtében jön létre. Különböző statisztikai adatok szerint a hipertóniás betegek 1-16%-a szenved renovascularis hipertóniában, mely a veseparenchymás megbetegedések mellett a leggyakoribb szekunder hypertonia⁹. Szerzett okai között leggyakoribb az atherosclerosis és a fibromuscularis hyperplasia, ez utóbbi inkább fiatal korban jelentkezik. A vese vérellátási zavarának következtében hypoxia és intraarterialis nyomáscsökkenés jön létre, ami a juxtaglomeruláris apparátusban a renin termelődés fokozódását váltja ki. A renin hatására az angiotenzinogénből angiotenzin-I keletkezik, mely a konvertáló enzim (ACE) hatására angiotenzin-II-vé alakul és az AT-1 receptoron hatva generalizált vasoconstrictiot hoz létre. Az angiotenzin-II mellett fokozza a

szimpatikus tónust, a vasopressin és az endothelin elválasztást, csökkenti a NO felszabadulást, mindezek következtében a teljes perifériás rezisztencia tovább nő. A betegség lefolyása során a hypertonia kialakulását követően a másik vese keringése is romlik, majd a stenotikus oldalon ischaemiás kisértékárosodás alakul ki, a vese mérete csökken, kiválasztása romlik. Ezzel egyidejűleg a másik vesében súlyos kisértékárosodás alakul ki. A betegség végstadiumában malignus hypertonia, veseelégtelenség alakul ki¹⁰.

A renovascularis hypertonia atherosclerotikus formája gyakrabban jelentkezik generalizált érbetegségben szenvedőkön, így perifériás obliteratív érbetegség esetén is. Coronarographiák 25%-ában, perifériás angiographiák esetén 50%-ban tudták kimutatni valamelyik renalis artéria stenosisát! Idősebb korban fellépő vagy accelerálódó, gyakran terápia rezisztens hypertonia esetén gondolni kell a veseartéria szűkületére. Claudicatio intermittens és hypertonia egyidejű fennállása esetén a serum kreatinin rendszeres ellenőrzése szükséges, mivel emelkedése jól kontrollálható vérnyomás esetén is az a renalis revascularisatióját (PTA, műtét) teheti szükségessé a későbbi veseelégtelenség megelőzése céljából. Az obliteratív érbetegségben egyébként ajánlott ACE gátló kezelés mellett kialakuló azotaemia kétoldali arteria renalis stenosis lehetőségére hívhatja fel a figyelmet.

Hypertonia és arteriosclerosis obliterans

A hipertóniáról régóta ismert, hogy növeli a cardiovascularis betegségek kockázatát. A Framingham study epidemiológiai adatai alapján kimutatható volt, hogy a hypertonia a stroke és a coronaria betegség mellett a perifériás obliteratív érbetegség (PAD) rizikóját is növeli¹¹. Kannel és McGee¹² 36 éves utánkövetés adatai alapján kimutatták, hogy a hypertonia a claudicatio intermittens vonatkozásában férfiakban 2-szeres, nőkben 3,7-szeres rizikónövekedést okoz. Hasonló összefüggést igazolt az Edinburgh és Basle tanulmány, míg a Whitehall és a Finnish vizsgálatban nem találtak összefüggést a PAD és a hypertonia között. Egyes vizsgálatok arra utalnak, hogy a hypertonia az obliteratív érbetegség típusának kialakulásában is szerepet játszik, mivel az

aortoiliacalis illetve femoropoplitealis segmenteket érintő betegségben kulcsfontosságú rizikótényezőnek bizonyult a dohányzás mellett. Distalis típusú (tibioperonealis) betegségben a hypertonia csak nőkben növelte szignifikánsan a betegség rizikóját, míg férfiakban a diabetes mellitus mutató szignifikáns rizikófaktor hatást¹³.

A hypertonia előfordulása az obliteratív érbetegségben szenvedőkön szignifikánsan gyakoribb¹⁴. Bár a hypertonia a perifériás érbetegség lokális progressziója szempontjából csak gyenge, másodlagos rizikótényezőnek bizonyult, a betegség mortalitása szempontjából különös jelentősége van, mivel a claudicatio intermittensben szenvedő betegek sorsát a generalizált atherosclerosis talaján fellépő cardiovascularis (szív, agy, vese) események határozzák meg. A hypertonia mellett gyakran egyidejűleg fennálló egyéb rizikótényezők tovább fokozzák ezen betegcsoport mortalitását. Míg 5 év alatt a claudicatio intermittensben szenvedő betegek 2%-ában válik szükségessé major amputáció, ugyanakkor 23% cardiovascularis esemény, 7% valamilyen nem vascularis ok következtében meghal¹⁵. A perifériás érbetegség hipertóniája tehát különösen gondos ellenőrzést igényel, és egyúttal felhívja a figyelmet a coronaria, carotis és veseelváltozások rendszeres monitorozására is.

Irodalomjegyzék:

1. Furchgott R.F., Zawadzki J.V.: *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine*. Nature, 1980, 288, 373-376.
2. Taddei S, Virdis A., Ghiadoni L, Magnana A, Salvetti A: *Vitamin C improves endothelium endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension*. Circulation 1998;97:2222-2229.
3. Káli, A., Vértes, A., Tonelli, M.: *Az endothelium funkciói*. In Endothelszerv. (pp13-26.) Kaposvári Nyomda Kft, Kaposvár, 1999
4. Taddei S, Salvetti A: *Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications*. J Hypertens 2002;20:1671-1674.
5. Levy BI, Michel J-B, Salzman J-L, et al: *Remodeling of heart and arteries by chronic converting enzyme inhibition in spontaneously hypertensive rats*. Am J Hypertens 1991; 4:240S-245S.
6. Roman MJ, Saba PS, Pini R, et al: *Parallel cardiac and vascular adaptation in*

- hypertension. *Circulation* 1992; 86: 1909-1918.
7. Safar ME, Laurent S, Pannier BM, et al: *Structural and functional modifications of peripheral large arteries in hypertensive patients.* *J Clin Hypertens*, 1987; 3:360-367.
 8. Safar ME. *Pulse pressure, arterial stiffness, and cardiovascular risk.* *Curr Opin Cardiol* 2000, 15:258-263.
 9. Semple PF, Dominiczak AF: *Detection and treatment of renovascular disease: 40 years on.* *J Hypertens* 1994;12:729-734.
 10. Farsang Cs: *Renovascularis hypertonia in:* Farsang Cs: *A hypertonia kézikönyve* (pp 234-243) Medintel Könyvkiadó, Budapest 2000.
 11. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF: *Intermittent claudication: a risk profile from the Framingham Heart Study.* *Circulation* 1997;96:44-49.
 12. Kannel WB, McGee DL: *Update on some epidemiological features of intermittent claudication.* *J Am Geriatr Soc* 1985;33:13-18.
 13. Vogt MT, Wolfson SK, Kuller LH: *Segmental arterial disease in the lower extremities: correlates of disease and relationship to mortality.* *J Clin Epidemiol* 1993;46:1267-76.
 14. Altemose GT, Wiener DH: *Control of risk factors in peripheral vascular disease. Management of hypertension.* *Surg Clin North Am* 1998;78:369-84.
 15. TASC Working Group: *Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). International Angiology* 2000;19 Suppl. 1: 18-21.

Dr. Járai Zoltán

A hypertonia kezelése obliteratív verőérbetegségben szenvedő betegekben

Összefoglalás

A szerző röviden ismerteti a hypertonia kezelésének általános elveit. Ezt követően részletezi mind állatkísérletes, mind humán élettani, mind pedig randomizált klinikai vizsgálatok tapasztalatai alapján, az egyes antihypertenzív kezelési stratégia lehetséges előnyeit, hátrányait perifériás érbetegségben szenvedő betegek esetén. Megállapítja, hogy e betegcsoport hypertóniájának kezelésekor első választandó szer az ACE-gátló, vagy a kalcium-csatorna blokkoló kezelés, míg alternatívát jelent az alfa₁-receptor blokkoló terápia. Felhívja a figyelmet arra, hogy a béta-blokkoló kezelés jelen ismereteink szerint nem ellenjavallt e betegcsoportban, különös tekintettel arra, hogy a jelentős kockázatot jelentő cardialis szövődmények kivédésében viszont elengedhetetlen alkalmazásuk. Ugyancsak hangsúlyozza, hogy nem szabad megfeledkezni az obliteratív atherosclerosis rontó egyéb kísérőbetegségek agresszív kezeléséről sem.

1. A hypertonia kezelésének általános elvei

A fejlett társadalmakban a felnőtt lakosság mintegy 15-25%-a hypertóniás¹ és ezzel a magas vérnyomás a leggyakoribb orvosi kezelésre szoruló állapot. A *Framingham tanulmány* óta ismert, hogy a hypertonia az ese-

tek mintegy 80%-ában egyéb nagy cardiovascularis rizikófaktorral együtt lép fel. Ezen rizikófaktorok (dohányzás, dyslipidaemia, obesitas, diabetes mellitus) mindegyike, csakúgy, mint a hypertonia egyúttal pathogenetikai tényező az obliteratív érbetegségek kialakulásában. Így minden gyakorló orvos nap mint nap találkozik olyan betegek tucatjaival, akik hypertóniában és perifériás típusú obliteratív érbetegségben egyaránt szenvednek. Jelen összefoglaló megkísérli ismertetni azokat a terápiás elveket, melyek e nagy létszámú betegcsoportban kezelésként javasolhatók.

A Magyar Hypertonia Társaság 2001. évi állásfoglalása¹ rögzíti a vérnyomás normális és kóros értékeit felnőtt emberekben (1. sz. táblázat). Ez az állásfoglalás, akárcsak az amerikai Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and

Treatment of High Blood Pressure hatodik jelentése² (JNC VI) fontosnak tartja hangsúlyozni, hogy a hypertóniás beteg kezelésének az elsődleges célja a cardiovascularis morbiditás és mortalitás kockázatának maximális csökkentése, mely részben az egyéb rizikófaktorok (dohányzás, cukorbetegség, dyslipidaemia), részben a célszervkárosodások felismeréséből, megelőzéséből és kezeléséből áll. Ezt a vezérfonalat kell szem előtt tartanunk obliteratív érbetegségben szenvedő betegeink magas vérnyomásának kezelésekor is. E betegek túlnyomó többségének magas a cardiovascularis kockázata, és e betegcsoport fokozott mortalitási rátáját elsősorban nem a perifériás érszűkület, illetve annak szövődményei okozzák, hanem egyéb cardialis, illetve cerebrovascularis szövődmények. Ezért terápiás elvként le kell szögezünk,

1. táblázat

A vérnyomás normális és kóros értékei 18 éves kortól, higanyos vérnyomásmérővel mérve¹.

Kategória	Szisztolés vérnyomás (Hgmm)		Diasztolés vérnyomás (Hgmm)
Optimális vérnyomás	< 120	és	< 80
Normális vérnyomás	< 130	és	< 85
Magas-normális vérnyomás	130-139	vagy	85-89
Kóros vérnyomás – Hypertonia			
I. fokozat (enyhe hypertonia)	140-159	vagy	90-99
Alcsoport: határérték hypertonia	140-149		90-94
II. fokozat (középsúlyos hypertonia)	160-179	vagy	100-109
III. fokozat (súlyos hypertonia)	>= 180	vagy	>= 110
Izolált szisztolés hypertonia (ISH)	>= 140		< 90
Alcsoport: határérték ISH	140-149		< 90

Dr. Járai Zoltán
Fővárosi Szent Imre Kórház
I. Belgyógyászati Osztály
1115 Budapest, Tétényi u. 12-16.