

NÁHLA SRDCOVÁ SMRŤ U CHORÝCH S ARTÉRIOVOU HYPERTENZIOU, HYPERTROFIOU LAVEJ KOMORY A PRI LIEČBE ANTIHYPERTENZÍVAMI

LIETAVA J., DÚBRAVA M.

SUDDEN CARDIAC DEATH IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY TREATED BY ANTIHYPERTENSIVE DRUGS

The hypertrophy of the left ventricle in patients with arterial hypertension is an independent risk factor which increases c 9 times the probability of sudden cardiac death. Despite the fact that the incidence of sudden cardiac death in patients with arterial hypertension is low, regarding the high occurrence of hypertension it represents a significant medical problem.

The therapy of arterial hypertension is able to decrease the general and cardiovascular mortalities with significant inter-species characteristics of individual antihypertensive drugs, as well as to promote the regression of hypertrophy of the left ventricle. The therapy per se can however increase the risk of cardiovascular complications: until now the complication of the therapy by diuretics rich in potassium and beta-blockers are best distinguished. Calcium antagonists are effective antihypertensive drugs but they do not decrease the total mortality. ACE inhibitors have a marked antihypertensive effect and few adverse effects, but until now there is not a sufficient number of large prospective studies which would definitely confirm the preliminary promising findings.

Despite the presented problems the cured patients with arterial hypertension have a substantially better prognosis than patients that are not being cured. (*Tab. 2, Ref. 55.*)
Key words: sudden cardiac death, arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, therapy, antihypertensive drugs.

Bratisl Lek Listy 1997; 98: 390–395

Problematike náhlej srdcovej smrti (NSS) u chorých s artériovou hypertenziou (AHT), hypertrofiou ľavej komory (HLK) a pri liečbe antihypertenzívami sa v poslednom čase venuje stále inten-

Hypertrofia ľavej komory u pacientov s artériovou hypertenziou je nezávislý rizikový faktor, ktorý zvyšuje približne 9-násobne pravdepodobnosť náhlej srdcovej smrti. Hoci má náhla srdcová smrť u pacientov s artériovou hypertenziou len nízku incidenciu, vzhľadom na vysoký výskyt hypertenzie predstavuje závažný medicínsky problém.

Liečba artériovej hypertenzie je schopná znížiť celkovú i kardiovaskulárnu mortalitu s významnými medzidruhovými charakteristikami jednotlivých antihypertenzív, ako aj navodiť regresiu hypertrofie ľavej komory. Vlastná liečba však môže zvyšovať riziko kardiovaskulárnych komplikácií: zatiaľ sú najlepšie rozpoznané komplikácie liečby kálium-nešetriacimi diuretikami a betablokátormi. Kalciové antagonisty sú účinné antihypertenzíva, ale neznižujú celkovú mortalitu. ACE-inhibítory majú výrazný antihypertenzný efekt a málo vedľajších účinkov, ale zatiaľ nie sú k dispozícii výsledky veľkých prospektívnych štúdií, ktoré by definitívne potvrdili predbežné slubné nálezy.

Aj napriek uvedeným problémom však liečení pacienti s artériovou hypertenziou majú podstatne lepšiu prognózu ako pacienti neliečení. (*Tab. 2, lit. 55.*)

Kľúčové slová: náhla srdcová smrť, artériová hypertenzia, hypertrofia ľavej komory, liečba, antihypertenzíva.

Bratisl. lek. Listy, 98, 1997, č. 7/8, s. 390–395

II. interná klinika Fakultnej nemocnice a Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave a Geriatrická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave

The IInd Internal Clinic, Faculty Hospital, Medical School, Comenius University, Bratislava, and Clinic of Geriatrics, Medical School, Comenius University, Bratislava

Address for correspondence: J. Lietava, MD, II. interná klinika FN, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovakia.
 Phone: +421.7.3590 780, Fax: +421.7.321 080

zívnejšia pozornosť. V česko-slovenskej literatúre je prezentovaný komplexnejší klinický pohľad zachytávajúci aj informácie získané novšími neinvazívnymi vyšetřovacími metódami už roku 1988 (Widimský a Cífková, 1988). Odvtedy sme svedkami explozivného nárastu počtu relevantných publikácií. Cieľom predkladanej práce je podať stručný prehľad aktuálnych poznatkov z literatúry.

Artériová hypertenzia, hypertrofia ľavej komory a riziko náhlej srdcovej smrti

AHT je jedným z nezávislých faktorov zvyšujúcich riziko NSS. Metaanalýza 30 000 pacientov s AHT dokazuje, že ak systolický

krvný tlak (TK) presahuje 155 mmHg, relatívne riziko NSS stúpa 2,3-násobne a pri prekročení hladiny 170 mmHg dosahuje až 3,2-násobný nárast (Le Heuzey, 1988). AHT sa na príčinách NSS zúčastňuje približne len 25 %, no vzhľadom na vysokú prevalenciu AHT v celej populácii sa AHT stáva veľmi významným prognostickým faktorom NSS (Vester a spol., 1992).

Aj HLK u pacientov s AHT je nezávislý rizikový faktor zvýšenej kardiovaskulárnej mortality a NSS. V porovnaní so zdravou populáciou ide asi o 9-násobné zvýšenie (Kannel a spol., 1985). Zvýšené riziko je podmienené jednak celkovou hmotou ľavej komory, ako aj vlastnou hrúbkou jednotlivých stien ľavej komory, pričom tieto parametre priamoúmerne korelujú s kardiovaskulárnou mortalitou (Kannel, 1969, 1996). Asociácia AHT a HLK pôsobí kumulatívne pri zvyšovaní rizika.

Elektrokardiografický, t.j. menej senzitivný dôkaz HLK znamená 33 % päťročnú mortalitu u mužov a 31 % u žien (Kannel 1991; Levy a spol., 1994). Echokardiografické, t.j. viac senzitivne vyšetrenie nielenže zvyšuje pozitívnu výpovednú hodnotu HLK voči riziku NSS (Koren a spol., 1991), ale umožňuje určiť aj geometriu ľavej komory. Tá má pre prognózu pacienta dôležitý význam — koncentrická HLK má horšiu prognózu ako izolovaná hypertrofia niektorej steny (Koren a spol., 1991).

Prevalencia HLK je 7—45 % v závislosti od sledovanej populácie. Popri AHT sa na etiopatogéze HLK zúčastňujú aj ďalšie faktory: vek, rasa, hmotnosť, pridružené ochorenie srdca a hormonálne, metabolické, hemodynamické a genetické mechanizmy (Gregor a spol., 1996). Mortalita závisí od prítomnosti týchto aj ďalších rizikových faktorov a jej ovplyvnenie je podmienené moduláciou týchto faktorov.

Metodologické problémy stanovovania rizika NSS pri AHT a HLK

Určenie prognózy pacientov s hypertenznou chorobou a ich stratifikovanie sa zvyčajne zakladá na výsledkoch epidemiologických štúdií. V zahraničí tento systém široko využívajú najmä poisťovacie spoločnosti, ktoré existenčne závisia od presného odhadu prognózy. Samy štatistické metódy však doteraz neposkytujú dostatočnú záruku stratifikovania pacientov. Príčiny sú viaceré.

Jednotlivé rizikové faktory nemajú normálnu distribúciu, klinické charakteristiky sa udávajú ako kategorické dáta a hraničné hodnoty medzi rôznymi kategóriami môžu ovplyvniť výsledky. Binomiálne dáta, hlavne ak sa týkajú klinických parametrov (prítomnosť/neprítomnosť diabetes mellitus a pod.), môžu komplikovať porovnávanie s intervalovými alebo numerickými dátami. Tieto problémy, ktoré sťažujú použitie mnohopočetnej korelačnej analýzy, možno obísť použitím novších postupov — napríklad multifaktorovej analýzy (Đuriš a spol., 1996) alebo mnohopočetnej viacrozmernej klustrovej analýzy (Gaško a spol., 1996).

Ďalšími metodologickými problémami sú interpopulačné rozdiely a trvanie štúdie. Reprezentatívny súbor a dostatočne dlhý čas sledovania vyžadujú rozsiahle multicentrické štúdie, ktorých praktické výsledky sú dostupné až po rokoch. Možné riešenie je napríklad porovnaním rizika po liečebnom ovplyvnení rizikových faktorov s celkovým kardiovaskulárnym rizikom zisteným zo známych epidemiologických štúdií. Jennings a spol. (1995) napríklad porovnali celkové skóre rizika, ktoré vypočítali z logistického regresného koeficientu platného pre MRFIT štúdiu s celkovým skóre

pred liečbou a po liečbe felodipínom alebo diuretikom u dovtedy neliečených pacientov s primárnou artériovou hypertenziou. Napriek tomu, že ich súbor pozostával len z 25 pacientov, dokázali výraznejší pokles rizika kardiovaskulárnej mortality po 6 mesiacoch liečby felodipínom.

Patogenéza NSS pri AHT a HLK

V podstate existujú dva hlavné mechanizmy náhlej smrti u pacientov s hypertenznou chorobou — elektrická instabilita myokardu a fatálna porucha perfúzie. Zmena kontraktility myokardu a zhoršenie diastolickej funkcie sú ďalšími závažnými hemodynamickými mechanizmami, ktoré určujú kardiovaskulárnu mortalitu (Schmieder a spol., 1996), zatiaľ však chýbajú rozsiahlejšie prospektívne štúdie, ktoré by porovnávali význam týchto mechanizmov.

Arytmogénne mechanizmy NSS pri AHT a HLK

Ako príčina zvýšeného rizika vzniku arytmií u pacientov s HLK pripadá do úvahy viacero mechanizmov — znížená koronárna rezerva, tichá srdcová ischémia, subendokardiálna hypoperfúzia, diastolická dysfunkcia, abnormálny tonus sympatikového systému, elektrolytové poruchy, abnormálne elektrofyziologické vlastnosti hypertrofovaných myocytov, ktoré súvisia s fibrotickými zmenami, resp. so zvýšeným obsahom kolagénu v srdci pri AHT. Asociácia TK a komplexných komorových arytmií sa preukázala aj u pacientov so sekundárnou hypertenziou (De-Lima a spol., 1995).

Hypertrofovaná LK je substrátom pre elektrickú a histomorfologickú anizotropiu myokardu, a teda i zvýšený výskyt arytmií. Medzi hmotou ľavej komory a počtom, resp. typom ektopickej aktivity však nie je jednoduchá lineárna závislosť.

Väčšina publikovaných prác (Messerli a spol., 1984; Almendral a spol., 1995; Bayes-Genis a spol., 1995), ale nie všetky (James a spol., 1989), konštatuje zvýšený výskyt komorových arytmií u pacientov s HLK. Spojenie medzi komplexnými komorovými arytmiami a HLK sa zistilo aj pri elektrokardiograficky, aj pri echokardiograficky určenej HLK. V spektre detegovaných arytmií sa nachádzajú všetky triedy komorových extrasystol podľa Lownovej klasifikácie, vrátane nepretrvávajúcich komorových tachykardií. Aj indukovateľnosť závažných komorových arytmií pri programovanej stimulácii komôr je signifikantne vyššia u tých pacientov s AHT, ktorí majú väčšiu hmotu ľavej komory (Vester a spol., 1992). Bikkina a spol. (1993) zistili, že aj asymptomatické komorové arytmie signifikantne zvyšujú riziko celkovej mortality (risk ratio 1,8), ale nie riziko infarktu myokardu. Toto konštatovanie však bude treba ešte ďalej overiť (Almendral a spol., 1995).

U pacientov s AHT niektorí autori opisujú vyšší výskyt myokardiálneho arytmogénneho substrátu detegovaný vyšetrením neskorých komorových potenciálov (Lietava a spol., 1991; Vardas a spol., 1994). Podobne vyšetrenie variability frekvencie akcie srdca u pacientov s AHT, resp. s HLK poukazuje na zvýšený výskyt takého stavu autonómneho nervstva, ktorý ako modulujúci faktor vzniku závažných komorových arytmií spoluvytvára arytmogénne riziko týchto pacientov (Chakko a spol., 1993; Kohara a spol., 1995; Mandawat a spol., 1995; Perkiomäki a spol., 1996).

K modulujúcim faktorom vzniku závažných arytmií sa radia aj iónové dysbalancie (hlavne deplécia draslíka a magnézia), ktoré sa u hypertonikov liečených diuretikami vyskytujú častejšie (pozri časť Antihypertenzívna liečba ...).

Tab. 1. Korelácia medzi proarytmogénnymi faktormi a ektoptickou aktivitou. Riziko vzniku arytmií je počítané pomocou mnohopočetnej logistickej regresnej analýzy (podľa Schillaciho a spol., 1996).

Tab. 1. Correlation between proarrhythmic factors and ectopic activity. Risk of development of arrhythmias is calculated by multiple logistic regression analysis (according to Schillaci et al., 1996).

	Korelačný koeficient	Mnohopočetná logistická regresná analýza (v zátvorke 95 % CI)
	Correlation coefficient (95 % confidence interval)	Multiple logistic regression analysis
Vek Age	0,25	10,4 (2,4-44,8)
Masa ľavej komory Left ventricle mass	0,24	4,2 (1,5-11,6)
Pulzný tlak Pulse pressure	0,18	
% redukcie STK deň/noc <10 %	-0,29	2,9 (1,2-7,0)
% of „blunted“ STK day/night <10%		
% DTK	-0,25	
% DTK		

Legenda: STK = systolický krvný tlak, DTK = diastolický krvný tlak, CI = interval spoľahlivosti

Abbreviations: STK = systolic blood pressure, DTK = diastolic blood pressure, CI - confidence interval

Tab. 2. Niektoré mechanizmy vedúce k ischémii myokardu u pacientov s arteriálnou hypertenziou (podľa Kaplana, 1990 a 1992).

1. Akcelerácia aterosklerotického zúženia veľkých koronárnych tepien
2. Abnormálne vysoká rezistencia koronárnej mikrovaskulatury
3. Znížená koronárna rezerva - k limitujúcim mechanizmom patria:
 - hypertrofia myofibríl, prevyšujúca kapacitu cievneho riečiska,
 - zhrubnuté koronárne artérie so zníženou dilatáčnou schopnosťou,
 - vyšší vnútrokomorový tlak, zhoršujúci prietok cez koronárne riečisko
4. Zvýšená myokardiálna spotreba kyslíka

Tab. 2. Several mechanisms leading to myocardial ischaemia in patients with arterial hypertension (according to Kaplan, 1990, 1992).

1. Acceleration of atherosclerotic narrowing of great coronary vessels
2. Abnormal increased resistance of coronary microvessels
3. Decreased coronary reserve - limiting factors include:
 - myofibrillar hypertrophy, exceeding the microvascular capacity
 - increased thickness of coronary arteries, with decreased dilation
 - high intraventricular pressure, decreasing coronary flow
4. Increased myocardial oxygen consumption

Ak uvedené poznatky zhrnieme, môžeme konštatovať, že u pacientov s AHT, resp. HLK existuje zvýšené komplexné riziko vzniku

ku závažných komorových arytmií dané kumuláciou zvýšeného výskytu arytmogénneho substrátu, spúšťacích momentov (komorová extrasystola) a modulujúceho faktora (stav autonómneho nervstva, iónová dysbalancia).

Nejasný zostáva vzťah veku a rizika vzniku arytmií. Napriek známemu vzostupu výskytu komorových i supraventrikulárnych arytmií s vekom nie je toto riziko priamočiare. Podľa niektorých štúdií HLK predstavuje významnejší arytmogénny faktor ako sám vek (Ferrara a spol., 1995). Pritom u starších zdanlivo zdravých ľudí so zväčšenou ľavou komorou bez AHT sa nezistil zvýšený počet komorových arytmií. Manyari a spol. (1990) sa domnievajú, že zvýšenú hmotu LK starších ľudí môžu spôsobiť extracelulárne depozity amyloidu a nie hypertrofia myofibríl. Do etiológie vstupujú aj humorálne a metabolické mechanizmy, pričom znížené hladiny draslíka, prípadne jeho nerovnomerná distribúcia, predstavujú spolu s HLK hlavné rizikové faktory pre arytmogénu.

Riziko je podmienené aj časovým faktorom a cirkadiánnymi rytmiami. U neliečených pacientov s AHT riziko arytmií stúpa paralelne s trvaním AHT, hmotou LK a "blunted" poklesom krvného tlaku v noci počas 24-hodinového monitorovania TK (Schillaci a spol., 1996). „Non-dipping“ chronogram predstavuje nezávislý rizikový faktor pre vznik arytmií. Korelačné koeficienty sú síce nízke, ale pravdepodobnosť výskytu arytmií dosahuje vysoké hodnoty (tab. 1). Aj u pacientov s AHT sa zistil zvýšený výskyt komorovej extrasystólie v dopoludňajších hodinách, čo v zásade časovo koreluje so vzostupom NSS (Siegel a spol., 1992).

Ischemické mechanizmy NSS pri AHT a HLK

Ischémia a arytmie sú tesne prepojené. Megnien a spol. (1996) ultrarýchlou komputrovou tomografiou priamo na koronárnych artériách ukázali, že množstvo kalciových usadenín koreluje s trvaním AHT (neprekvapuje, že podstatne menej s výškou TK). Priori a Corr (1991) poukázali na skutočnosť, že fokálne arytmie vznikajú pravdepodobnejšie na rozhraní ischemických a normálnych oblastí myokardu, kde je pri indukovanej ischémii nižšia extracelulárna akumulácia K^+ . V týchto hraničných oblastiach sa pri betaadrenergickej stimulácii zvýšene tvoria následné potenciály ako jeden z mechanizmov arytmogénu. U pacientov s hypertenznou chorobou dochádza práve k zvýšenej anizotropii celulárnej mikroštruktúry, ako aj k fibróznej prestavbe myokardu (Williams a Hollenberg, 1991). Uvedené mechanizmy spôsobujú, že hypertonicita sú náchyľnejší na ischémiu myokardu a/alebo arytmie.

Hypertrofovaný myokard je predisponovaný na ischémiu aj v neprítomnosti koronárnej makroangiopatie. Na častejšej ischémii sa zúčastňujú znížená koronárna rezerva, poruchy prekrvenia v subendokardiálnej oblasti, „squeezing“ fenomén, zhrubnutie myofibríl v pomere ku kapiláram, najmä cestou zvýšenej koncentrácie ťažkých refazcov betamyozínu, zvýšenie fibrotizácie myokardu, akcelerácie aterosklerotického procesu atď. (Kaplan, 1990, 1992; Scheller a spol., 1994; Nitenberg a Antony, 1996) (tab. 2).

Štruktúrne aterosklerotické zmeny, ktoré sa prejavujú ako ischemická choroba srdca (ICHS), nie sú jedinými faktormi ischemizácie myokardu hypertenzného pacienta, resp. nie sú jedinými faktormi vedúcimi k zvýšenej anatomickej a elektrofyzickej heterogenite myokardu. Patria k nim viaceré zmeny na hemodynamickej, celulárnej alebo reologickej úrovni. Z nich aspoň stručne uvedieme (Kaplan, 1990, 1992):

1. pulzatilný tok krvi vedúci k fragmentácii elastického tkani-va ciev a zvyšujúci ukladanie lipidov do ciev;

2. poškodenie endotelu s následnými funkčnými i štruktúrnymi zmenami (EDRF, kyslíkové radikály, rastové faktory, trombocytové pôsobky atď.) vedúce k hyperplázii a fibrotizácii vaskulárneho riečiska i myofibril;

3. proliferácia hladkej svaloviny ciev následkom zvýšenej replikácie svalových buniek ako odpoveď na zvýšenú záťaž steny cievy;

4. poruchy transportu iónov, najmä Na, K, a Ca na bunkových membránach, ktoré spolu s ďalšími hormonálnymi poruchami (katecholamíny, systém ANG-R atď.) zvyšujú elektrickú heterotropiu myokardu a vytvárajú podklad pre komorové arytmie;

5. hyalínové depozity v intíme a médiu ciev vedúce k zúženiu lúmenu, aterosklerotické pláty umožňujúce vznik a uchytávanie trombov, resp. proliferatívne zmeny hladkej svaloviny.

Rezistencia koronárneho riečiska sa zvyšuje súbežne so zvyšovaním TK. Celý proces je zrýchlený vývojom vaskulárnej a myokardiálnej hypertrofie.

V porovnaní s HLK sú zhrubnutie cievnej steny, redukcia priemeru lúmenu ciev a najmä nepriaznivý pomer medzi lúmenom a stenou ťažšie ovplyvniteľné liečbou a predstavujú stály potenciálny modulátor ischémie u hypertonikov (Wicker a spol., 1991).

Napriek uvedeným patofyziologickým mechanizmom epidemiologické štúdie nesvedčia o výraznejšom podiele infarktu myokardu na NSS u pacientov s HLK. Pri autopsiách obetí NSS sa nezistila významnejšia korelácia medzi hmotnosťou srdca a rozsahom koronárnych lézií (Reichenbach a spol., 1977). Doterajšie poznatky favorizujú u pacientov s HLK arytmogénnu genézu NSS, pričom ischémia, resp. ICHS sa na nej zúčastňuje skôr ako rizikový faktor (McInnes 1995).

Antihypertenzívna liečba a kardiovaskulárne riziko

Antihypertenzívna liečba môže zhoršiť riziko kardiovaskulárnej mortality, ako aj NSS dvoma spôsobmi — zlyhaním liečby alebo vedľajšími účinkami liečby.

Hlavným cieľom liečby AHT nie je izolované zníženie krvného tlaku, ale redukcia celkovej mortality, predĺženie aktívneho života a udržanie/zlepšenie kvality života. Súčasná antihypertenzná liečba úplne nespĺňa dané kritériá: znižuje síce krvný tlak a mortalitu na náhle cievne mozgové príhody (MacMahon a Rogers, 1994) a menej na ICHS, ale jej účinok na celkovú mortalitu nie je úplne preukazný a vedľajšie účinky liekov často znižujú kvalitu života. Viac rokov je známe, že prínos dosiahnutý znížením TK pri liečbe diuretikami, betablokátormi alebo blokátormi kalciového kanála môže byť negatívne „znehodnotený“ napr. metabolickými účinkami liečby — najmä vzostupom sérových lipidov alebo inak (Ames, 1983; Grimm, 1986; Psaty a spol., 1995). Je však pravdepodobné, že tieto zistenia sa nepreukážu pri novších substancích, resp. nižších dávkach liekov z týchto skupín, ktorých nežiada účinky by mali byť výrazne menšie.

Nateraz je pravdepodobné, že z hľadiska rizika vzniku infarktu myokardu je v liečbe AHT lepšie voliť diuretiká a betablokátory ako preparáty zo skupiny krátkoúčinkujúcich blokátorov kalciového kanála (Psaty a spol., 1995). Navyše pri diuretikách a betablokátorech sa akceptujú doterajšie zistenia o schopnosti redukovať mortalitu na AHT a jej komplikácie (Frohlich, 1995), no sú

známe i limitácie liečby. Neprekvapuje, že v skupine diuretik existuje vnútorná diferenciácia — opakovane sa preukazuje vyššie riziko NSS pri používaní kálium-nešetriacich diuretik ako pri kálium-šetriacich (Siscovick a spol., 1994; Hoes a spol., 1995). Negatívny efekt kálium-nešetriacich diuretik sa pritom prejavuje najmä v prvom roku liečby. Z posledného obdobia pôsobia netradične zistenia, že nepriaznivý vplyv kálium-nešetriacich diuretik sa znižuje po 65. roku života (Siscovick a spol., 1994; Hoes a spol., 1995). Významné je, že všeobecne opísovaný priaznivý efekt betablokátorov z hľadiska znižovania rizika NSS sa zachováva aj pri ich pridaní ku kálium-nešetriacim diuretikám. Je to ďalší argument pre návrat ku kombinácii diuretika a betablokátora často použíwanej v minulosti, od ktorej sa neskôr, najmä z obavy pred dyslipoproteínmiou, začalo upúšťať (Dzúrik a spol., 1996). Objavujú sa však už aj štúdie, ktoré ukazujú, že aj betablokátory môžu zvyšovať riziko NSS (Hoes a spol., 1995), najmä u pacientov vo veku nad 75 rokov.

Vo všeobecnosti možno konštatovať, že dlhodobá antihypertenzívna liečba vedie k potlačeniu výskytu arytmií. Tento fenomén sa pozoroval pri liečbe ACE-inhibítormi, betablokátormi a v menšej miere pri liečbe kalciovými antagonistami. To vedie k predstave, že ide o systémový účinok liečby a nie špecifický efekt niektorej liekovej skupiny (Galderisi a spol., 1990; Messerli a Grodzicki, 1992; Sytkowski a spol., 1996). Ako ukazuje napríklad Papademetriou a spol. (1994), možno že efekt niektorých liekových skupín pri potláčaní počtu komorových extrasystol u pacientov s AHT a HLK bude výraznejší ako u iných. V tejto štúdii sa ukázal diltiazem a metoprolol účinnejší ako enalapril alebo hydrochlorotiazid. Na druhej strane musíme počítať s tým, že aj antihypertenzívna liečba môže mať proarytmický efekt. Mayet a spol. (1995) zistili u neliečených pacientov nižší výskyt ektopickej aktivity ako u liečených, bez ohľadu na skupinu antihypertenzív.

Teoreticky by mohli byť najefektívnejšími liekmi ACE-inhibítory, ktoré majú málo vedľajších účinkov a zväčša ani neohrozujú život. U normotenzných pacientov s infarktom myokardu sa už zlepšená prognóza preukázala, ale zatiaľ chýbajú veľké prospektívne štúdie u pacientov s artériovou hypertenziou (Frohlich, 1995).

Diskutuje sa o otázke významu terapeuticky navodenej regresie hrúbky hypertrofovej steny ľavej komory (LK). Vychádza sa z predpokladu, že ak je HLK rizikovým faktorom NSS, zníženie stupňa hypertrofie LK zníži aj riziko NSS. Podľa pravidla východiskových hodnôt účinok liečby je najvýraznejší u pacientov s najväčšou hmotou ľavej komory. Metaanalýza 39 kontrolovaných klinických štúdií (Schmieder a spol., 1996) poukázala na rozdiely v účinnosti jednotlivých liekových skupín. Po liečbe ACE-inhibítormi možno očakávať asi 13 % zmenšenie hmoty ľavej komory, po liečbe kalciovými antagonistami 9 %, po diuretikách 7 % a po betablokátorech 6 %. Štatisticky významné sú z hľadiska regresie rozdiely medzi ACE-inhibítormi na jednej strane a diuretikami a betablokátormi na druhej strane. Jedným zo zistení sponchybných význam regresie HLK vo vzťahu k redukcii NSS je napríklad disproporcía medzi zmenou hrúbky stien LK a zmenou hemodynamiky — pokles kontraktility LK pri zvýšených nárokoch môže viesť k zlyhávaniu ľavej komory (Šimko, 1994).

Nejasnou zostáva aj otázka nočnej mortality pacientov, najmä pri intenzívnej liečbe. Väčšina pacientov s AHT má výrazný až prekvapujúci nočný pokles TK v rámci cirkadiálnych zmien. Te-

oreticky by mali byť ohrození najmä pacienti s hypertrofiou ľavej komory, ktorí majú a priori zníženú koronárnu rezervu. Hoci je tento predpoklad logický, chýbajú zodpovedajúce štúdie.

Záver

Hypertrofia ľavej komory je nezávislý prognostický faktor významne zhoršujúci prognózu pacientov s AHT. Doterajšie anti-hypertenzívna liečby nespĺnila všetky očakávané ciele — t.j. zníženie celkovej mortality.

Ostáva skutočnosťou, že napriek tomu, že sa počas posledných 20 rokov zdvojnásobil počet liečených pacientov s AHT a rozšírili sa možnosti ich liečenia, stále majú vyššiu mortalitu ako pacienti s normálnymi hodnotami TK (Ruilope, 1995). Napriek tomu zostáva rovnakou skutočnosťou, že liečení pacienti s arteriálnou hypertenziou majú podstatne lepšiu prognózu ako pacienti neliečení.

Literatúra

Almendral J., Villacastin J.P., Arenal A., Tercedor L., Merino J.L., Delcan J.L.: Evidence favoring the hypothesis that ventricular arrhythmias have prognostic significance in left ventricular hypertrophy secondary to systemic hypertension. *Amer. J. Cardiol.*, 76, 1995, 13, s. 60D—63D.

Ames R.P.: Negative effect of diuretic drugs on metabolic risk factors for coronary artery disease: possible alternative therapies. *Amer. J. Cardiol.*, 51, 1983, s. 632—638.

Bikkina M., Larson M.G., Levy D.: Asymptomatic ventricular arrhythmias and mortality risk in subjects with left ventricular hypertrophy. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 22, 1993, s. 1111—1116.

Bayes-Genis A., Guindo J., Vinolas X., Tomas L., Elosua R., Duran I., Bayes-de-Luna A.: Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in systemic hypertension and their influences on prognosis. *Amer. J. Cardiol.*, 76, 1995, 13, s. 54D—59D.

De-Lima J.J., Lopes H.F., Grupi C.J., Abensur H., Giorgi M. C., Krieger E.M., Pileggi F.: Blood pressure influences the occurrence of complex ventricular arrhythmias in hemodialysis patients. *Hypertension*, 26, 1995, s. 1200—1203.

Dzúrik R., Spustová V., Ághová J.: Diuretiká v liečbe hypertenzie. *Vnitř. Lék.*, 42, 1996, s. 106—109.

Đuriš T., Fabián J., Karvaj M., Klobučníková Z., Pavloviš M., Urgeová L.: Stratifikovanie chorých s akútnym infarktom myokardu. *Bratisl. lek. Listy*, 97, 1996, s. 449—456.

Ferrara N., Furgi G., Longobardi G., Nicolino A., Acanfora D., Leosco D., Rengo F.: Relation between age, left ventricular mass and ventricular arrhythmias in patients with hypertension. *J. Hum. Hypertens.*, 9, 1995, s. 581—587.

Frohlich E.D.: Continuing advances in hypertension: The Joint National Committee's fifth report. *Amer. J. Med. Sci.*, 310, 1995, Suppl. 1, s. S48—S52.

Galderisi M., Celentano A., Tammara P., Garofalo M., Muredu G.F., de Divitis O.: Hypertension and arrhythmias: effect of slow-release nifedipine vs. chlorthalidone. *Int. J. Clin. Pharm. Ther. Toxicol.*, 28, 1990, s. 410—415.

Gaško R., Bitto K., Česal M.: Interpretácia laboratórnych testov pomocou multivariantej analýzy. Počítačový program BioAnalyst. Bratislava, Elfa s.r.o. 1996, 99 s.

Gregor P., Špaček R., Widimský P.: Hypertrofiie myokardu — príčiny, diagnostika a liečba u rôznych stavů. *Neinvas. Cardiol.*, 5, 1996, s. 81—87.

Grimm Jr. R.H.: The drug treatment of mild hypertension in the multiple risk factor intervention trial: a review. *Drugs*, 31, 1986, Suppl. 1, s. 13—21.

Hoes A.W., Grobbee D.E., Lubsen J., Manin't Veld A.J., van der Does E., Hofman A.: Diuretics, beta-blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients. *Ann. Int. Med.*, 123, 1995, s. 481—487.

Chakko S., Mulintapang R.F., Huikuri H.V., Kessler K.M., Materson B.J., Mayerburg R.J.: Alteration in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease. *Amer. Heart J.*, 126, 1993, s. 1364—1372.

Le Heuzey J.-Z., Giuze L.: Cardiac prognosis in hypertensive patients. *Amer. J. Med.*, 84, 1988, Suppl. 1B, s. 65—68.

James M.A., Jones J.V.: Ventricular arrhythmias in untreated newly presenting hypertensive patients compared with matched normal population. *J. Hypertens.*, 7, 1989, s. 409—415.

Jennings G.L., Sudhir K., Laufer E., Korner P., Reid C.: Assessment of effect of two antihypertensive regimens on overall cardiovascular risk. *J. Hum. Hypertens.*, 9, 1995, s. 181—186.

Kannel W.B., Gordon T., Offutt D.: Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence and mortality in the Framingham study. *Ann. Intern. Med.*, 71, 1969, s. 98—105.

Kannel W.B., Schatzkin A.: Sudden death: lessons from subsets in population studies. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 5, 1985, s. 141B—149B.

Kannel W.B.: Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. *J. Hypertens.*, 9, 1991, Suppl. 2, s. S3—S9.

Kannel W.B.: Krvný tlak ako srdcovocievny rizikový faktor. *Prevenčia a liečba. J. Amer. med. Ass. (CS)*, 4, 1996, s. 667—674.

Kaplan N.M.: Clinical hypertension. Williams&Wilkins, 1990, 466 s.

Kaplan N.M.: Systemic hypertension: Mechanisms and diagnosis. S. 817—851. In: Braunwald E. (Ed.): Heart disease. New York, W.B. Saunders 1992, 1874 s.

Kohara K., Hara Nakamura N., Hiwada K.: Left ventricular mass index negatively correlates with heart rate variability in essential hypertension. *Amer. J. Hypertens.*, 8, 1995, s. 183—188.

Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N., Savage D.D., Laragh J.H.: Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann. Intern. Med.*, 114, 1991, s. 345—352.

Levy D., Salomon M., D'Agostino R.B., Belanger A.J., Kannel W.B.: Prognostic implication of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 90, 1994, s. 1786—1793.

Lietava J., Kuka P., Dukát A., Mikeš Z., Balažovjeh I.: Postexercise monitoring of ventricular late potentials in hypertensive patients. *J. Hypertens.*, 9, 1991, Suppl. 6, s. S160—S161.

MacMahon S., Rodgers A.: The effects of antihypertensive treatment on vascular disease: reappraisal of evidence in 1994. *Trends Vasc. Med.*, 4, 1994, s. 265—271.

Mandawat M.K., Wallbridge D.R., Pringle S.D., Riyami A.A., Latif S., Macfarlane P.W., Lorimer A.R., Cobbe S.M.: Heart rate variability in left ventricular hypertrophy. *Brit. Heart J.*, 73, 1995, s. 139—144.

- Manyari D., Patterson C., Johson D., Melendez L., Kostuk W.J., Cape R.D.:** Atrial and ventricular arrhythmias in asymptomatic active elderly subjects: correlation with left size and left ventricular mass. *Amer. Heart J.*, 119, 1990, s. 1069—1076.
- Mayet J., Shahi M., Poulter N.R., Sever P.S., Thom S.A.M., Foale R.A.:** Ventricular arrhythmias in hypertension: in which patients do they occur? *J. Hypert.*, 13, 1995, s. 269—276.
- McInnes G.:** Hypertension and coronary artery disease: cause and effect. *J. Hypertens.*, 13, 1995, Suppl. 2, s. S49—S56.
- Megnien J.L., Simon A., Lemariéy M., Plainfosse M.C., Levenson J.:** Hypertension promotes coronary calcium deposit in asymptomatic men. *Hypertension*, 27, 1996, s. 949—954.
- Messerli F.H., Ventura H.O., Elizardi D.J., Dunn F.G., Fröhlich E.D.:** Hypertension and sudden death: increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Amer. J. Med.*, 77, 1984, s. 18—22.
- Messerli F.H., Grodzicki T.:** Hypertension, left ventricular hypertrophy, ventricular arrhythmias and sudden death. *Europ. Heart J.*, 13, 1992, Suppl. D, s. 66—69.
- Nitenberg A., Antony I.:** Epicardial coronary arteries are not adequately sized in hypertensive patients. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 27, 1996, 1, s. 115—123.
- Perkiömäki J.S., Ikäheimo M.J., Pikkujämsä S.M., Rantala A., Lilja M., Kesäniemi Y.A., Huikuri H.V.:** Dispersion of the Q-T interval and autonomic modulation of heart rate in hypertensive men with and without left ventricular hypertrophy. *Hypertension*, 28, 1996, s. 16—21.
- Psaty B.M., Heckbert S.R., Koepsell T.D., Siscovick D.S., Raghunathan T.E., Weiss N.S., Rosendaal F.R., Lemaitre R.N., Smith N.L., Eahl P.W., Wagner E.H., Furberg C.D.:** The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *J. Amer. med. Ass.*, 274, 1995, č. 8, s. 620—625.
- Papademetriou V., Narayan P., Kokkinos P.:** Effects of diltiazem, metoprolol, enalapril and hydrochlorothiazid on frequency of ventricular premature complexes. *Amer. J. Cardiol.*, 73, 1994, s. 242—246.
- Priori S.G., Corr P.B.:** Variations in arrhythmogenic response to catecholamines in acute myocardial ischemia. *Cardiologia*, 36, 1991, s. 229—235.
- Reichenbach D.D., Moss N.S., Meyer E.:** Pathology of the heart in sudden death. *Amer. J. Cardiol.*, 39, 1977, s. 865—872.
- Ruilope L.M.:** The hidden truth: what control do the clinical trials really tell us about BP control. *J. Hum. Hypertens.*, 9, 1995, Suppl. 2, s. S3—S7.
- Scheller S., Motz W., Strauer B.E.:** Mechanism of angina pectoris in patients with systemic hypertension and normal epicardial coronary arteries by arteriogram. *Amer. J. Cardiol.*, 73, 1994, s. 478—482.
- Schillaci G., Verdecchia P., Borgioni C., Ciucci A., Zampi I., Battistelli M., Gattobigio R., Sacchi N., Porcellati C.:** Association between persistent pressure overload and ventricular arrhythmias in essential hypertension. *Hypertension*, 28, 1996, s. 284—289.
- Siegel D., Black D., Seeley D.G., Hulley S.B.:** Circadian variation in ventricular arrhythmias in hypertensive men. *Amer. J. Cardiol.*, 69, 1992, s. 344—347.
- Siscovick D.S., Raghunathan T.E., Psaty B.M., Koepsell T.D., Wicklund K.G., Lin X., Cobb L., Rautaharju P.M., Copass M. K., Wagner E.H.:** Diuretic therapy for hypertension and risk of primary cardiac arrest. *New Engl. J. Med.*, 330, 1994, s. 1852—1900.
- Schmieder R.E., Martus P., Klingbeil A.:** Zvrat ve vývoji hypertrofie levé komory u esenciální hypertenze. Metaanalýza randomizovaných dvojitě slepých studií. *J. Amer. med. Ass. (CS)*, 4, 1996, s. 707—713.
- Sytkowski P.A., D'Agostino R., Belanger A.J., Kannel W.B.:** Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment, and cardiovascular mortality. The Framingham heart study 1950 to 1990. *Circulation*, 93, 1996, s. 697—703.
- Šimko F.:** Pathophysiological principles of the relation between myocardial hypertrophy of the left ventricle and its regression. *Physiol. Res.*, 43, 1994, s. 259—266.
- Vardas P.E., Simandirakis E.N., Parthenakis F.I., Manios E.G., Eleftherakis N.G., Terzakis D.E.:** Study of late potentials and ventricular arrhythmias in hypertensive patients with normal electrocardiogram. *Pace*, 17, 1994, s. 577—584.
- Vester E.G., Kuhls S., Ochiulet-Vester J., Vogt M., Strauer B.E.:** Electrophysiological and therapeutic implications of cardiac arrhythmias in hypertension. *Europ. Heart J.*, 13, 1992, Suppl. D, s. 70—81.
- Wicker P., Fouad F.M., Tarazi R.C.:** Effects of antihypertensive treatment on left ventricular hypertrophy and coronary blood flow. S. 8.44—8.83. In: Chatterjee K. a spol. (Eds.): *Cardiology*. J.B. Lippincott&Gover Med. Publ. 1991.
- Widimský J., Cífková R.:** Hypertenze a arytmie. *Vnitř. Lék.*, 34, 1988, s. 813—818.
- Williams G.H., Hollenberg N.K.:** Pathophysiology of essential hypertension. S. 8.2—8.16. In: Chatterjee K. a spol. (Eds.): *Cardiology*. J.B. Lippincott&Gover Med. Publ. 1991.

Do redakcie došlo 14.2.1997.