

CENTRÁLNÍ A PERIFERNÍ KREVŇÍ TLAK A JEJICH OVLIVNĚNÍ LÉČBOU

J. Filipovský

Souhrn

Krevní tlak (TK) měřený běžným způsobem na pažní tepně se liší od centrálního TK v aortě, což je dáno rozdílnými vlastnostmi cévní stěny a velikostí odražené tlakové vlny. Centrální TK můžeme odhadnout neinvazivně pomocí analýzy pulzové vlny. Je lepším prediktorem kardiovaskulárních příhod než periferní TK, zvláště u nemocných s renální insuficiencí, s pokročilou koronární aterosklerózou a dalších. Antihypertenzní léky mají rozdílné účinky: betablokátoři ovlivňují centrální TK méně než periferní, zatímco ACE inhibitory a pravděpodobně sartany mají naopak větší vliv. Centrální TK je potenciálním terapeutickým cílem v budoucnosti.

Klíčová slova

centrální krevní tlak – tepenná tuhost – odražená tlaková vlna – analýza pulzové vlny – antihypertenzní léčba

Summary

Central and peripheral blood pressure and their control by treatment. Blood pressure (BP) measured the normal way from the brachial artery differs from central BP in the aorta due to different characteristics of the blood vessel wall and the size of the reflected pressure wave. Central BP can be estimated non-invasively using pulse wave analysis. Central BP is a better predictor of cardiovascular events than peripheral BP, especially in patients with renal insufficiency, advanced coronary atherosclerosis etc. Different antihypertensive drugs have different effects: beta blockers have less influence on central BP than on peripheral BP, while the influence of ACE inhibitors and probably also sartans on central Bp is greater. Central BP is the potential future therapeutic objective.

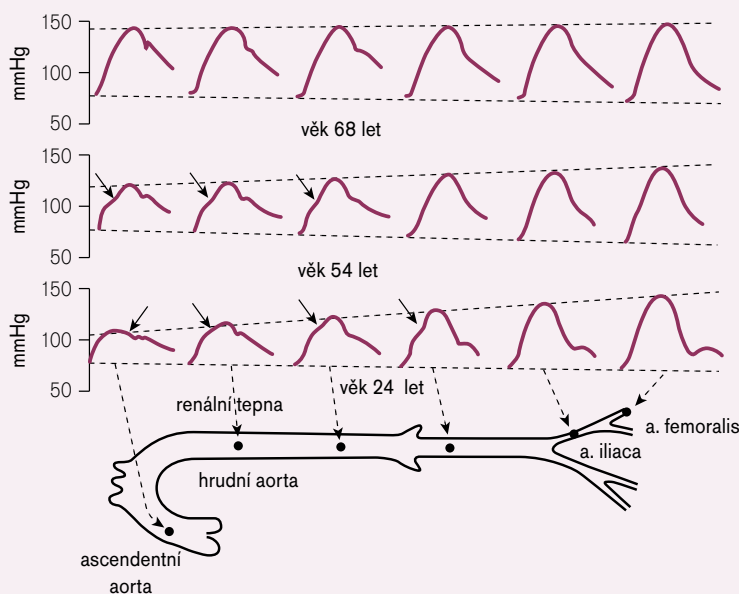
Key words

central blood pressure – vascular rigidity – reflected pressure wave – pulse wave analysis – antihypertensive treatment

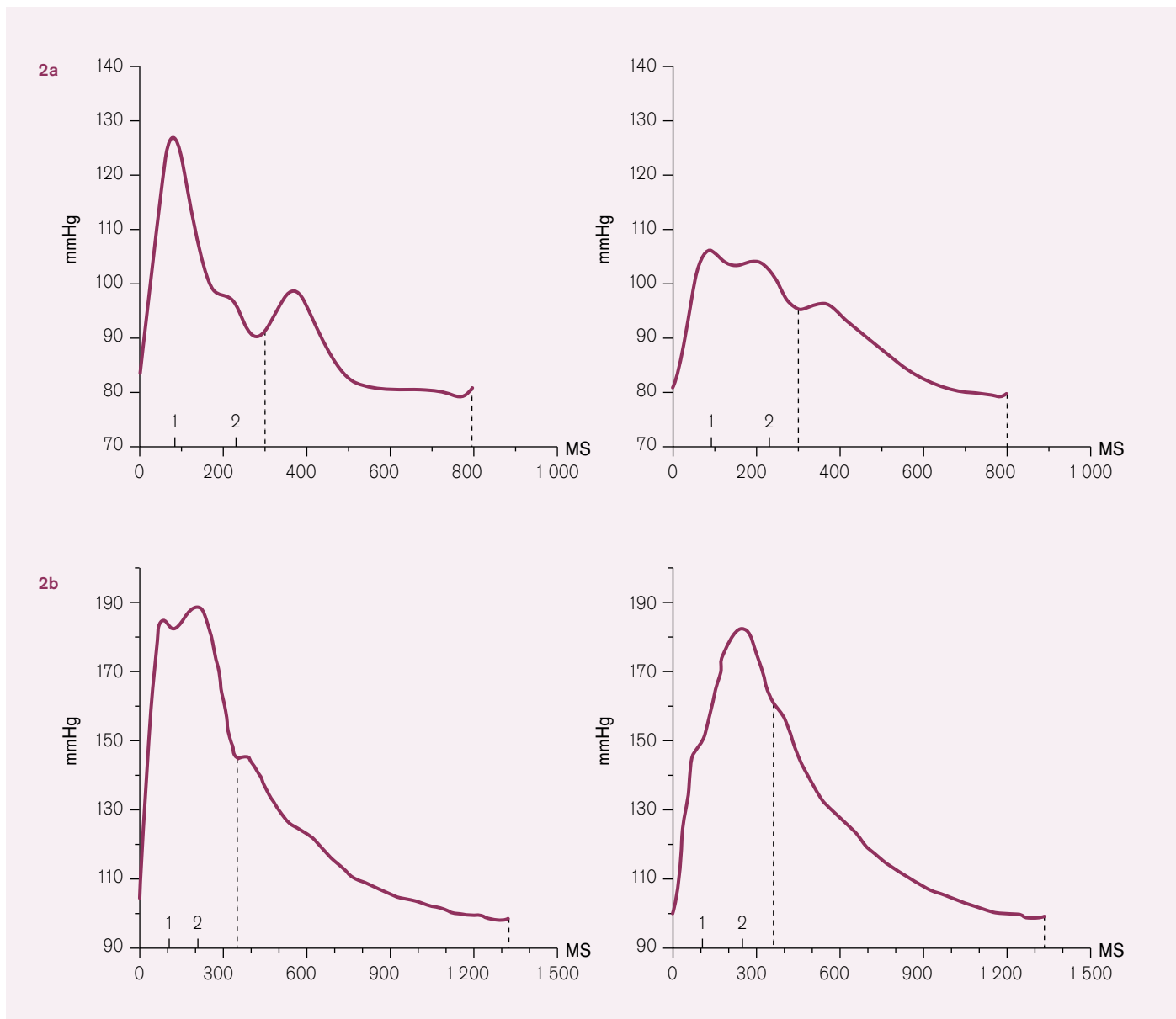
Fyziologický pohled na centrální a periferní krevní tlak

V běžné klinické praxi měříme krevní tlak (TK) na paži, tj. v periferní tepně muskulárního typu. Tento krevní tlak může být rozdílný od TK v centrálním řečišti, jež tvoří tepny elastického typu. Přitom lze předpokládat, že centrální TK je významnější pro vznik kardiovaskulárních příhod, protože srdce je vystaveno právě tlaku v aortě a ten je nejpřesnějším parametrem dotížení levé srdeční komory.

Je známo, že tlaková amplituda (= pulzní tlak) a systolický TK se směrem od centrálního do periferního řečiště zvyšují. Jde o tzv. amplifikaci TK (obr. 1). Tento jev je výrazný u mladých jedinců a s věkem se zmenšuje, nad 65 let má tedy většina osob TK v centrálním a periferním řečišti podobný [1]. Existují však individuální odchylky a míru amplifikace TK nelze přesně předpovědět pouze podle věku. Příčiny toho, proč u mladých jedinců je centrální TK nižší nežli periferní, jsou v zásadě dvě. První z nich je pružnost stěny centrálních tepen. Stěna obsahuje elastin ve větší míře než tuhý kolagen a jen minimum hladké svaloviny. Při vypuzení krve během systoly se stěna aorty roztahuje, uplatňuje se nárazníková funkce a vzestup systolického TK v centrálním řečišti není tak výrazný jako u staršího jedince, kde pružnicková funkce selhává. Druhým důvodem je výskyt odražené tlakové vlny. Primární tlaková vlna vznikající při kontrakci levé komory se na periférii odráží a šíří se tepenným řečištěm zpět k srdci. Místa odrazu jsou všechna větvení tepenného řečiště (dochází tedy k mnohotným odrazům), přičemž za hlavní místa odrazu jsou pokládána větvení drobných tepen na arterioly. Tepové vlny se šíří velmi rychle (rychlost dosahuje v závislosti na cévní rigiditě 5–20 m/s) a odražená vlna interferuje s primární. Odražená pulzová vlna spadá u mladých jedinců do pozdní systoly a v tomto případě nenavštuje systolický TK ani



Obr. 1. Tlakové vlny registrované ve velkých tepnách u různě starých jedinců. U nejmladšího jedince se zvyšuje amplituda tlakové vlny přibližně o 60 % během postupu po tepenném řečišti. U nejstaršího jedince není prakticky žádná amplifikace TK.



Obr. 2. Typický tvar tlakové vlny u mladého (obr. 2a) a staršího jedince (obr. 2b). Grafy nalevo znázorňují tvar vlny v řečišti radiální tepny, napravo v centrálním řečišti (v aortě). U mladého jedince je druhotná vlna nízká (její vrchol je označen na ose X číslem 2) a nezvyšuje pulzní tlak ani v periferním ani v centrálním řečišti. Jedná se o křivky 22letého muže, brachiální TK je 127/79 mmHg, odhadnutý centrální TK 107/80 mmHg, vrchol odražené vlny v centrálním řečišti je o 2 mmHg pod úroveň primární tlakové vlny. U staršího jedince může odražená vlna mírně navyšovat pulzní tlak v periferním řečišti, ale k mohutnému navýšení dochází především v centrálním řečišti. Na obrázku 2b jsou křivky 78leté ženy, brachiální TK je 188/98 mmHg, centrální TK 182/99 mmHg, odražená vlna navyšuje centrální pulzní TK o 32 mmHg. Vlastní pozorování.

v periferním ani v centrálním řečišti (obr. 2a). S věkem se odražená vlna postupně stěhuje do časnější fáze systoly; u starších jedinců se často sumuje s primární tlakovou vlnou, čímž navyšuje systolický TK v centrálním řečišti, zatímco systolický TK v periferním řečišti nebývá navýšen (obr. 2b). Důvody, proč ve stáří je odražená vlna vyšší, jsou komplexní:

a) rychlost šíření tlakové vlny, zvláště po centrálních tepnách, se s věkem zvyšuje, a proto návrat vln je časnější,

b) rychlost šíření po aortě, která je v mladém věku zhruba poloviční oproti rychlosti na velkých tepnách muskulárního typu, se s věkem přibližuje rychlosti na těchto muskulárních tepnách na horních i dolních končetinách, proto je odraz vln v celém těle synchronní,

c) v důsledku morfologických změn periferního řečiště s věkem se hlavní místa odrazu přeusouvají více proximálně.

Vysoká odražená tlaková vlna je hlavním důvodem, proč centrální systolický TK u starších

jedinců je prakticky stejný jako periferní TK, tj. amplifikace TK je u nich nízká nebo nulová.

Metody měření centrálního krevního tlaku

Odhad centrálního TK můžeme provádět na základě tzv. analýzy pulzové vlny. Lze ji provádět neinvazivně při registraci přesného tvaru tlakových vln (např. přístrojem SphygmoCor firmy AtCor Medical Ltd.), přičemž báze tlakové křivky odpovídá diastolickému TK a vrchol systolickému TK. Při analýze pulzové vlny je zob-

Tab. 1. Práce studující prognostický význam centrálního krevního tlaku a odrazu tlakových vln.

| První autor, rok publikace | Sledovaná skupina, počet jedinců | Průměrný věk při vstupu (roky) | Typ studie, délka sledování (roky) | Sledovaný parametr | Výsledek |
|----------------------------|---|--------------------------------|------------------------------------|---|--|
| London 2001 | TLS, n = 180 | 52 | prospektivní, 4,3 | Alx na karotidě, aortální PWV | Oba parametry nezávisle předpovídaly celkovou a kardiovaskulární mortalitu. |
| Safar 2002 | TLS, n = 180 | 52 | prospektivní, 4,3 | PTK na karotidě, amplifikace brachiálního/karotického PTK, aortální PWV | Všechny parametry nezávisle předpovídaly celkovou mortalitu (na rozdíl od brachiálního TK). |
| Waddell 2001 | 114 mužů podstupujících PCI, 57 kontrol | 60 | přířezová | TK na karotidě | Na rozdíl od brachiálního TK, PTK a STK na karotidě byly v asociaci se závažností koronární aterosklerózy. |
| Chirinos 2005 | 297 mužů podstupujících PCI | 64 | prospektivní, 3,2 | Alx měřený invazivně v aortě | Alx nezávisle předpovídal výskyt kardiovaskulárních příhod a byl hraničně významným prediktorem celkové mortality. |
| Weber 2005 | 262 nemocných podstupujících PCI | 66 | prospektivní, 2 | Alx odvozený z měření na radiální tepně, korigovaný na tepovou frekvenci 75/min | Předpovídal nezávisle kombinovaný parametr (smrt, IM, restenózu). |
| Roman 2007 | 2 403 Indiánů; populační studie | 58 | prospektivní, 4,8 | centrální PTK odvozený z měření na radiální tepně | Předpovídal kardiovaskulární příhody silněji než brachiální PTK po komplexní adjustaci. |

TLS – terminální ledvinné selhání; Alx (Augmentation Index) – index odrazu tlakových vln; PWV (Pulse Wave Velocity) – propagace pulzové vlny; PCI (Percutaneous Coronary Intervention) – perkutánní koronární intervence; PTK – pulzní tlak krve; STK – systolický tlak krve; IM – infarkt myokardu

razena odražená vlna (obr. 2) a hlavním parametrem je index odrazu (tzv. augmentation index), který je většinou definován jako poměr pulzních tlaků v místě odražené vlny a v místě primární vlny. Měření má výbornou reprodukovatelnost a index odrazu je velmi stabilním parametrem [2]. Nejsnazší je registrace radiální pulzové vlny, druhou, technicky náročnější možností je registrace vlny na karotidě. Nejvýznamnější je tvar tlakové vlny v aortě, protože charakterizuje tlakovou zátěž pro levou srdeční komoru. Tvar vlny měřený na karotidě je velmi podobný tvaru vlny v aortě, a proto je brán v úvahu jako tvar tlakové vlny v centrálním řečišti. Naproti tomu tvar vlny na radiální tepně je zcela odlišný (jedná se o tepnu muskulárního typu) a při tomto měření se používá matematická transformace k získání tvaru vlny v aortě. Tato metoda byla validizována oproti invazivním měřením tlakové křivky v centrálním řečišti a většina autorů ji považuje za dostatečně přesnou.

Centrální krevní tlak a kardiovaskulární prognóza

Stanovení TK běžným měřením na pažní tepně tedy neodráží dostatečně přesně aortální tlak, zvláště systolický a pulzní, kvůli fenoménu

amplifikace, jehož míru u daného jedince neznáme. Z toho vyplývá, že použití brachiálního TK má omezenou hodnotu, protože pro stanovení rizika kardiovaskulárních příhod odehrávajících se v centrálním řečišti je nejvýznamnější aortální tlak.

V současné době existuje několik prací prokazujících, že centrální TK je spojen s rizikem kardiovaskulárních příhod a přináší přesnější prognostickou informaci oproti hodnotě TK měřeného na brachiální tepně; totéž platí o velikosti odražené tlakové vlny jako hlavní determinantě rozdílu mezi centrálním a periferním systolickým TK [3]. Tyto práce jsou shrnuty v tab. 1.

London et al [4] ukázali jako první, že index odrazu měřený na karotidě předpovídá kardiovaskulární riziko u nemocných s pokročilým ledvinným selháním. Za průměrnou dobu sledování 52 měsíců zemřelo 70 ze 180 sledovaných nemocných, z toho 40 na kardiovaskulární příhodu. Nezávislými prediktory celkové i kardiovaskulární mortality byly věk, index odrazu, aortální propagace pulzové vlny, nízký diastolický TK na začátku sledování a již existující kardiovaskulární onemocnění. Další prognostická data byla získána u nemocných s koronární aterosklerózou podstupujících koronarografické

vyšetření a také v rozsáhlé studii provedené v obecné populaci.

Vliv léčby na centrální krevní tlak

Existuje mnoho léčebných postupů, při nichž dochází ke zlepšení tepenných vlastností a tím ke snížení centrálního TK [5]. Patří sem řada režimových opatření, která jsou prospěšná pro kardiovaskulární systém obecně a která vedou také ke snížení tepenné rigidity (tab. 2). Protože však většina nemocných není ochotna radikálně změnit životní styl, je praktický význam těchto opatření malý. Tab. 3 shrnuje všechny farmakologické látky, po nichž se zlepšily tepenné parametry v různých studiích. Typicky se tak děje po antihypertenzivech; zde je však

Tab. 2. Režimová opatření spojená se zlepšením tepenných vlastností.

- tělesné cvičení
- snížení hmotnosti
- dieta s nízkým obsahem sodíku
- mírná konzumace alkoholu
- požívání výtažku z česneku
- alfa-lipnoová kyselina
- rybí olej

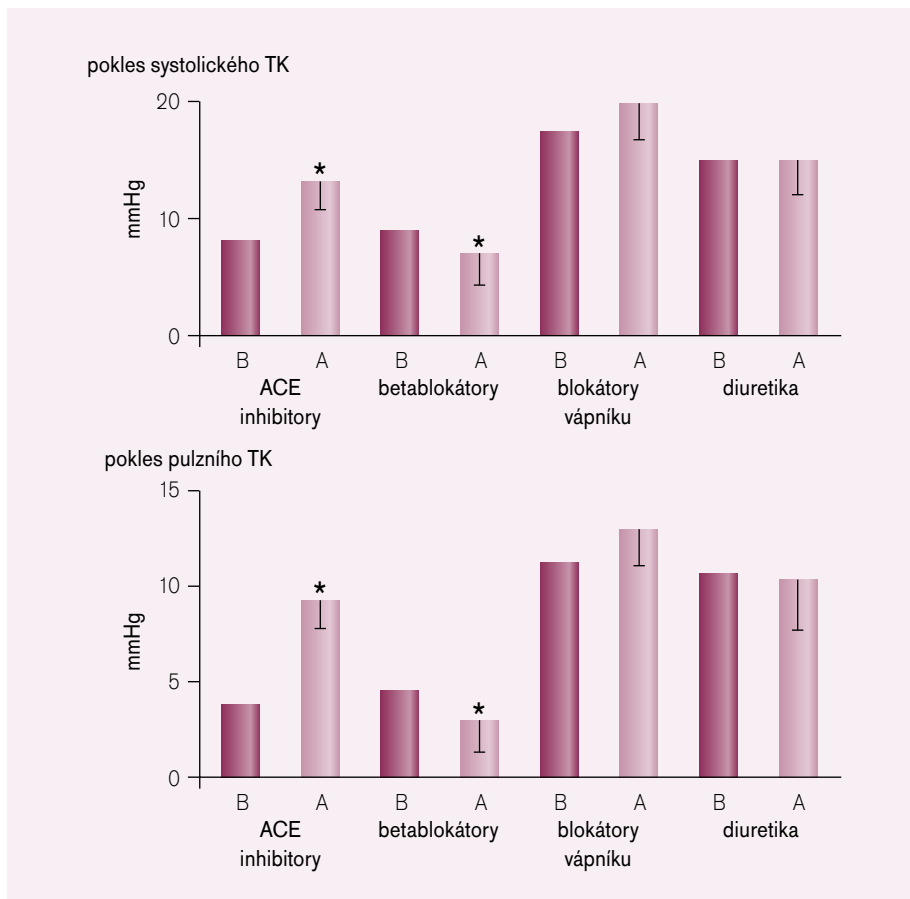
Tab. 3. Farmakologická léčba, při níž dochází ke snížení tepenné tuhosti a/nebo snížení centrálního krevního tlaku.

- Antihypertenziva**
- ACE inhibitory
 - AT1 blokátory
 - blokátory vápníku
 - diuretika
 - betablokátory
 - vazodilatancia
 - nitráty
- Antihyperlipidemika**
- statiny
- Antidiabetika**
- thiazolidindiony
- Léky narušující křížové vazby bílkovinných molekul**
- Alagebrium (ALT-711)
 - Aminoguanidin

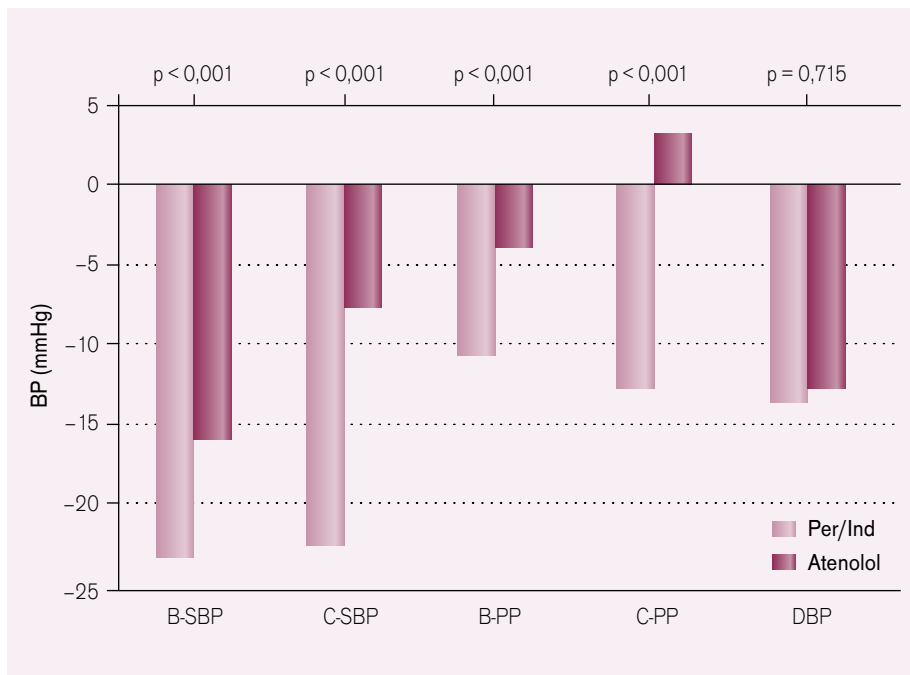
nutno si uvědomit, že tuhost tepny je závislá na aktuálním TK, při němž probíhá měření. Protože při podání antihypertenziva klesá TK, nejedná se vždy o nezávislý vliv léku na tepenné vlastnosti. K nevyraznějším snížení centrálního TK oproti perifernímu TK dochází po nitrátech. Tyto látky navozují rychlou dilataci periferního řečiště a tím snižují odraz tlakových vln. Účinek těchto látek je však krátkodobý, a proto praktický význam tohoto jevu se zdá být malý.

První prací, která srovnala účinky jednotlivých základních antihypertenziv na periferní a centrální TK, byla studie Morgana et al [6]. Autoři podávali skupině 32 hypertoniků v pěti čtyřdenních intervalech postupně betablokátor, ACE inhibitor, dihydropyridin, thiazidové diuretikum a placebo; pořadí těchto látek bylo náhodné. Hemodynamické parametry byly stanoveny pomocí přístroje SphygmoCor na konci každého období. Obr. 3 ukazuje pokles systolického a pulzního TK po jednotlivých léčích ve srovnání s placebem. Podávání dihydropyridinového blokátoru a diuretika vedlo k obdobnému poklesu periferních a centrálních parametrů. Betablokátor snížil významně méně centrální pulzní TK ve srovnání s periferním. Naproti tomu ACE inhibitor způsobil významně větší pokles centrálního aortálního TK, a to jak systolického, tak pulzního.

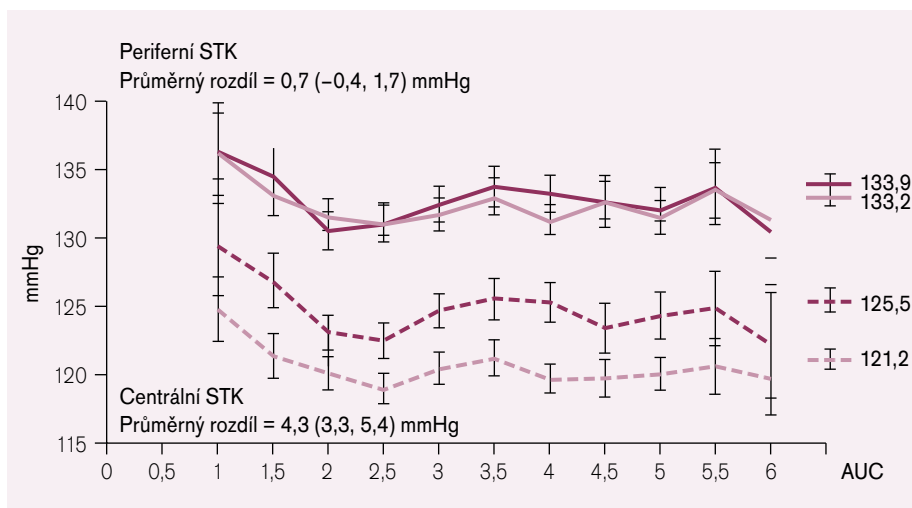
Studie REASON [7] ukázala, že ACE inhibitor v kombinaci s diuretikem je účinný při ovlivnění centrálního TK. Byla provedena u 471 nekomplikovaných hypertoniků se vstupním systolickým TK mezi 160 a 210 mmHg a dias-



Obr. 3. Vliv základních antihypertenziv na periferní a centrální krevní tlak [6]. Je znázorněn pokles systolického TK (horní graf) a pulzního TK (dolní graf). A – krevní tlak odhadnutý v aortě. B – krevní tlak měřený na brachiální tepně.



Obr. 4. Ovlivnění krevního tlaku kombinací ACE inhibitoru a diuretika (Per/Ind) ve srovnání s atenoleolem: studie REASON [volně podle 7]. BP (Blood Pressure) – krevní tlak; B-SBP – brachiální systolický TK; C-SBP – systolický TK měřený na karotidě; B-PP – brachiální pulzní TK; C-PP – karotický pulzní TK; DBP – diastolický TK.



Obr. 5. Studie CAFE: srovnání kombináční léčby dihydropyridinem + ACE inhibitorem (přerušovaná čára) s léčbou atenolem + diuretikem (plná čára): vliv na periferní systolický TK (horní křivky) a centrální systolický TK (dolní křivky) [8].

tolickým TK mezi 95 a 110 mmHg. Jedinci dostali náhodně přiřazenou léčbu buď fixní kombinací perindopilem 2 mg a indapamidem 0,625 mg, nebo atenolem 50 mg; podle potřeby byla dávka léků zdvojnásobena. Sledování trvalo jeden rok. Kromě běžných měření TK na pažní tepně byly sledovány hemodynamické parametry na krkavici pomocí aplanační tonometrie. Na obr. 4 jsou ukázány hlavní výsledky. Diastolický TK byl snížen v podobné míře u obou skupin, ale systolický TK poklesl více při kombinaci ACE inhibitoru a diuretika. Rozdíl mezi oběma skupinami byl ještě výraznější při měření centrálního (karotického) systolického a pulzního TK.

Největší a dosud nejvýznamnější studií srovnávající vliv různých antihypertenziv na centrální TK je CAFE – Conduit Artery Function Evaluation Study [8]. Vznikla jako podstudie velké studie ASCOT. Ta byla zaměřena na antihypertenzní léčbu hypertoniků s vysokým rizikem, tj. takových, kteří měli kromě vysokého TK ještě alespoň tři další rizikové faktory. Jedinci byli randomizováni buď na léčbu atenolem, event. thiazidovým diuretikem jako lékem druhé volby, nebo na léčbu amlodipinem, event. perindopilem, přičemž kombináční léčbu mělo 85 % nemocných. Studie ASCOT ukázala, že léčba dihydropyridinem + ACE inhibitorem

vedla k většímu snížení rizika srdečních i mozkových příhod v průběhu čtyřletého sledování, a to přesto, že TK byl snížen obdobným způsobem při obou léčebných režimech. V podstudii CAFE byl odhadován centrální TK metodou analýzy pulzové vlny u skupiny čítající více než 2 000 nemocných. Kombinace dihydropyridinu a ACE inhibitoru výrazněji snížila centrální systolický TK než referenční léčba atenolem + thiazidovým diuretikem (obr. 5). Tento výsledek je jedním z možných vysvětlení, proč je kombinace novějších antihypertenziv účinnější ve snížení výskytu kardiovaskulárních příhod u vysokorizikových hypertoniků.

Závěr

Lze shrnout, že centrální TK je přesnějším parametrem pro stratifikaci kardiovaskulárního rizika nemocných oproti perifernímu TK. Některé léky mají silnější vliv na centrální nežli periferní TK. Ze základních antihypertenziv je nejvíce dat o příznivém působení ACE inhibitorů. Blokátory receptorů pro angiotenzin II mají pravděpodobně podobný účinek, ale existuje málo důkazů. Část účinku blokátorů renin-angiotenzinového systému na tepenné vlastnosti je vysvětlena příznivým působením na metabolismus vaziva. Zmenšení produkce angiotenzinu II vede nejen k zablokování jeho presorického

účinku, ale také k zabránění jeho trofického vlivu na hladké svalstvo cévní stěny a na produkci vazivových vláken. Tento efekt se projeví především tehdy, jestliže organismus není vystaven excesivnímu přívodu sodíku. Proto se z tohoto pohledu jeví jako velmi výhodná kombinace blokátoru renin-angiotenzinového systému s diuretikem, které zlepší sodíkovou bilanci. Centrální TK, zvláště systolický a pulzní TK, je potenciálním terapeutickým cílem v budoucnosti a jeho ovlivnění může znamenat účinnější prevenci kardiovaskulárních příhod.

Literatura

- Filipovský J. Tepenný systém při hypertenzi. In: Wídimský J et al (eds). Hypertenze. 3. vyd. Praha: Triton 2008: 158–180.
- Filipovský J, Svobodová V, Pecan L. Reproducibility of radial pulse wave analysis in healthy subjects. J Hypertens 2000; 18: 1033–1040.
- Filipovský J. Predictive value of central blood pressure and arterial stiffness for cardiovascular events. In: Laurent S et al (eds). Central blood pressure. Paris: Elsevier 2008: 61–67.
- London GM, Blacher J, Pannier B et al. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. Hypertension 2001; 38: 434–438.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Abridged version of the expert consensus document on arterial stiffness. Artery Research 2007; 1: 2–12.
- Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. Am J Hypertens 2004; 17: 118–123.
- London GM, Asmar RG, O'Rourke MF et al. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 92–99.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. Circulation 2006; 113: 1213–25.

Doručeno do redakce 26. 8. 2008
Přijato k otištění po recenzi 27. 10. 2008

prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.
II. interní klinika LF a FN Plzeň
filipovsky@fnplzen.cz