

АКТУЕЛНЕ ТЕМЕ

Хетерогеност хипертензије: зашто болесници различито реагују на антихипертензивну терапију?

Асис. mlg sc. med. dr Предраг Павловић, dr Светлана Павловић

Војномедицинска академија, Клиника за кардиологију, Београд

Кључне речи: хипертензија; антихипертензиви; фенотип; калцијум, блокатори; ангиотензин-конвертујући ензим, инхибитори; лечење комбинаванјем лекова.

Key words: hypertension; antihypertensive agents; phenotype; calcium channel blockers; angiotensin-converting enzyme inhibitors; drug therapy, combination.

Једна од идеалистичких хипотеза у лечењу есенцијалне хипертензије јесте да ће се пронаћи универзални лек који ће одговарати свим болесницима, а да ће бити ефикасан у свим категоријама есенцијалне хипертензије. Досадашња сазнања су супротна овој претпоставци. Испитивања, како експериментна, тако и на хуманом узорку указују да је повишен крвни притисак резултат комплексне међузависности различитих фактора спољне средине и генетске предиспозиције у подлози. Стога, у основи есенцијалне хипертензије постоји широка хетерогеност.

Бројне епидемиолошке студије су показале резултате који аргументују да се у великом броју гојазност, стрес, прекомерни унос соли и алкохола могу етиолошки повезати са развојем артеријске хипертензије у каснијем добу (1). Значај генетског фактора је, нажалост, потцењен. Познати су случајеви где се хипертензија преноси с колена на колено у неким породицама, а испитивања на близанцима су показала да генетска компонента има значајно место у хипертензији. Такође, новија испитивања указују на везу између одређених генетских полиморфизама и хипертензије.

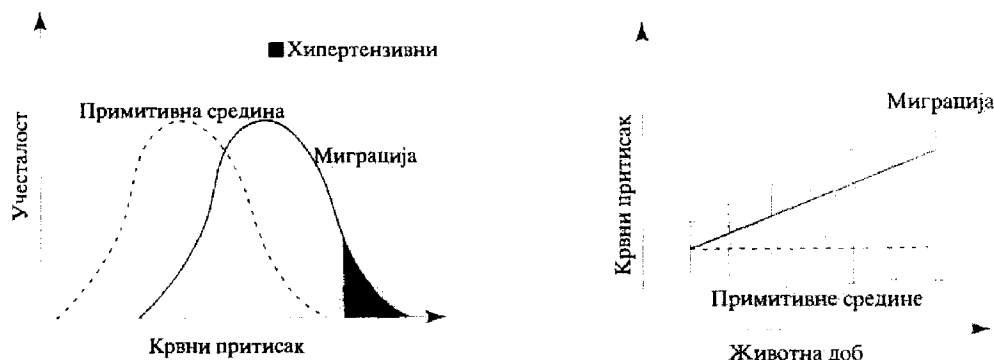
Немогућност да се демонстрира јака веза између појединих спољних фактора и повишеног притиска у неким популацијама је коришћена као аргумент про-

тив апсолутног значаја тих фактора. Оба става се међусобно искључују, а вероватније је да и спољни фактори и генетска предиспозиција доводе до настанка хипертензије.

Патогенеза

Епидемиолошке студије су показале да су у одређеним примитивним популацијама вредности крвног притиска ниске, да се не повећавају током старења и да се самим тим не јављају ни компликације хипертензије (2).

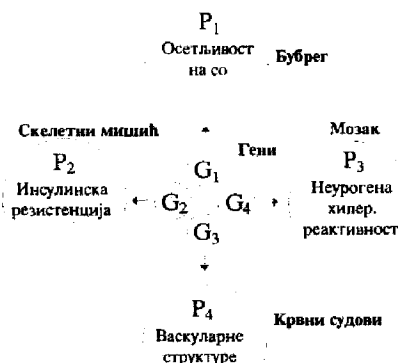
За разлику од овога, уобичајено је да је хипертензија веома распрострањена у модерним, урбаним срединама и да се вредности крвног притиска повећавају у току старења (3) (слика 1). Такве студије указују на важност спољних фактора у патогенези повишеног крвног притиска. С обзиром на то да је запажено да када се припадници примитивних средина преселе у модерне, урбане средине, код њих долази до драматичних промена у крвном притиску у смислу повећања вредности, логично је закључити да су фактори који утичу на повећање крвног притиска у таквим случајевима слични или чак исти као фактори који су одговорни за патогенезу артеријске хипертензије.



Сл. 1 – Дистрибуција крвног притиска и промене у току старења, што указује да је крвни притисак нормалан/низак и да не напредује у старости у примитивним срединама, што није случај у групама које припадају урбаним срединама (према: Sever-y, 1995).

У једној од студија која се бавила овим проблемом испитивана је миграциона група примитивних Африканаца која се преселила у урбану средину (Нај-роби, Кенија) (3). Промена средине код ових испитаника је проузроковала драматичне промене у крвном притиску за релативно кратак временски период (4–6 недеља). Просечно повећање средњег крвног притиска је износило 15 mmHg. Ово је објашњено повећаним уносом соли заједно са стресом због неопходности уклапања у нову средину и промена радних и хигијенско-дијететских навика.

Ово је прва студија која је показала индивидуалне промене крвног притиска и демонстрирала значај хетерогености у односу на промене у крвном притиску (истина ретко, али су забележени и појединачни случајеви смањења крвног притиска) (4). Ово се може објаснити различитим степеном изложености променама радних и хигијенско-дијететских навика, мада је вероватнија претпоставка да је до повећања крвног притиска првенствено дошло код особа са генетском предиспозицијом (слика 2). Као што је већ поменуто, и једно и друго објашњење не треба посматрати одвојено.



Сл. 2 – Гени који условљавају четири различита фенотипа G – ген (према: Sever-y, 1995).

Генетски модел хетерогености

У постављању модела за генетску основу хетерогености хипертензије претпоставља се да постоје четири различита гена која одређују да ли ће неко добити хипертензију у каснијем добу. На слици 3 ови гени су обележени са G1-G4. За сваки ген се претпоставља да детерминише специфични исход реакције у односу на одређен стимулус (фенотипови P1-P4).



Сл. 3 – Итеракије између фенотипова и утицаја средине G – ген, P – фенотип, E – утицај средине, КП – крвни притисак (према: Sever-y, 1995).

У приказаном моделу G1 је одговоран за осетљивост на со вероватно путем кода да је мембрана у бубрегу која спречава излучивање натријума у стањима прекомерног уноса неисправна. G2 доводи до инсулинске резистенције, G3 условљава неурогену хиперреактивност тако да особе са овим геном претерано реагују на уобичајене стресне ситуације. За G4 се сматра да је узрок примарних абнормалности у структури

крвних судова, што повећава васкуларни отпор и самим тим крвни притисак.

Принцип деловања је да до пораста крвног притиска долази када особа са специфичним геном бива изложена одређеном стимулусу (нокси), на пример, прекомерном уносу соли (слика 4). Оваква претпоставка доводи до закључка да су у свакој популацији хипертензивних болесника разлози за хипертензију хетерогени у патогенетском механизму. Ова теорија објашњава зашто ограничење уноса соли или корекција телесне масе неће довести до регулације крвног притиска код болесника код којих је хипертензија условљена неурогеним G3 геном, а исто тако зашто сви болесници не реагују исто на сваку од пет постојећих антихипертензивних група лекова који делују на различите физиолошке механизме.



Сл. 4 – Недостатак корелације између промена крвног притиска у случају примене две врсте антихипертензивних лекова код истих болесника (према: Attwood-у, 1994).

Наравно, ово је упрошћен модел и свакако је за очекивати да се у будућности открије још доста других гена са сличним дејством, који ће још прецизније разјаснити патогенетске механизме који повезују генетску предиспозицију, утицаје средине и повишен крвни притисак.

Терапијски приступ

Ако прихватимо теорију хетерогености хипертензије, лако се објашњава и различита реакција на примењену терапију. Добро је познато да када се на групи хипертензивних болесника примене било фармаколошке или нефармаколошке методе лечења, код једног

броја се региструје смањење крвног притиска, док одређен број не реагује у том правцу. У монотерапијском приступу само ће 25–50% испитаника реаговати нормализацијом крвног притиска.

Ове чињенице су, између осталих студија потврђене у Veterans Study која је показала да 64% популације црних хипертензивних испитаника реагује на антагонисте калцијума, а само 30% на АСЕ инхибиторе. Ефекат је скоро обрнуто пропорционалан код беле популације (5).

Доста студија је показало да болесници који реагују на једну групу лекова не реагују на другу. Слика 4 приказује различитост одговора између АСЕ инхибитора и антагониста калцијума (6). Међутим, различити лекови који делују на условно исти физиолошки механизам имају веће шансе да сниже крвни притисак код исте особе.

Препоруке

На основу досадашњих сазнања могуће је предвидети да ће комбинована терапија код артеријске хипертензије бити ефикаснија него било који облик монотерапије без обзира да ли се ради о фармаколошком или нефармаколошком приступу у лечењу хипертензије. Поред теорије о хетерогености хипертензије, постоје и додатни аргументи који фаворизују комбиновану терапију. Ово се односи на чињеницу да кад год се антихипертензивном терапијом блокира један механизам, долази до рефлексне реакције другог механизма који покушава да поништи антихипертензивни ефекат примењене терапије. Крвни притисак се стога може ефикасније контролисати ако се рефлексне реакције блокирају увођењем другог лека или нефармаколошке методе (8).

Крвни притисак је могуће контролисати у ширем опсегу применом комбиноване терапије (пожељне мање дозе где је могуће) која делује на различите механизме. Мале дозе се препоручују у комбинованој терапији зато што је циљ антихипертензивне терапије да се постигне регулација крвног притиска уз што мање нежељених ефеката (9).

До данас нема сигурног начина да се предвиди који ће болесник реаговати најбоље на изабрану терапију, мада постоје неке смернице као што су животна доб или раса.

С обзиром на чињеницу да се у пракси само 50% хипертензија успешно контролише (регулише), идеја о комбинованој терапији постаје све атрактивнија у односу на монотерапијски приступ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Whincup PH, Perry IJ, Shaper AG.* Blood pressure in other populations. B: Regional differences in blood pressure in developed countries: fetal influences. In: *Swales JD*, editor. Textbook of hypertension. Oxford: Blackwell Scientific Publ; 1994. p. 36–45.
2. *Perry IJ, Whincup PH, Shaper AG.* Environmental factors in the development of essential hypertension. *Br Med Bull* 1994; 50: 246–59.
3. *Poulter NR, Khaw KT, Hopwood BE, Mugambi M, Peart WS, Rose G*, et al. The Kenyan Luo migration study: observations on the initiation of rise in blood pressure. *BMJ* 1990; 300: 967–72.
4. *Sever PS, Poulter NR, Khaw KT.* Migration studies and blood pressure: a model for essential hypertension. In: *Mathias CJ, Sever PS*, editors. Concepts in hypertension. New York: Springer-Verlag; 1989. p. 55–66.
5. *Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kachar MS*, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med* 1993; 328: 914–21.
6. *Attwood S, Bird R, Burch K, Casadei B, Coots A, Conway J*, et al. Within-patient correlation between the antihypertensive effects of atenolol, lisinopril and nifedipine. *J Hypertens* 1994; 12: 1053–60.
7. *Sever P.* The heterogeneity of hypertension: why doesn't every patient respond to every antihypertensive drug? *J Hum Hypertens* 1995; 9 Suppl 2: S33–6.
8. *Waeber B, Detry JM, Dahlof B, Puig JG, Gundersen T, Hosie J*, et al. Felodipine-metoprolol combination tablet: a valuable option to initiate antihypertensive therapy? *Am J Hypertens* 1999; 12 (9 Pt 1): 915–20.
9. *Messerli FH.* Combinations in the treatment of hypertension: ACE inhibitors and calcium antagonists; *Am J Hypertens* 1999; 12 (8 Pt 2): 86S–90S.

Рад је примљен 01. XI 1999. год.