

Radovan Starc¹

Vzroki za ishemijo srčne mišice pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in hipertrofijo levega prekata

The Etiology of Myocardial Ischemia in Patients with Arterial Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: hipertenzija, hipertrofija levega prekata, miokardna ishemija – etiologija

Avtor v članku obravnava številne vzroke za ishemijo srčne mišice pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in hipertrofijo levega prekata. Visok krvni tlak v Sloveniji prizadene 19 % ljudi v starosti 40–70 let, medtem ko zaradi hipertrofije in ishemije srčne mišice oziroma njunih posledic umre okrog 80 % vseh bolnikov z visokim krvnim tlakom. Številni vzroki za ishemijo srčne mišice so podani sistematično in uporabno za klinično prakso.

ABSTRACT

KEY WORDS: hypertension, hypertrophy left ventricle, myocardial ischemia – etiology

The author discusses the causes of myocardial ischemia among patients with arterial hypertension and left ventricular hypertrophy. Epidemiological data show that 19% of the Slovene population between the ages of 40 and 70 years suffer from arterial hypertension and almost 80% of such patients die due to left ventricular hypertrophy, myocardial ischemia or their consequences. The multifactorial etiology of myocardial ischemia is analysed and discussed systematically and for clinical purposes.

¹ Doc. dr. Radovan Starc, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, SPS Interne klinike, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

UVOD

Prevalenca visokega krvnega tlaka (AH) v Sloveniji v starosti 40–70 let je 19% (1). Neustrezno zdravljena ali nezdravljena AH pušča posledice na tarčnih organih. Med tarčne organe AH spada tudi srce. Sliši se paradoksalno, vendar je srce organ, ki sodeluje pri ustvarjanju AH in je hkrati kot tarčni organ tudi njena žrtev. Najbolj znane posledice AH na srcu so hipertrofija levega prekata (LVH) in koronarna bolezen. Tako AH kot tudi LVH sta pomembna neodvisna dejavnika tveganja za nastanek koronarne bolezni.

Zaradi obeh stanj in njunih posledic (kongestivna srčna odpoved, srčni infarkt, prekatne motnje ritma itd.) umre okoli 80% vseh bolnikov z visokim krvnim tlakom, medtem ko zaradi možganskožilnih zapletov umre le 14% bolnikov z visokim krvnim tlakom (2). Epidemiološka raziskava je odkrila, da je bil srčni infarkt kot oblika ishemične srčne bolezni glavni vzrok smrti v okoli 40% zdravljenih bolnikov z visokim krvnim tlakom (3).

Namen članka je osvetliti in opozoriti na multifaktorske vzroke ishemične srčne bolezni pri bolnikih z AH z LVH oziroma brez nje, poznavanje katerih je nujno potrebno za ustrezno vodenje teh bolnikov.

ISHEMIJA SRČNE MIŠICE IN KORONARNA REZERVA

Srce je mišična črpalka, ki za razliko od skeletnega mišičja deluje le v pogojih aerobne presnove, saj delovanje na kisikov dolg ni mogoče. Pri zdravih osebah obstaja dinamično ravnovesje med porabo in ponudbo kisika. Odsotnost ishemije srčne mišice je zasluga hitre in ustrezne ponudbe kisika, ki lahko takoj »pokrije« povečano porabo kisika v srčni mišici in tako vzpostavi ravnovesje na novi ravni. Velikost ponudbe kisika je premosorazmerna s koronarnim pretokom. Pri zdravi osebi se koronarni pretok lahko v primerjavi s pretokom v bazalnih pogojih poveča za 4–5-krat. Razliko med največjim in koronarnim pretokom v bazalnih pogojih imenujemo koronarna rezerva (4, 5).

Vzroki za ishemijo srčne mišice

Vzroki za ishemijo srčne mišice pri bolnikih z zvišanim krvnim tlakom so številni, pogosto delujejo vzajemno. Vzroke za ishemijo srčne mišice lahko iz didaktičnih razlogov delimo v štiri skupine: ponudba kisika je nezadostna (zmanjšana); poraba kisika je povečana; posebni vzroki, pridruženi AH; vzajemno delovanje več dejavnikov.

Vzroki zmanjšane ponudbe kisika

Zmanjšana ponudba kisika je skoraj izključno posledica zmanjšane pretočne sposobnosti zaradi pomembno zožene ene ali več epikardialnih venčnih arterij (VA) in oviranega koronarnega pretoka v področju intramiokardialnih žil, še posebej na ravni malih žil. Koronarni pretok je neredko oviran na obeh ravneh.

Zmanjšana ponudba na ravni epikardialnih venčnih arterij

Epikardialne VA so pri AH in LVH normalno široke ali širše kot normalno ter ne predstavljajo pretočne ovire. Če pa se pri teh bolnikih pojavi ovira, jo ponavadi povzročajo naslednja stanja: aterosklerotična leha, prekomerna vazokonstrikcija, vazospazem in mišični most.

Aterosklerotična leha štrli v svetlino VA, jo zožuje in s tem ovira koronarni pretok (4). Pri bolnikih z AH je ateroskleroza najpogostejši razlog zožitve epikardialnih VA. Splošno znano je, da spada AH med najpomembnejše dejavnike tveganja za razvoj in napredovanje ateroskleroze, še posebej, če so pri bolniku prisotni še drugi dejavniki tveganja, kot so na primer kajenje, zvišana raven holesterola v krvi, sladkorna bolezen, moški spol itd.

Prekomerna vazokonstrikcija epikardialnih VA je difuzno zoženje epikardialnih VA zaradi prekomerne (nefiziološke) odzivnosti VA na presnovne, živčne in farmakološke dražljaje ali zaradi nesposobnosti sprostitve VA. Večjo pogostost vazokonstrikcije pri bolnikih z AH razlagamo z dejstvom, da je aktivnost simpatikusa pri njih večja, odzivnost VA na enak dražljaj izrazitejša, hkrati pa je sprostitve VA motena (6–12). Prekomerno difuzno vazokonstrikcijo vidimo pri bolnikih

z visokim krvnim tlakom med koronarografijo, kjer so koronarne arterije zaradi strahu pred preiskavo in povečane aktivnosti simpatiko-adrenergičnega sistema zelo ozke in postanejo normalno široke po vbrizgu nitroglicerina v koronarno arterijo.

Žilni spazem spada med dinamične zožitve zaradi krča kratkega segmenta, ponavadi v začetnem delu ene ali več epikardialnih VA. Ponavadi nastane v predelu aterosklerotične lehe ali v delu VA s poškodovanim endotelijem. Okvara žilnega endotelija je posledica delovanja AH in drugih dejavnikov (kajenje, zvišana raven LDL v krvi, sladkorna bolezen). Posledica tega je, da se dejavnik EDRF (iz angl. *endothel derived relaxation factor*), ki je v bistvu NO z vazodilatatornim učinkom, ne tvori v okvarjenem žilnem endoteliju. Zaradi nepravilnega delovanja endotelija (disfunkcija endotelija) se vazoregulatorno ravnovesje v tem segmentu poruši, tako da prevladujejo vazokonstriktorne substance iz krvi, ki ob okvarjenem endoteliju pridejo v neposreden stik z gladkimi mišičnimi vlakni medije (11, 13, 14). Nagnjenost k spazmom VA videmo med koronarografijo ali še pogosteje med koronarno angioplastiko, kjer lahko že vodilni kateter, žica, še posebej pa napihnjena balon, povzročijo žilne spazme.

Mišični most je dinamična zožitev VA zaradi mišičnega snopa, ki premošča del epikardialne VA. Snop povzroča stiskanje in ožemanje pokopanega dela VA predvsem v sistoli, vendar se zožitev podaljša v diastolo, zato je koronarni pretok moten tudi v diastoli (15–17). Mišični most, ki je sposoben stisniti VA do zapore, je po naših izkušnjah prisoten le na levi sprednji descendentni VA in pri LVH, kar je razumljivo, saj le močan (hipertrofiran) mišični snop lahko stisne VA do zapore.

Zmanjšana ponudba kisika na ravni intramiokardialnih žil

Zmanjšana ponudba kisika pri LVH je posledica funkcijskih in strukturnih sprememb v področju intramiokardialnih žil. Patohistološke preiskave vzorcev srčne mišice, dobljene z biopsijo srčne mišice (18, 19), in preiskave eksplantiranih src z LVH so pokazale količinske in kakovostne spremembe: hipertrofijo miocitov, razraščanje in pomnožitev vezivne-

ga tkiva ter kolagenih vlaken (v intersticiju in ob žilah) in spremembe v intramiokardialnih VA, še posebej arteriolah.

Pri bolnikih z napredovalo boleznijo pride predvsem na malih VA do hipertrofije in fibroze v tuniki mediji, kar povzroči zožitev svetline. Ker se VA zaradi obžilnega vezivnega tkiva nahajajo v vezivnem oklepu, je spremenjena tudi oblika in možnost širitve VA, govorimo o remodeliranju VA. Manjše žile tudi vijugajo. Število malih žil, predvsem arteriol, ki uravnavajo koronarni upor, je zmanjšano. Zmanjšana je tudi gostota kapilar (20–22). Omenjene spremembe zajamemo z izrazom hipertenzivna mikroangiopatija oziroma bolezen malih arterij (angl. *small vessel disease*). Spremembe so najizrazitejše v subendokardialnem sloju, ki je ishemijski najbolj izpostavljen in nanjo najbolj občutljiv.

Ultrazvočna karakterizacija hipertrofiranega prekata, s katero so avtorji ugotavljali sestavo srčne stene pri bolnikih z visokim krvnim tlakom v primerjavi z zdravimi osebami, je potrdila patohistološke izsledke (23). Avtorji so ugotovili, da je masa LV pri bolnikih z visokim krvnim tlakom povečana na račun miocitov, kolagenega matriksa in intersticijskega edema, medtem ko je odstotek VA tako pri bolnikih z visokim krvnim tlakom kot zdravih oseb enak. Pri LVH je porušena tudi arhitektura srčne mišice, ker je fibroze sorazmerno več kot miocitov (23).

Razen disfunkcije endotelija je moteno tudi normalno delovanje žil. Ne samo, da je sposobnost za širjenje VA zmanjšana, nasprotno, še posebej arteriole s hipertrofirano medijo so nagnjene celo k prekomerni vazokonstrikciji.

Na koncu, vendar ne nazadnje, pretok v mikrocirkulaciji ni odvisen le od strukturnih in funkcijskih sprememb v srčni mišici. Na pretok lahko vplivajo tudi drugi dejavniki kot na primer povečanje votline LV, skrajšan čas trajanja diastole zaradi tahikardije, aritmij, znižanje učinkovitega perfuzijskega tlaka pri popuščanju srca. Pri levostranskem srčnem popuščanju poraste končni diastolični tlak v levem prekatu (LV EDP), zato se učinkoviti perfuzijski tlak pri nespremenjenem tlaku v aorti zniža.

Tudi spremenjene reološke lastnosti krvi, kot na primer povečana viskoznost krvi,

hiperlipidemija in policitemija, pridejo v spremenjenih mikrocirkulatornih pogojih bolj do izraza (24).

Zaradi strukturnih, funkcijskih in drugih spremenjenih pogojev je pretočna sposobnost na ravni mikrocirkulacije pomembno zmanjšana, s tem je zmanjšana tudi koronarna rezerva (25, 26). Meritve so pokazale, da je koronarna rezerva pri takih bolnikih lahko okrnjena na manj od dvakratne namesto normalne petkratne vrednosti bazalnega koronarnega pretoka (27). Zato angino pectoris, ki je klinični izraz teh sprememb, imenujemo mikrocirkulatorna ali mikrovaskularna angina (28). Prej se je za to obliko uporabljal izraz sindrom X.

Povečana poraba kisika

Porabo kisika v srčni mišici določajo morfološke in funkcijske determinante. Poraba kisika se zaradi morfoloških determinant povečuje premosorazmerno z večjo maso levega prekata, večjo votlino levega prekata in izrazitejšo razoblikovanostjo votline levega prekata. Razoblikovanost votline levega prekata je povezana s pridruženo koronarno boleznijo.

Poraba kisika v srčni mišici se zaradi funkcijskih determinant povečuje premosorazmerno z močnejšo krčljivostjo srčne mišice, s hitrejšim srčnim utripom in z večjo napetostjo v prekatni steni levega prekata. Poraba kisika v srčni mišici bo zato pri telesnem naporu ali razburjenju večja, saj zaradi povečane nevrohumoralne aktivnosti simpatikusa pride do zvišanja arterijskega krvnega tlaka, povečane krčljivosti srčne mišice, pospešenega srčnega utripa in večje napetosti v steni levega prekata.

Posebni vzroki

Omenimo še vzroke, ki so AH pridruženi. Med njih prištevamo na primer anemijo pri renoparenhimski obliki AH, hipoksemijo pri srčnem popuščanju, pravo policitemijo itd.

ZAKLJUČEK

Vzroki za ishemijo srčne mišice in angino pectoris so pri bolnikih z visokim krvnim tlakom s hipertrofijo levega prekata ali brez nje pogosto zapleteni. Neredko je za pravilno diagnostično in terapevtsko obravnavo takih bolnikov treba opraviti tudi koronarografijo.

LITERATURA

1. Dobovišek J. Arterijska hipertenzija. In: Kocjančič A, Mrevlje F, editors. *Interna medicina*. Ljubljana: EWO, DZS; 1993. pp. 177-8.
2. McMahon S. Blood pressure and the risk of cardiovascular disease. In: Swales JD, ed. *Textbook of hypertension*. London: Blackwell; 1994. pp. 46-57.
3. Doyle AE. Does hypertension predispose to coronary disease? In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. New York: Raven; 1990. p. 119-25.
4. Starc R. Zožitev koronarnih arterij v luči fiziologije, patofiziologije in koronarne angioplastike. *Med Razgl* 1994; 33: *Suppl 1*: 179-89.
5. Starc R, Janežič A. Oris patofiziologije koronarnega krvnega obtoka. *Med Razgl* 1984; /*Suppl 7*: 51-8.
6. Chang PC. Endothel function and antihypertensive treatment. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 19-20.
7. Julius S. Sympathetic overactivity and the pathophysiology of the coronary risk in hypertension. *Cardiovasc Risk Factors* 1995; 5 *Suppl 1*: 2-10.
8. Kaplan NM. Systemic Hypertension: Mechanisms and Diagnosis. In: Sympathetic Nervous Hyperactivity. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5th ed. WB Saunders Company; Philadelphia 1997. pp. 807-834.
9. Mancia G, Di Rienzo M, Parati G, Grassi G. Sympathetic activity, blood pressure variability and end organ damage in hypertension. *J Human Hypert*, 1997; 11 *Suppl*: S3-S8.
10. Maseri A, Davies GJ, Hackett D, Kaski JC. Coronary artery spasm and coronary vasoconstriction: the case for a distinction. *Circulation* 1990; 81: 1983-91.
11. Muegge A, Foerstermann U, Lichtlen PR. Endotheliale Funktion bei kardiovaskulären Erkrankungen. *Z Kardiol* 1989; 78: 147-60.
12. Palatini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypert* 1997; 15: 3-17.
13. Kleist P. *Die Bedeutung des EDRF bei Koronarer Herzkrankheit*. Monheim: Schwarz Pharma AG; 1989. pp. 14-21.
14. Starc R. Neaterosklerotični vzroki za angino pectoris. *Med Razgl* 1994; 33: 311-24.

15. Erbel R, Rupprecht HJ, Junbo GE, Gerber T, Gorge G, Meyer J. Coronary artery shape and flow changes induced by myocardial bridging. *Echocardiography* 1993; 10: 71-7.
16. Starc R. Mišični most čez koronarno arterijo. *Med Razgl* 1994; 33: 215-21.
17. Starc R. The incidence of hidden myocardial bridgings. *Cuore* 1993; Suppl 4: 402.
18. Zorc M, Vraspir - Porenta O, Zorc R, Petrovič D. Kritična analiza endomiokardialnih biopsij pri bolnikih s hipertrofijo levega prekata. In: Zbornik del 18. Radenskih dnevov, ZKS, Radenci 1999: 14-5.
19. Zorc M, Vraspir - Porenta O, Starc R. Male krvne žile v endomiokardnih biopsijah. In: Zbornik prispevkov Strokovnega sestanka, Združenje kardiologov Slovenije, Otočec 1992: 93.
20. Hellige G, Spieckermann PG. Herzinsuffizienz - Neue Aspekte zur Pathophysiologie. Muenchen: Arcis Verlag; 1994. pp. 23-41.
21. Mulvany MJ. Vascular remodelling of resistance vessels: can we define this? *Cardiovasc Res* 1999; 41: 9-13.
22. Pohl U, Hellige G. Kontrolle des Gefaessonus - Neurohumorale und myogene Mechanismen. Herz - Kreislauf Forum. Muenchen: Arcis Verlag; 1994. pp. 44-54.
23. Ciulla M, Paliotti R, Magrini F. Ultrasonic Detection of Fibrous Tissue in Left Ventricular Hypertrophy. In: Hall AS, Unger T, editors. ACE inhibitors and target organ protection. Bridgewater: Euromed Comm. Ltd; 1997. pp. 43-51.
24. Žižek B. Vloga biokemičnih sprememb v krvi pri esencialni arterijski hipertenziji. Doktorska disertacija. Medicinska Fakulteta Univerze v Ljubljani, 1999. pp. 57-8.
25. Magarian GJ, Palac R, Reinhart S. Syndrome of diminished vasodilator reserve of the coronary microcirculation (Microvascular angina or syndrome X). *Angiology* 1990; 41: 667-72.
26. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 499-506.
27. Hodgson JMcB, Kern MJ, Donohue TJ, Wolford TL. Nonangiographic coronary lesion assessment. In: Kern MJ, Deligonul U. The Interventional Cardiac Catheterization Handbook. 1st ed. St. Louis: Mosby; 1996. pp. 349-392.
28. Starc R, Zorc M, Vraspir - Porenta O. Angina pectoris z normalnim koronarogramom (Mikrovaskularna angina pectoris). *Med Razgl* 1993; 32: 111-120.

Prispelo 1. 12. 1999