

Παθοφυσιολογία καρδιάς και αγγείων στην υπέρταση

Χ. Αντωνακούδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση πρέπει να θεωρείται διαταραχή της καρδιάς και των αγγείων. Μια συνεχής και σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ καρδιάς και αγγείων ευθύνεται για την παθοφυσιολογία, την εξέλιξη και τις επιπλοκές της υπέρτασης. Καρδιά και αγγεία πρέπει να θεωρούνται ως ενιαίο λειτουργικό όργανο. Στην παρούσα ανασκόπηση παρατίθενται αρχικά τα βασικά στοιχεία αιμοδυναμικής από τη φυσιολογική καρδιακή και αγγειακή λειτουργία. Στη συνέχεια περιγράφονται οι αιμοδυναμικές μεταβολές που παρατηρούνται στη χρόνια υπέρταση, την πρόσφατη υπέρταση και την προ-υπέρταση παράλληλα με τις παρατηρούμενες δομικές αλλαγές σε καρδιά και αγγεία (μεγάλες αρτηρίες και αρτηρίδια αντίστασης) όπως υπερτροφία και αναδιαμόρφωση καθώς και οι λειτουργικές συνέπειες των μεταβολών αυτών.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι μια από τις πρώτες νοσολογικές οντότητες που καταγράφηκαν στην ιστορία της Ιατρικής από τον Huang Ti στην Κίνα το 2600 π.Χ. στα κείμενα Nei Jin¹. Σήμερα ο τεράστιος όγκος της σχετικής με την υπέρταση βιβλιογραφίας πραγματικά διαμορφώνει την ιστορία της Ιατρικής και οι καρδιαγγειακές της επιπλοκές αποτελούν ίσως την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Παρ' όλα αυτά η αιτιολογία της παραμένει σκοτεινή αφού μόνο στο 5% ανευρίσκεται υποκείμενη αιτία ενώ σε παγκόσμιο επίπεδο λιγότερο από το 30 % των υπέρτασικών έχει σωστά ρυθμισμένη υπέρταση. Πρακτικά δεν θα πρέπει η πρωτοπαθής ή ιδιοπαθής υπέρταση να θεωρείται πάθηση, αλλά στόχος μας πρέπει να είναι τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης πάνω από τα οποία η ενδεχόμενη θεραπεία έχει περισσότερο όφελος παρά βλάβη. Η πίεση εξαρτάται από μια σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ καρδιάς και αγγείων και η κατανόηση της σχέσης αυτής είναι βασική παράμετρος στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας και κατά συνέπεια και την αντιμετώπιση της υπέρτασης. Η κατανόηση της φυσιολογίας καρδιάς και αγγείων είναι σημαντική και σήμερα πιστεύεται ότι καρδιά και αγγεία πρέπει παθοφυσιολογικά να θεωρούνται ως ενιαίο όργανο²⁻⁴.

Η αρτηριακή υπέρταση είναι αποτέλεσμα της διαταραχής της αρμονικής σχέσης μεταξύ καρδιακής παροχής και περιφερικών αντιστάσεων αφού πάντα βρίσκονται επηρεασμένα το ένα από τα

δύο ή και τα 2 μαζί. Τα αντιυπερτασικά φάρμακα δρουν μειώνοντας την παροχή ή τις αντιστάσεις ή και τα δύο και είναι σημαντικό η επιλογή του αντιυπερτασικού φαρμάκου να στοχεύει στην υποκείμενη διαταραχή, οπότε θα είναι αποτελεσματικό και με λιγότερες παρενέργειες παρά να γίνεται τυχαία επιλογή φαρμάκου. Είναι σαφές ότι η κατανόηση της ακριβούς αιμοδυναμικής κατάστασης κάθε υπερτασικού βοηθάει και στην σωστή αντιμετώπιση.

Υπάρχει σήμερα μια στροφή στο ενδιαφέρον για την υπέρταση από τη διαστολική (ΔΑΠ) προς τη συστολική υπέρταση (ΣΑΠ), η οποία συνδέεται με αυξημένη σκληρία αορτής. Η αυξημένη σκληρία της αορτής έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη ΣΑΠ, μειωμένη ΔΑΠ και αυξημένη πίεση ή εύρος σφυγμού (pulse pressure). Η σκληρία της αορτής και των μεγάλων αρτηριών αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου και συνδέεται με τη συστολική υπέρταση. Η σκληρία είναι η αντίστροφη έννοια της compliance και δεν αφορά τις περιφερικές αρτηρίες. Η λειτουργική και ποσοτική της εκτίμηση δεν είναι εύκολη. Ο υπολογισμός της απαιτεί τη μέτρηση της έντασης του σφυγμικού κύματος πίεσης, του σχετικού κύματος σφυγμικής ροής και της ταχύτητας μετάδοσης / πολλαπλασιασμού του κύματος πίεσης καθώς αυτό μεταδίδεται κατά μήκος του αγγείου⁵.

Βασικές αρχές μηχανικής και υδρομηχανικής εφαρμόζονται για την περιγραφή των χαρακτηριστικών του αρτηριακού τοιχώματος. Τρεις κοινόχρηστοι όροι – compliance, distensibility, pulse pressure – πρέπει να γίνουν κατανοητοί. Ο όρος compliance είναι ο πιο δημοφιλής και έχει επικρατήσει στην ελληνική βιβλιογραφία από τον ελληνικό όρο ευενδοτότητα· σημαίνει τη μεταβολή του αρτηριακού τοιχώματος δηλαδή τη μεταβολή όγκου (dV) που προκαλείται από την αλλαγή της πίεσης (dP). Αναφέρεται επομένως ως dV/dP μετρούμενη συνήθως σε mL/mm Hg. Διαστασιμότητα (distensibility) είναι η compliance προσαρμοζόμενη προς τον αρχικό όγκο δηλαδή αφορά το dV/VdP ανά 1/mmHg. Το εύρος ή πίεση σφυγμού κλινικά συνδέεται με τη ΣΑΠ και την αυξημένη σκληρία των αγγείων, είναι όψιμη εκδήλωση στην υπέρταση και οι μεταβολές της περιλαμβάνουν συμμετοχή ανακλώμενων κυμάτων και επομένως επηρεάζονται από συστηματικές αιμοδυναμικές παραμέτρους και την περιφερική αγγειοσύσπασση. Μεγάλο εύρος σφυγμού συνοδεύει επίσης καταστάσεις αυξημένης παροχής ή υπερκινητικής κυκλοφορίας. Στο σημείο αυτό πρέ-

πει να αναφέρουμε και τη διαστολική κυματομορφή του σφυγμού (diastolic pulse contour). Η διαστολική αυτή κυματομορφή δίνει επίσης σημαντικές πληροφορίες για τις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών και υπολογίζεται με το μοντέλο Windkessel που όμως έχει ασαφή κλινική σημασία^{6,7,8}.

Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Σχέση μέσης πίεσης και μέσης ροής στην ανθρώπινη κυκλοφορία. Ο ρόλος της κυκλοφορίας είναι η μεταφορά αίματος στους ιστούς και η ροή συμβαίνει λόγω της διαφοράς πιέσεων που εξασφαλίζει η λειτουργία της καρδιάς ως αντλία. Η σχέση μεταξύ διαφοράς πιέσεων και ροής ακολουθεί τις αρχές του νόμου του Ohm σύμφωνα με τον οποίο $\Delta P = Q \times R$ (όπου ΔP = διαφορά πίεσης, Q = όγκος ροής, R = αντιστάσεις). Αυτός ο νόμος μεταφράζεται για την κυκλοφορία του αίματος ως $MAP = CO \times PVR$ (όπου MAP = μέση αρτηριακή πίεση, CO = καρδιακή παροχή ή όγκος παλμού x καρδιακή συχνότητα και PVR = περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις). Για την ακρίβεια η CO εξαρτάται από τη διαφορά μεταξύ μέσης αρτηριακής πίεσης και πίεσης του δεξιού κόλπου (RAP). $CO = MAP - RAP / PVR$ αλλά επειδή η πίεση του δεξιού κόλπου είναι μηδαμινή ισχύει η σχέση $MAP = CO \times PVR$. Η ροή στις αρτηρίες διέπεται από την αρχή των Hagen-Poiseuille ($Q = \pi r^4 / 8 \eta L$, όπου Q = ροή, η = ιξώδες, L = μήκος, r = ακτίνα). Είναι προφανές ότι ακόμη και μικρές αλλαγές της ακτίνας του αγγείου επηρεάζουν σημαντικά τις αντιστάσεις και τη ροή. Υπάρχει μια συνεχής αντισταθμιστική συσχέτιση μεταξύ παροχής και αντιστάσεων. Μείωση παροχής οδηγεί σε αύξηση των αντιστάσεων και αντιθέτως. Στην υπέρταση υπάρχει αύξηση ή της παροχής ή των αντιστάσεων με ή χωρίς μείωση της άλλης παραμέτρου^{7,8}. Η καρδιακή παροχή επηρεάζεται από τη β-αδρενεργική δραστηριότητα, τον όγκο του αίματος, την αναμία και τις θυρεοειδικές ορμόνες. Στον πίνακα 1 φαίνονται οι παράγοντες που επηρεάζουν παροχή και αντιστάσεις στα υπερτασικά άτομα. Οι αιμοδυναμικές μεταβολές που αναμένονται στην υπέρταση φαίνονται στον πίνακα 2 και είναι η αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων, η μείωση της διαστασιμότητας με κεντρική στροφή του όγκου του αίματος ενώ ο καρδιακός δείκτης, ο όγκος παλμού και ο εξωκυττάριος όγκος υγρών

Πίνακας 1. Παράγοντες που επηρεάζουν την αιμοδυναμική στην υπέρταση

Καρδιακή παροχή	Περιφερικές αντιστάσεις
β-αδρενεργική δραστηριότητα	α-συμπαθητική δραστηριότητα
Όγκος	Αγγειοτασίνη II
Αναμμία	Αλδοστερόνη
Θυρεοειδικές ορμόνες	Αντιδιουρητική ορμόνη
	Ενδοθηλιακοί παράγοντες
	Νατριουρητικά πεπτίδια κόλπου

Πίνακας 2. Αιμοδυναμικές μεταβολές στην υπέρταση

1. αύξηση περιφερικών αντιστάσεων
2. μείωση διατασιμότητας με κεντρική στροφή του όγκου του αίματος
3. σταθερός καρδιακός δείκτης, όγκος παλμού, εξωκντάριος όγκος υγρών

παραμένουν σταθερά. Ανάλογα με την υποκειμένη παθοφυσιολογική διαταραχή πρέπει να επιλέγεται και η κατάλληλη αντιυπερτασική αγωγή, η οποία μπορεί να έχει δράση στην καρδιακή παροχή, τις αντιστάσεις ή και στις δύο παραμέτρους. Στον πίνακα 3 φαίνονται οι αντίστοιχες αιμοδυναμικές επιδράσεις των κυριότερων ομάδων αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Οι νόμοι που διέπουν τις σχέσεις ροής και πίεσης στην κυκλοφορία είναι:

$$\Delta P = Q \times R, \text{MAP} = \text{CO} \times \text{PVR}, Q = \pi r^4 / 8 \text{nl}, \sigma = T/h$$

(σ = stress, T = τάση, h = πάχος τοιχώματος).

Οι απλές αυτές σχέσεις δείχνουν ότι αύξηση της πίεσης μπορεί να προέλθει από αύξηση της παροχής ή αύξηση των αντιστάσεων ή και τα δύο. Η καρδιακή παροχή είναι αποτέλεσμα της αντλητικής λειτουργίας η οποία εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως προφορτίο (φλεβική επιστροφή ή τελοδιαστολικός όγκος), τη συσπαστικότητα του καρδιακού μυός και το μεταφορτίο. Ως μεταφορτίο θεωρούνται συνήθως οι περιφερικές αντιστάσεις *in vivo* αλλά προσδιορίζεται ακριβέστερα με

Πίνακας 3. Αιμοδυναμικές δράσεις των αντιυπερτασικών φαρμάκων

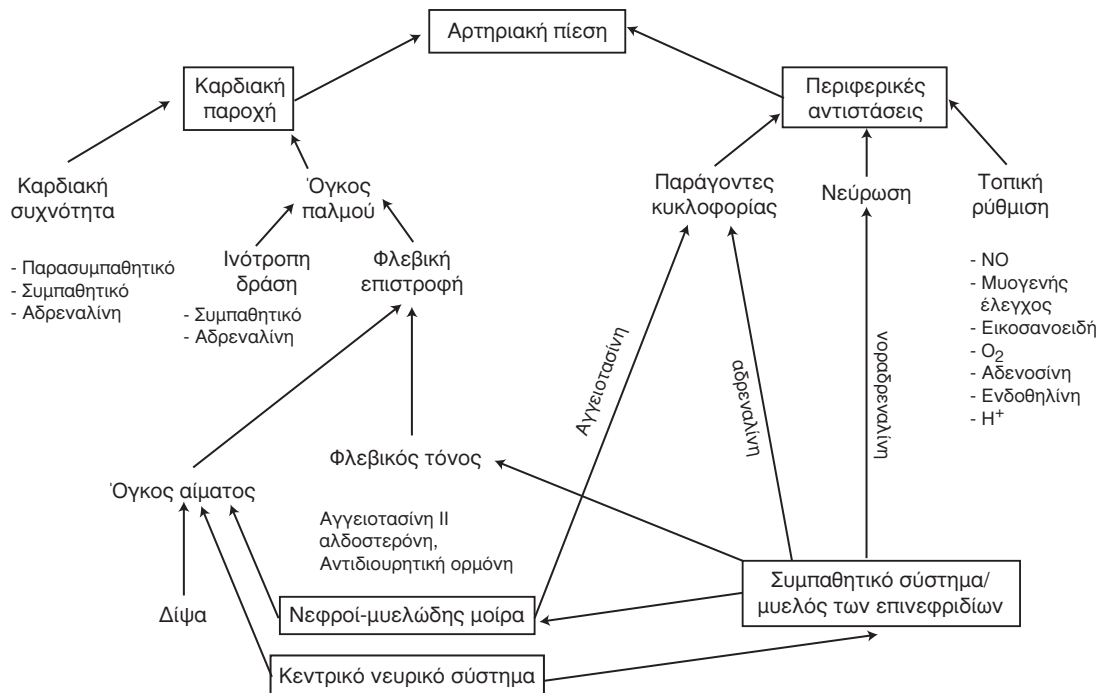
Μείωση CO	Διπλή επίδραση	Μείωση PVR
β-αποκλειστές	αΜΕΑ	αγγειοδιασταλτικά
θειαζιδικά	ΑΤ1 αποκλειστές	ανταγωνιστές
διουρητικά (οξέως)	α-αποκλειστές	ασβεστίου
		θειαζιδικά διουρη (χρόνια)

τη λεγόμενη aortic input impedance που προσδιορίζεται από τη σχέση της μη σταθερής ροής και πίεσης κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου.

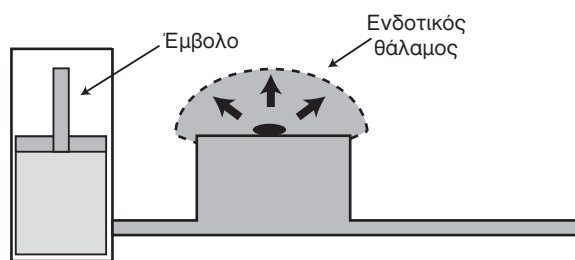
Οι περιφερικές αντιστάσεις εξαρτώνται από τις μικρές μυϊκές αρτηρίες και αρτηριόλια με αγγειακή διάμετρο 30-300 μm ⁷⁻¹⁰. Η διάμετρος των αγγείων εξαρτάται από τη συσπαστικότητα του λείου μυϊκού τοιχώματος, η οποία καθορίζεται από διάφορους τοπικούς και συστηματικούς παράγοντες που φαίνονται στο σχήμα 1.

Κυματοειδής πίεση και ροή στην κυκλοφορία. Οι παραπάνω συσχετισμοί ισχύουν με την προϋπόθεση ότι πίεση και ροή στην κυκλοφορία είναι συνεχώς σταθερή, άποψη όμως που δεν είναι ακριβώς ορθή. Η καρδιακή παροχή εξαρτάται από δυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ των μηχανικών δυνάμεων της εξώθησης και των ιδιοτήτων των αγγείων. Πίεση και ροή έχουν κυκλικές μεταβολές σε όλα τα σημεία της κυκλοφορίας αν και όλες οι αλλαγές κυρίως μετριάζονται ή τροποποιούνται στα τριχοειδή. Αυτή η μεταβολή οφείλεται κυρίως στις ελαστικές ιδιότητες των μεγάλων αρτηριών, όπως η αορτή και εξηγείται από το μοντέλο Windkessel ή λειτουργία του προσκεφαλαίου (Σχ. 2). Σύμφωνα με το μοντέλο Windkessel η κυκλοφορία μπορεί να προσομοιασθεί με αντλία συνδεδεμένη με ελαστική κοιλότητα (ελαστικές αρτηρίες) και με μία αντίσταση ροής (αρτηρίδια αντίστασης). Στο φαινόμενο αυτό μέρος της ενέργειας πίεσης που δημιουργείται από την αριστερά κοιλία μετατρέπεται σε ελαστική ενέργεια μέσω των διατεινόμενων μεγάλων αρτηριών. Με τη διακοπή της εξώθησης και την πτώση της πίεσης τα τοιχώματα των αρτηριών αυτών επανακάμπτονται και η ελαστική ενέργεια μετατρέπεται εκ νέου σε πίεση. Το γεγονός αυτό μειώνει το εύρος της μεταβολής της πίεσης και ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για τη διαστολική πίεση. Η υπεραπλουστευμένη αυτή θεωρία δείχνει ότι η αρτηριακή διατασιμότητα είναι σημαντικός παράγον μετριασμού των ταλαντώσεων της πίεσης, ότι η πίεση σφυγμού αυξάνει όσο σκληραίνουν οι αρτηρίες με την ηλικία και ότι η σκληρία των αγγείων επηρεάζει κυρίως το εύρος της πίεσης και όχι τη μέση πίεση.

Πιο λεπτομερής όμως εξέταση της κυματομορφής της πίεσης σε διάφορα τμήματα του αγγειακού δένδρου δείχνει ότι υφίσταται ποικίλες αλλαγές που δεν μπορεί να εξηγηθούν από το μοντέλο Windkessel. Το πιο εντυπωσιακό είναι ότι υπάρχει σταθερή αύξηση συστολικής πίεσης (αλλά όχι μέσης πίεσης) σε περιφερικές αρτηρίες όπως η



Σχ. 1. Ρυθμιστικοί μηχανισμοί της μέσης αρτηριακής πίεσης.



- Η καρδιά προωθεί αίμα περιοδικά στην αορτή (ενδοτικό αγγείο)
- Ένα τμήμα της ενέργειας της πίεσης μετατρέπεται σε ελαστική ενέργεια στο αρτηριακό τοίχωμα της αορτής. Καθώς η πίεση μειώνεται, αυτή μετατρέπεται ξανά σε ενέργεια πίεσης που αποσβάνει τη μεταβολή της πίεσης μέσα στην αορτή

Το μοντέλο Windkessel της κυκλοφορίας. Η κυκλοφορία μπορεί να εξομοιωθεί με μια αντλία συνδεδεμένη με έναν ενδοτικό θάλαμο (ελαστικές αρτηρίες) και μια αντίσταση της ροής (αρτηρίδια αντίστασης)

Σχ. 2. Η σημασία των ελαστικών αρτηριών και των αρτηριδίων αντίστασης.

βραχιόνια σε σύγκριση με την αορτή. Γενικά αυτή η αύξηση συστολικής πίεσης είναι μικρή (-7 mmHg) και μειώνεται με την ηλικία. Κατά τη διάρκεια όμως της άσκησης ή σε νέα άτομα η διαφορά πίεσης μεταξύ βραχιονίου και αορτής μπορεί να ξεπεράσει τα 30 mmHg και να οδηγήσει σε λανθασμένη διάγνωση υπέρτασης. Αυτή η αύξηση πιστεύεται ότι προκαλείται από ανάκλαση των κυμάτων πίεσης. Τα ανακλώμενα κύματα έχουν κλινική σημασία γιατί αποτελούν πρόσθετο φορτίο σε

καρδιά και αγγεία (ιδίως σε υπέρταση ή καρδιακή ανεπάρκεια). Η καρδιακή συστολή προκαλεί ένα κύμα πίεσης προς τα πρόσω (blowing wave) που μεταδίδεται πολύ γρήγορα με ταχύτητα ~10m/s και ευθύνεται για τον ψηλαφητό παλμό. Η ταχύτητα διάδοσης του κύματος πίεσης είναι πολύ μεγαλύτερη (>10 φορές) από την ταχύτητα της ροής και έχει σχέση με τη σκληρία των αγγείων. Όπως όμως ανακλώνται τα κύματα ήχου σαν ηχώ έτσι ανακλώνονται και τα κύματα πίεσης. Η ανάκλαση αυτή συμβαίνει σε σημεία (διχασμούς ...) όπου η διάμετρος ή η αντίσταση των αγγείων αλλάζει. Τα ανακλώμενα αυτά κύματα (sucking waves) ταξιδεύουν προς τα οπίσω προς την καρδιά αυξάνοντας στη συνέχεια την προς τα πρόσω πίεση και μειώνοντας την προς τα πρόσω ροή αίματος^{7,8,11}.

Στην αορτή το ανακλαστικό κύμα ευθύνεται για την τελοσυστολική αύξηση της πίεσης που συνήθως παρατηρείται σε ηλικιωμένους και αποτελεί επιπλέον φορτίο στο καρδιακό έργο και επηρεάζει τη στεφανιαία ροή. Ένα διαφορετικό κύμα πίεσης εμφανίζεται στο τέλος της συστολής που είναι ένα κύμα διάτασης προς τα πρόσω. Αυτό είναι ένα κύμα που δημιουργείται από τη λειτουργία της αριστεράς κοιλίας όταν σταματά η βράχυνση της μυοκαρδιακής ινός αλλά η αορτική βαλβίδα είναι ακόμη ανοικτή. Για μικρή περίοδο η ροή συνεχίζεται αυτοδύναμα ή παθητικά και η πίεση στην αριστερή

κοιλία πέφτει δημιουργώντας το κύμα διάτασης. Αυτή η φάση αντιστοιχεί στην πρωτοδιαστολική φάση της καρδιακής λειτουργίας κατά Wiggers. Το κύμα διάτασης μειώνει τη ροή του αίματος από την καρδιά και οδηγεί στο κλείσιμο της βαλβίδας, το οποίο διευκολύνεται και από την ανάπτυξη στροβιλώδους ροής πίσω από τις γλωχίνες κατά τη μείωση της ροής.

ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΣΕ ΧΡΟΝΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ, ΣΕ ΠΡΟΣΦΑΤΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟ-ΥΠΕΡΤΑΣΗ

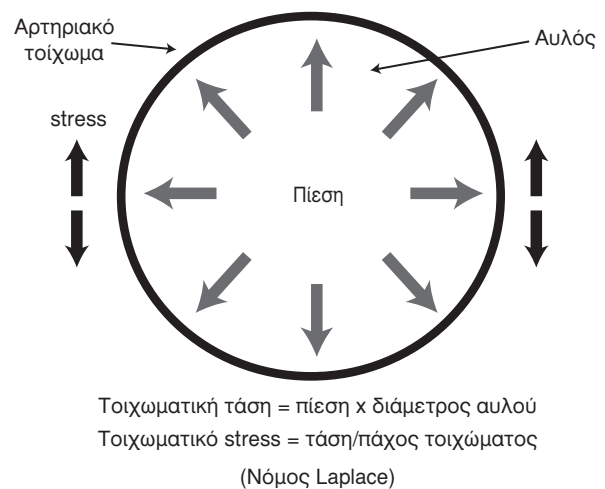
Οι χρόνιοι υπερτασικοί χωρίς βλάβη οργάνων, στόχων έχουν αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις. Η αύξηση συμβαίνει σε όλα τα αγγεία (νεφρικά, σπλαγχνικά, στεφανιαία, πνευμονικά, σκελετικών μυών). Ο όγκος παλμού και ο καρδιακός δείκτης γενικά παραμένουν φυσιολογικοί ή μειώνονται αν και η καρδιακή συχνότητα μπορεί να είναι υψηλότερη συγκριτικά με νορμοτασικούς. Μετά όμως από άσκηση η αύξηση των αντιστάσεων είναι πιο έντονη και η παροχή μειώνεται κυρίως λόγω αδυναμίας του όγκου παλμού να αυξηθεί κατά την άσκηση. Όμως παρά το φυσιολογικό καρδιακό δείκτη φαίνεται ότι η επηρεασμένη κοιλιακή λειτουργία συμβάλλει στην αύξηση της πίεσης ειδικά σε άτομα με συγκεντρική υπερτροφία. Στους χρόνιους υπερτασικούς μειώνεται η διατασιμότητα των αρτηριών και υπάρχει στροφή του όγκου αίματος προς το κέντρο (ίσως λόγω μείωσης της διατασιμότητας των φλεβών). Όμως ο όγκος αίματος και ο εξωκυττάριος όγκος υγρών είναι γενικά μέσα σε φυσιολογικά όρια.

Ενώ οι αιμοδυναμικές μεταβολές χρόνιας υπέρτασης είναι γνωστές και αδιαμφισβήτητες δεν υπάρχει ομοφωνία για το αιμοδυναμικό προφίλ σε νέα άτομα με μικρή και προσφάτου έναρξης αύξηση της πίεσης. Η παραμονή της πίεσης σταθερά και επί μακρόν μέσα στα ανώτερα φυσιολογικά πλαίσια τους κατατάσσει σε υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη υπέρτασης σε μεγαλύτερη ηλικία. Νέα άτομα κάτω των 19 ετών με ανώτερη φυσιολογική πίεση έχουν αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις αν και διαπιστώνεται μικρή μόνο αύξηση του καρδιακού δείκτη. Τα νέα άτομα με υπέρταση έχουν αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα αλλά πάντως και ευτυχώς αύξηση μάζας αριστεράς κοιλίας σπάνια παρατηρείται, ενώ ατυχώς δεν συμβαίνει το ίδιο σε παιδιά υπερτασικών.

Σε ενήλικες 18-40 ετών με οριακή ή ήπια υπέρταση οι περιφερικές αντιστάσεις βρίσκονται συνήθως εντός φυσιολογικών ορίων εν ηρεμία και η αύξηση της πίεσης συνδέεται με αύξηση του καρδιακού δείκτη και της συχνότητας. Στροφή προς μείωση καρδιακού δείκτη με αύξηση περιφερικών αντιστάσεων παρατηρείται μετά από 10-20 χρόνια¹⁰.

Δομικές αλλαγές στην υπέρταση

Καρδιά και αρτηρίες προσαρμόζουν τη δομή τους ως απάντηση στο αυξημένο φορτίο που δέχονται. Η αυξημένη πίεση παρέχει αυξημένη φόρτιση στο λεπτό τοίχωμα κοιλίας ή αρτηρίας με αύξηση της τοιχωματικής τάσης σύμφωνα με το νόμο Laplace (Σχ. 3). Αύξηση τάσης οδηγεί σε αύξηση τοιχωματικού στρες. Ομαλοποίηση του τοιχωματικού στρες μπορεί να γίνει με αύξηση του τοιχωματικού πάχους ή μείωση της διαμέτρου κοιλίας/αυλού ή και των δύο⁸.



Σχ. 3. Εφαρμογή του νόμου Laplace στην κυκλοφορία.

Καρδιακή αναδιαμόρφωση και λειτουργικές συνέπειες

Η καρδιακή δομή επηρεάζεται από φόρτιση πίεσης ή όγκου. Στην υπέρταση οι δομικές αλλαγές της αριστεράς κοιλίας οφείλονται σε φόρτιση πίεσης και δείχνουν προσπάθεια ή προσαρμογή της καρδιάς να ομαλοποιήσει το τοιχωματικό στρες. Η αυξημένη φόρτιση πίεσης στην υπέρταση βασικά προκαλείται από τις αυξημένες αντιστάσεις αν και μπορεί να συμβάλλει και η μειωμένη διατασιμότητα και πιθανόν το μέγεθος και ο συγχρονισμός ανακλώμενων κυμάτων πίεσης.

Μορφές αναδιαμόρφωσης

Οι δομικές μεταβολές της καρδιάς εξαρτώνται από την ηλικία, την αιμοδυναμική, την 24ωρη πίεση, την αρτηριακή ακαμψία, τον όγκο πλάσματος, τη μυοκαρδιακή απόδοση, τις νευροορμονικές προσαρμογές ή γενετικές ανωμαλίες· στην υπέρταση διακρίνονται: σε υπερτροφία (αύξηση μάζας) ή αναδιαμόρφωση (φυσιολογική μάζα με ανώμαλη σχετικά πάχυνση τοιχώματος).

Αναδιαμόρφωση παρατηρείται και με την πρόοδο της ηλικίας χωρίς υπέρταση και είναι μια προσαρμογή για διατήρηση φυσιολογικού κλάσματος εξώθησης παρά τη μείωση της λειτουργικότητας των μυϊκών ινών. Η βράχυνση των μυϊκών ινών μειώνεται και στην υπέρταση. Φαίνεται ότι υπάρχει ασυμφωνία μεταξύ της βράχυνσης της μετρούμενης στο ενδοκάρδιο και στο μυοκάρδιο. Η βράχυνση στο μέσο του τοιχώματος μειώνεται σε υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας (LVH), αλλά η συνολική βράχυνση παραμένει φυσιολογική παρά τη μείωση της μυϊκής βράχυνσης με αποτέλεσμα η παρατηρούμενη αλλαγή της γεωμετρίας της κοιλότητας να επιτρέπει την παραμονή φυσιολογικής λειτουργικότητας¹²⁻¹⁵.

Το φυσιολογικό μυοκάρδιο περιέχει και ενδιάμεσο ινώδες δίκτυο πάνω στο οποίο τοποθετούνται τα μονοκύτταρα. Αν και η υπερτροφία αρχικά επηρεάζει τα μονοκύτταρα επηρεάζεται και το δίκτυο αυτό. Αυτό αρχικά συμβαίνει περιαγγειακά αλλά προοδευτικά επεκτείνεται. Παράλληλα ίωση αντικατάστασης μπορεί να συμβαίνει σε αντικατάσταση των νεκρωτικών ή αποπτωτικών κυττάρων. Ο αυξημένος διάμεσος ινώδης ιστός παίζει σημαντικό ρόλο στην καρδιακή δυσλειτουργία των υπερτασικών αλλά δυστυχώς το μέγεθος της ίωσης δεν μπορεί να μετρηθεί κλινικά.

Η πλειονότητα των υπερτασικών έχει φυσιολογική δομή της αριστεράς κοιλίας αλλά η LVH συνεπάγεται κακή πρόγνωση καθώς αυξάνεται περίπου στο τριπλάσιο ο κίνδυνος, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της πίεσης. Εάν εξατομικευμένη ιδιαίτερη μορφή αναδιαμόρφωσης προσθέτει επιπρόσθετο κίνδυνο, αμφισβητείται ενώ δεν είναι απόλυτα γνωστό πως η LVH αυξάνει τον κίνδυνο. Αύξηση αρρυθμιών, διάρκεια και διασποράς του QT, μπορεί να ευθύνονται για τον αυξημένο κίνδυνο αφνίδιου θανάτου αλλά και άλλοι μηχανισμοί όπως ο επηρεασμός της στεφανιαίας αιμάτωσης είναι σημαντικός παράγοντας. Οι ηλεκτρικές διαταραχές προκαλούνται από την ανομοιομορφία

αγωγής στην κοιλία λόγω της αυξημένης ίωσης. Η μείωση της LVH με αντιυπερτασική αγωγή παρέχει προστασία της καρδιάς πολύ μεγαλύτερη από ότι αναμένεται λόγω της μείωσης της πίεσης αλλά πάλι ο ακριβής μηχανισμός μείωσης του κινδύνου δεν είναι σαφής¹⁷⁻¹⁹.

Συνέπειες της υπερτροφίας και της αναδιαμόρφωσης

Η χάλαση των μυών επηρεάζεται στην υπερτροφία και την αναδιαμόρφωση. Η εξήγηση δεν είναι σαφής αλλά πάντως ενοχοποιούνται οι αλλαγές στην ενδοκυττάρια σύζευξη ασβεστίου, την ανταλλαγή ιόντων και στους διαύλους των ιόντων. Η υπερτροφία συνδέεται επίσης και με επηρεασμένη στεφανιαία εφεδρεία. Αυτό προκαλείται από διάφορους μηχανισμούς όπως η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, στένωση μικρών αρτηριών, μικροαγγειακή αραιώση, περιαγγειακή ίωση, επηρεασμένη μηχανική του τοιχώματος και σχετική υπερτροφία των μονοκυττάρων. Μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας οδηγεί σε ισχαιμία, απουσία βλαβών στις μεγάλες επικαρδιακές αρτηρίες και επηρεάζει περαιτέρω τη χάλαση.

Η επηρεασμένη χάλαση προκαλεί παράταση του χρόνου ισοογκικής χάλασης (δηλαδή στο διάστημα από τη σύγκλιση της αορτικής μέχρι το άνοιγμα της μιτροειδούς βαλβίδας) επειδή χρειάζεται περισσότερος χρόνος για να πέσει η πίεση της αριστεράς κοιλίας κάτω από την πίεση του κόλπου. Όταν ανοίξει η μιτροειδής - λόγω της επηρεασμένης χάλασης - χρειάζεται περισσότερος χρόνος για την πλήρωση της αριστεράς κοιλίας και υπάρχει περισσότερο αίμα στον αριστερό κόλπο στο τέλος της περιόδου της πρώιμης πλήρωσης. Αυτό οδηγεί σε αύξηση της σύσπασης του κόλπου. Για το λόγο αυτό στο υπερηχογράφημα φαίνεται ένα πρώιμο κύμα πλήρωσης (E wave) (το οποίο και έχει μειωμένη ταχύτητα και παρατεταμένη διάρκεια) αλλά και ένα αυξημένο κύμα A με αποτέλεσμα μειωμένη σχέση E/A. Καθώς επιδεινώνεται η διαστολική δυσλειτουργία υπάρχει μείωση στη διατασιμότητα της αριστεράς κοιλίας κυρίως λόγω της αυξημένης διάμεσης ίωσης και αυτό επηρεάζει την πλήρωση σημαντικά. Καθώς η καρδιά γίνεται πιο άκαμπτη αυξάνει η πίεση σε όλες τις κοιλότητες. Η μειωμένη διατασιμότητα οδηγεί σε δυσανάλογη αύξηση της πίεσης για μικρές αλλαγές του όγκου και έτσι όταν αρχίζει η κοιλιακή πλήρωση οι πιέσεις κόλπου και κοιλίας εξισώνο-

νται πολύ γρήγορα με αποτέλεσμα ένα πολύ βραχύ κύμα πρώιμης πλήρωσης.

Ήπια διαστολική δυσλειτουργία συνήθως δεν δίνει συμπτώματα. Όμως καθώς επιδεινώνεται, προκαλείται μείωση του όγκου παλμού και οι ασθενείς μπορεί να έχουν συμπτώματα χαμηλής παροχής, όπως η κόπωση. Σε βαρύτερο στάδιο επηρεάζεται η πίεση πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας και μπορεί να προκληθεί πνευμονική συμφόρηση. Έτσι μπορεί να έχουμε συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας με φυσιολογική συστολική λειτουργία. Κάποιες μελέτες δείχνουν ότι περίπου το 1/3 ασθενών με κλινική διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας έχουν φυσιολογική συστολική λειτουργία αλλά σήμερα γνωρίζουμε ότι υπάρχει μεγάλο ποσοστό συνύπαρξης διαστολικής και συστολικής δυσλειτουργίας. Η διαστολική δυσλειτουργία με συμπτώματα έχει χειρότερη πρόγνωση^{7,8,20,21}.

Αρτηριακή Αναδιαμόρφωση στην υπέρταση και οι λειτουργικές συνέπειες

Οι δομικές μεταβολές στο αγγειακό δίκτυο των υπερτασικών έχουν ομοιότητες με τις μεταβολές της καρδιάς. Και στις δύο περιπτώσεις πρωταρχικός στόχος είναι η διατήρηση φυσιολογικής τοιχωματικής τάσης. Η υπέρταση προκαλεί αυξημένη πίεση στο τοίχωμα που επηρεάζει τα αγγειακά μονοκύτταρα και την εξωκυττάρια διάμεσο ουσία. Το είδος της προκαλούμενης αναδιαμόρφωσης εξαρτάται από το μέγεθος και τη λειτουργία της αρτηρίας που εξετάζεται και αυτό μερικώς οφείλεται στο αποτέλεσμα της ροής στην αρτηριακή δομή. Η ροή επηρεάζει τις αρτηρίες ασκώντας τριβώδη δύναμη στο τοίχωμα (shear stress). Αυτό γίνεται αντιληπτό από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία απελευθερώνουν αγγειοδραστικές ουσίες που επηρεάζουν τον τόνο και τη δομή του αρτηριακού τοιχώματος²²⁻²⁵.

Μεγάλες ελαστικές και μυϊκές αρτηρίες

Οι μεγάλες αρτηρίες δεν συμμετέχουν στην ανάπτυξη των περιφερικών αντιστάσεων αλλά πάντως επηρεάζουν τη συνολική αρτηριακή διατασιμότητα και στο ανακλαστικό κύμα. Η διάμετρος των μεγάλων ελαστικών αρτηριών, όπως η αορτή και οι καρωτίδες, αυξάνεται στην υπέρταση. Υπάρχει επίσης αύξηση στην πάχυνση του τοιχώματος (ή τουλάχιστον έσω - μέσου χιτώνας -IMT - όπως μετράται με τους υπερήχους). Η αύξηση της διαμέτρου είναι πιθανόν παθητική. Η αύξηση της πίεσης διατείνει τα αγγεία ενώ η αύξηση της πά-

χυνσης φυσιολογικοποιεί τη μέση τάση. Σε μικρότερες και πιο μυϊκές μεγάλες αρτηρίες όπως η μηριαία, βραχιόνιος και κερκιδική η διάμετρος δεν αυξάνεται και επομένως αυξάνει η σχέση τοιχώματος-αυλού.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η αρτηριακή ακαμψία είναι αυξημένη στην υπέρταση. Αυτό (με ίσως μόνη, όπως πιστεύεται, εξαίρεση τις καρωτίδες νέων υπερτασικών) δεν προκαλείται από αλλαγές στις εσωτερικές ιδιότητες του τοιχώματος παρά την παρατηρούμενη αύξηση του πάχους του τοιχώματος, αλλά είναι αποτέλεσμα αυξημένης διατημητικής τάσης. Τα αγγεία αυτά δεν υπακούουν στο νόμο του Hooke και δεν είναι γραμμικά ελαστικά που σημαίνει ότι γίνονται πιο άκαμπτα ή πιο σκληρά όταν διατείνονται.

Γι' αυτό πολλές φορές η ενδογενής ελαστικότητα των αρτηριών των υπερτασικών συνήθως δε διαφέρει από τους φυσιολογικούς. Έχει αναφερθεί ότι η σκληρότητα της κερκιδικής είναι μικρότερη από τις φυσιολογικές. Υπάρχει γενική αντίληψη ότι οι αλλαγές στη διατασιμότητα των αρτηριών των υπερτασικών είναι πρακτικά μια επιτάχυνση των διαδικασιών γήρανσης. Δεν είναι όμως ακριβώς έτσι. Η ηλικία, το γήρας προκαλεί αυξημένη σκληρότητα μέσω εκφυλιστικών αλλοιώσεων της ελαστίνης του τοιχώματος. Συνέπεια της σκληρίας στην υπέρταση είναι ότι η ταχύτητα του κύματος πίεσης αυξάνεται (και αυτό χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας). Είναι επίσης πιθανόν ότι διαφορές μεταξύ μιας αρτηρίας με άλλες αρτηρίες (impedance mismatching) οδηγεί σε αυξημένο αντανακλαστικό κύμα^{25,26}.

Μικρές μυϊκές αρτηρίες αντίστασης, αρτηριόλια και μικροαγγειακή οντότητα

Η διάμετρος των αγγείων αυτών σαν αποτέλεσμα της πάχυνσης του τοιχώματος είναι μειωμένη σε όλες τις μορφές υπέρτασης. Στην ιδιοπαθή υπέρταση αυτό προκαλείται από εσωτερική ευτροφική αναδιαμόρφωση ενώ σε μορφές δευτερογενούς υπέρτασης υπάρχουν υπερτροφικές αλλαγές. Η αναδιαμόρφωση αυτή έχει και άλλες συνέπειες πέρα από τη φυσιολογικοποίηση του στρες στο μέσο χιτώνα. Η μέγιστη δυνατότητα αγγειοδιαστολής (ή η ελάχιστη αντίσταση) μειώνεται. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μειωμένη αγγειοδιασταλτική εφεδρεία (πολύ σημαντικό στη στεφανιαία κυκλοφορία), αυξημένη αγγειοδραστική ανταπόκριση καθώς μια δεδομένη βράχυνση μπορεί να προκαλέ-

σει εξεσημασμένη αγγειοσύσπαση. Αυτή η δράση περιγράφεται σαν αγγειακός πολλαπλασιαστής (vascular amplifier) και είναι ο μηχανισμός με τον οποίο η κυκλοφορία μπορεί επί μακρό χρονικό διάστημα να διατηρεί αυξημένη αντίσταση χωρίς αγγειοσύσπαση.

Λίγα είναι γνωστά για τις αρτηριακές αλλαγές σε ανθρώπους υπερτασικούς. Σε πειραματόζωα ανευρίσκεται αυξημένος αγγειακός τόνος. Υπάρχουν όμως σημαντικά δεδομένα ότι μειώνεται σημαντικά ο όγκος της μικροαγγειακής κυκλοφορίας. Αυτό φαίνεται στη βυθοσκόπηση (ή στο σκληρό χιτώνα ή το δέρμα). Δεν είναι σίγουρο αν αυτό είναι λειτουργικό (non-perfused vessels) ή δομικό (obliterated vessels). Αποτέλεσμα είναι ότι οι αντιστάσεις αυξάνονται έως και 40% και η ιστική αιμάτωση και προσφορά θρεπτικών συστατικών μειώνεται. Αυτό μπορεί να ευθύνεται για τη συσχέτιση μεταξύ υπέρτασης και διαβήτη καθώς η αραιώση τριχοειδών στους υπερτασικούς έχει σαν αποτέλεσμα μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης από τους σκελετικούς μύς²⁷⁻³⁰.

Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε ότι η υπέρταση είναι βλάβη και της καρδιάς και των αγγείων. Είναι λάθος να τα βλέπουμε και να τα αντιμετωπίζουμε χωριστά. Διαταραχές στην αλληλεπίδραση καρδιάς – αγγείων έχουν πιθανόν κριτική σημασία στην κατανόηση, ανάπτυξη και εξέλιξη των επιπλοκών της υπέρτασης.

Οι αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις είναι ο ακρογωνιαίος λίθος στην παθογένεια και αντιμετώπιση της χρόνιας υπέρτασης αλλά σημαντική είναι και η συμβολή της επηρεασμένης καρδιακής λειτουργίας. Οι μεγάλες ελαστικές αρτηρίες παίζουν σημαντικό ρόλο στο να μειώνουν την κυματοειδή μορφή ροής που δημιουργείται από την καρδιά. Ανακλώμενα κύματα από την περιφέρεια επηρεάζουν την κυματομορφή της πίεσης και σε αυτό αποδίδεται η υψηλότερη συστολική πίεση στη βραχιόνιο σε σύγκριση με την κεντρική αορτική συστολική πίεση. Η εξασθένηση της συστολής της αριστεράς κοιλίας προκαλεί ένα κύμα διάτασης στο οποίο αποδίδεται η σύγκλιση της αορτικής βαλβίδας.

Η υπέρταση προκαλεί καρδιακή και αγγειακή αναδιαμόρφωση και υπερτροφία. Αυτό αρχικά βοηθάει στη διατήρηση φυσιολογικής τοιχωματικής τάσης στην αριστερά κοιλία και το αρτηριακό τοίχωμα και πιθανόν είναι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί για τη μείωση της συσπαστικότητας των μυϊκών ινών για να προφυλάσσεται η καρδιακή παροχή.

Τα αγγεία των υπερτασικών δεν είναι γενετικά πιο σκληρά από τα φυσιολογικά. Όλα τα αγγεία γίνονται πιο άκαμπτα καθώς διατείνονται με την πάροδο της ηλικίας και η αυξημένη σκληρότητα των αγγείων των υπερτασικών είναι αποτέλεσμα αυτού του φαινομένου. Τέλος, φαίνεται ότι η υπέρταση συνδέεται με μειωμένη αγγειοδιασταλτική εφεδρεία και μικροαγγειακή πυκνότητα.

ABSTRACT

Antonakoudis H. Pathophysiology of the heart and vessels in hypertension. *Arterial Hypertension* 2004; 13: 75 - 83.

Arterial hypertension must be considered as a cardiac and vascular disorder as well. A continuous and complex interaction between heart and vessels is responsible for the pathobiology, progress and complication of hypertension. So heart and vessels must be considered as a unique organ. In this article review firstly some data are given about hemodynamics of normal cardiac and vascular function. After that the hemodynamic changes of chronic hypertension, recent hypertension and pre-hypertension as well are also prescribed. Furthermore the observed structural changes in heart and vessels (great arteries and resistance arterioles like hypertrophy and remodelling alongwith their clinical consequences are prescribed.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Messerli FH. This day 50 years ago. *N Engl J Med* 1995; 332: 1038-9.
2. Lever AF, Swales JD. Investigating the hypertensive patient: an overview. In: Swales JD, ed. *Textbook of hypertension*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994: 1026-30.
3. Fung YC. *Biomechanics in circulation*, 2nd ed. New York: Springer, 1997.
4. Milnor WR. *Hemodynamics*, 2nd ed. Baltimore: Williams & Williams, 1989.
5. Nichols WW, O'Rourke MF. *McDonald's blood flow in arteries: theoretical experimental and clinical principles*, 4th ed. London: Edward Arnold, 1998.
6. Parker KH, Jones CJ. Forward and backward running waves in the arteries: analysis using the method of characteristics. *J Biomech Eng* 1990; 112: 322-6.
7. Davidson RC, Suhail S. Hemodynamic profiles in essential and secondary hypertension, in *Hypertension Primer* 2003, 3rd ed, from the Council on High Blood Pressure Research, AHA, Chapter 118, 349-351.
8. Jamil Mayet, Alun Hughes. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart* 2003; 89: 1104-1109.
9. Kelly R, Hayward C, Avolio A, et al. Noninvasive determi-

- nation of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989; 80: 1652-9.
10. *Lund-Johansen P*. Haemodynamics of essential hypertension, In: Swales JD, ed. Textbook of hypertension. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1994: 61-76.
 11. *Manning TS, Shykoff BE, Izzo JL*. Validity and reliability of diastolic pulse contour analysis (Windkessel model) in humans. *Hypertension* 2002; 39: 963-968.
 12. *Ganau A, Devereux RB, Pickering TG, et al*. Relation of left ventricular hemodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension. *Circulation* 1990; 81: 25-36.
 13. *Roman MJ, Ganau A, Saba PS, et al*. Impact of arterial stiffening on left ventricular structure. *Hypertension* 2000; 36: 489-94.
 14. *Mayet J, Ariff, Wasan B, et al*. Improvement in midwall myocardial shortening with regression of left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 2000; 36: 755-9.
 15. *Kannel WB*. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *Eur Heart J* 1992; 13(suppl D): 82-8.
 16. *Mayet J, Shahi M, Poulter NR, et al*. Ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension: in which patients do they occur? *J Hypertens* 1995; 13: 791-6.
 17. *Mayet J, Shahi M, McGrath K, et al*. Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 791-6.
 18. *Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen Se, et al*. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1003.
 19. *Yu CM, Lin H, Yang H, et al*. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002; 105: 1195-201
 20. *Domanski MI, Davis BR, Pfeffer MA, et al*. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse. *Hypertension* 1999; 34: 375-380.
 21. *Domanski MJ, Norman J, Wolz M, et al*. Cardiovascular risk assessment using pulse pressure in the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Hypertension* 2001; 38: 793-797.
 22. *Izzo JL, Manning TS, Shykoff BE*. Office blood pressures, arterial compliance characteristics, and estimates cardiac load. *Hypertension*. 2001; 38: 1467-1470.
 23. *Laurent S, Boutourie P, Asmar R, et al*. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-1241.
 24. *Mitchell GF, Izzo JL, Lacourcière Y, et al*. Omapatrilat reduces pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension: results of the conduit hemodynamics and regression of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 1996; 94: 2923-2929.
 25. *O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, et al*. Clinical applications of arterial stiffness: definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002; 15: 426-444.
 26. *Rietzschel ER, Boeykens E, De Buyzere ML, et al*. A comparison between systolic and diastolic pulse contour analysis in the evaluation of arterial stiffness. *Hypertension* 2001; 37: e15-e22.
 27. *Λευκός Ν, Φραγκάκης Ν*. Αγγειακή επαναδιαμόρφωση στην αρτηριακή υπέρταση. *Αρτηριακή Υπέρταση* 2003; 12 1-3, 33-40.
 28. *Mulvany MJ*. Small artery remodeling and significance in the development of hypertension. *News Physiol Sci* 2002; 17: 105-9.
 29. *Park JB, Schiffrin EL*. Small artery remodeling is the most prevalent (erliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 921-30.
 30. *Mitchell GF, Izzo JL*. Evaluation of arterial stiffness, in *Hypertension Primer* 2003, 3rd ed, from the Council on High Blood Pressure Research, AHA, Chapter 119, 351-355.