

A hipertóniától a szívelégtelenségig

Magyar Klára, Deres László, Gál Roland, Riba Ádám, Habon Tamás,
Tóth Kálmán, Halmosi Róbert

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs

Levelezési cím: Dr. Halmosi Róbert egyetemi docens, Pécsi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika
E-mail: halmosi.robert@pte.hu

A hipertónia világszerte növekvő egészségügyi problémát jelent az idősödő társadalmakban. A magasvérnyomás-betegség a szívelégtelenség egyik legfontosabb rizikófaktora. A hipertenzív szívbetegségben a nyomásterhelésre kezdetben kompenzációs mechanizmusként kialakuló balkamra-hipertrófia fokozatosan – kezdetben megtartott (HFpEF), majd később csökkent ejekciós frakciójú (HFrEF) – szívelégtelenséget eredményez. A folyamat hátterében a mechanikai stressz indukálta neurohumorális aktiváció és jelátviteli faktorok modulációja által kiváltott szívizomsejt-hipertrófia és intersticiális kötőszöveti felporodás játszik szerepet.

A sokféle hatékony vérnyomáscsökkentő gyógyszer ellenére a betegek egy részében nehézségbe ütközik a célvérnyomásérték elérése a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek, vagy a vérnyomás csökkentése által előidézett mellékhatások, panaszok miatt. Ezért számos vizsgálat irányult a célszervkárosodások kialakulásának megakadályozására (pl. Rho/ROCK jelátviteli út gátlása, szabadgyök-képződés szabályozása, mitokondriális biogenezis befolyásolása, rekombináns adenovírus hepatocita növekedési faktor gén expressziófokozása).

A hipertónia indukálta oxidatív stressz DNS-töréseken keresztül aktiválja a sejtmagban található poli(ADP-ribóz) polimeráz-1 (PARP) enzimet, amely a sejtek energiaraktárainak kimerüléséhez és a remodellingben szerepet játszó különböző jelátviteli utak aktiválódásához vezet. A PARP-enzim aktivációjának fontos szerepe van a hipertenzív szívbetegség, illetve végső soron a szívelégtelenség kialakulásában. Ezért a PARP-enzim gátlása is egy új terápiás alternatívát nyújthat a magas vérnyomás következményeinek mérséklésében. Összefoglaló közleményünk célja a hipertenzív szívbetegség kialakulásában szerepet játszó mechanizmusok, illetve azok terápiás befolyásolási lehetőségeinek bemutatása.

Kulcsszavak: hipertónia, hipertenzív szívbetegség, HfpEF, célszervkárosodás, PARP-gátlás

From hypertension to heart failure

Hypertension is an increasing health problem worldwide especially among the elderly. Its therapeutic importance is indicated by the caused organ damages like hypertensive heart disease (HHD) and heart failure with the subsequent higher morbidity and mortality in the population. In HHD ventricular hypertrophy develops as a compensatory mechanism for pressure overload but as the left ventricular compliance decreases, the process can transform into heart failure with firstly preserved and then into reduced ejection fraction (HFpEF, HFrEF). The main characteristics of underlying mechanisms involve cardiomyocyte growth, vessel changes, increased collagen production in all of which several mechanical stress induced neurohumoral agents, signal transduction pathways are involved.

Occasionally, patients are not able to tolerate antihypertensive medication because of side effects, drug intolerance or interactions thus it is more difficult to reach the target blood pressure values. Therefore there are several efforts to complete the existing therapeutical possibilities against the development of organ damages like inhibition of Rho/ROCK pathway, regulation of ROS formation, influence on mitochondrial biogenesis and enhancing recombinant adenovirus hepatocyte growth factor gene.

Hypertension induced oxidative stress causes DNA breaks producing the activation of nuclear poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP) enzyme that leads to energy depletion and unfavorable modulation of different kinase cascades. PARP activation promotes the development of HHD, and its transition to heart failure. Therefore inhibition of PARP-enzyme offers another new therapeutical approach among hypertensive patients. The purpose of this review is to give a comprehensive summary about the most significant mechanisms in HHD and an insight into new potential therapies.

Keywords: hypertension, hypertensive heart disease, HfpEF, organ damage, PARP-inhibition

Bevezetés

A hipertónia prevalenciája világszerte növekszik, amely egyre nagyobb mortalitási és morbiditási rizikóval társul társadalmi szinten. A hipertónia a populáció 30-40%-át érinti és az életkor előrehaladtával fokozatosan emelkedik. Magasvérnyomás-betegségről a jelenlegi irányelvek szerint 140 Hgmm feletti szisztolés és 90 Hgmm feletti diasztolés vérnyomásérték esetén beszélünk és hipertónia kezelése esetén ezen vérnyomás elérése a célunk. Bizonyos betegcsoportok esetén kevésbé szigorú célértékek kerültek meghatározásra. Az idős betegek többet profitálnak abból, ha a szisztolés vérnyomásuk 140-150 Hgmm közötti értékre van beállítva. Diabéteszes betegekben azonban az átlagpopulációhoz képest alacsonyabb, 85 Hgmm alatti diasztolés célvérnyomás elérése fontos. Míg korábban azt gondoltuk, hogy annál jobb a betegek életkilátása, minél alacsonyabb a vérnyomása, addig ma az evidenciák zöme a „J-görbe” hipotézist támasztják alá. Eszerint a szisztolés és diasztolés vérnyomásérték túlzott mértékű csökkentése káros is lehet.

A hipertónia a szívelégtelenség mellett releváns rizikófaktora a kardiovaszkuláris betegségek, stroke, vesebetegségek és perifériás érbetegségek kialakulásának is (1). Epidemiológiai adatok szerint a tartósan magas vérnyomás következtében kialakuló egyik legjelentősebb célszervkárosodásnak a hipertenzív szívbetegség (HHD) tartható. A HHD fokozza a szívelégtelenség, iszkémiás szívbetegség és az aritmiák kialakulását. A Framingham-vizsgálatban is kimutatták, hogy 20 Hgmm-es szisztolés vérnyomás-emelkedés több mint 50%-kal növeli a szívelégtelenség rizikóját (2).

A hipertónia természetesen nem az egyetlen faktor, amely hozzájárul a szívelégtelenség kialakulásához. Az egyén számára a korábban lezajlott szívinfarktus jelenti a legnagyobb kockázatot, azonban populációs szinten a magasvérnyomás-betegség a legfontosabb rizikófaktora a szívelégtelenségnek (3). Regiszterek adataiból tudjuk, hogy a szívelégtelen betegek közel felének megtartott ejekciós frakciója van (HFpEF), amely inkább az idősebbek, diabéteszesek, a nők és a hipertóniás betegek körében fordul elő. A HFpEF kialakulására és progressziójára nézve a hipertónia különösen fontos rizikófaktor (4).

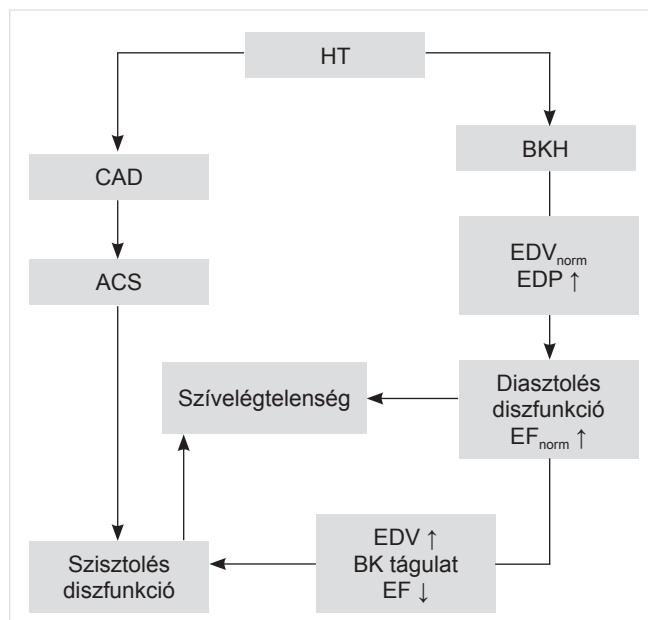
Ezért van nagy jelentősége a megfelelő vérnyomáscsökkentő kezelésnek, illetve elsődlegesen magának a vérnyomáscsökkentésnek, amely megelőzheti ezen betegcsoportban a hipertónia következtében kialakuló major kardiovaszkuláris események (CV), a HHD és a szívelégtelenség előfordulását (5).

A hipertenzív szívbetegség kialakulása

A hipertenzív szívbetegség spektruma klinikai megjelenés szempontjából igen széles, amelybe az aszim-

ptomatikus balkamra-hipertrófia és a szívelégtelenség különféle fajtái (HFpEF, HFmrEF – szívelégtelenség mérsékelten csökkent EF-fel és HFrEF) is beletartozik. A tartósan fennálló magas vérnyomás változásokat hoz létre az erek és a bal kamra struktúrájában, geometriájában, formájában, illetve funkciójában. Ezeket az elváltozásokat összefoglaló néven remodellingnek nevezzük. A szívizomzat tekintetében a remodelling következtében a bal kamra falának megvastagodását látjuk (6, 7).

A balkamra-hipertrófia egy adaptív, kompenzatorikus mechanizmus, amelynek hatására a nyomás- és volumentúlterhelés által fokozott fal feszülés csökken és a szív teljesítménye megtartott marad (Laplace törvénye). A bal kamrai tömeg növekedésének több fajtája ismert, lehet excentrikus vagy koncentrikus. Ezek között a relatív falvastagság (a bal kamrai falvastagságok összegének aránya a bal kamrai végdiasztolés átmérőhöz) segítségével tehetünk különbséget. Hogy a hipertrófia melyik fajtája alakul ki, befolyásolja a terhelés fajtája (nyomás-, vagy volumentúlterhelés), a neurohumorális aktiváció foka (pl. plazma reninszint), az extracelluláris mátrix változások, társbetegségek (koronáriabetegség, diabetes mellitus, obesitas), valamint demográfiai és genetikai tényezők (pl. ACE-gén polimorfizmus) (7, 8). A balkamra-hipertrófia kialakulása a legfontosabb predisponáló tényezője a manifeszt szívelégtelenség kialakulásának hipertóniás betegekben (7). Ma már jól ismert, hogy a szimptomatikus szívelégtelenség csökkent EF (HFrEF) mellett megtartott (HFpEF) és „mid-range” (HFmrEF) ejekciós frakció esetén is kialakulhat (9). A HHD kialakulásának klasszikus lefolyása a bal kamra ún.



1. ÁBRA. A szívelégtelenség kialakulásának folyamata hipertóniában. HT: hipertónia; BKH: balkamra-hipertrófia; EDV: végdiasztolés volumen; EDP: végdiasztolés nyomás; EF: ejekciós frakció; CAD: koszorúér-betegség; ACS: akut koronária szindróma, SZE: szívelégtelenség, BK: bal kamra

„kiégése”, amely során a hipertónia koncentrikus balkamra-hipertrófiához vezet, amelyet diasztolés, majd végül szisztolés balkamra-elégtelenség követ (10). A hipertóniás betegek egy másik csoportjában a koszorúér-betegség, a szívinfarktus a balkamra-hipertrófiától függetlenül, közvetlenül vezethet a HFrEF kialakulásához (8) (1. ábra).

Hisztológiai eltérések

A hipertónia által előidézett struktúrális szívizom-elváltozások a szív teljesítményének és a koronáriakeringés hatékonyságának romlásához vezetnek. A HHD patogeneze a szív minden komponensét érinti, beleértve koszorúereket, a szívizom-sejteket, a nem miocita sejteket, a fibroblasztokat, az endotheliális sejteket, az extracelluláris matrix fehérjéit, és a fibrilláris típusú kollagént is (11). A HHD-ban létrejövő struktúrális átépülés megváltozott energia-metabolizmusú hipertrofizált miocitákkal, fokozott fibroblaszt-proliferációval és aktivációval, fibroblaszt-miofibroblaszt transzformációval, és nagymértékű kollagénlerakódással jellemezhető, amely sokkal merevebb, kevésbé energiahatékony myocardium kialakulásához vezet (12, 13). A koronária rezisztenciaerek szintén érintettek, az intramiokardiális artériák és arteriolák falának megvastagodása mellett perivaszkuláris fibrózis is jelen van, melyek mindegyike csökkenti a perfúzió hatékonyságát (14).

Neurohumorális mechanizmusok

A szív átépülésének szabályozásában számos neurogén, humorális, autokrin és parakrin faktor vesz részt. A renin–angiotenzin–aldoszteron-rendszer aktivációja (RAAS) egyike a legfontosabb folyamatoknak, amely hozzájárul a hipertónia kialakuláshoz, beleértve a kiváltott vazokonstriktiót, reaktív oxigén szabad gyökök (ROS) képződését, az érfalban kialakuló gyulladásos választ, továbbá a vaszkuláris és kardiális átépülést (hipertrófia és fibrózis). Ezért a RAAS-rendszer igen jelentős szerepet játszik a hipertenzív célszervkárosodások kialakulásában (15, 16) is. Az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) felelős az angiotenzin-II (Ang-II) képződésért, amely korrelál a balkamra-hipertrófia mértékével. Egyénileg változó a plazma ACE-koncentrációja az ACE-gén inszerció/deléción polimorfizmusa miatt, amely szintén szorosan összefügg a balkamra-hipertrófia kialakulásával (12). A mineralokortikoidoknak a volumen regulációban van fiziológias szerepük, szimpatikus idegrendszeri aktivációt is okoznak, ami baroreceptor-diszfunkcióhoz, károsodott artériás compliance-hez, jelentős miokardiális és vaszkuláris fibrózishoz vezet (17). A szimpatikus hiperaktiváció direkt módon emeli a vérnyomást (a RAAS-rendszer aktivációja nélkül), kedvezőtlen metabolikus hatásai vannak (pl. inzulinrezisztenciát okoz), valamint elősegíti a balkamra-hipertrófia kialakulását.

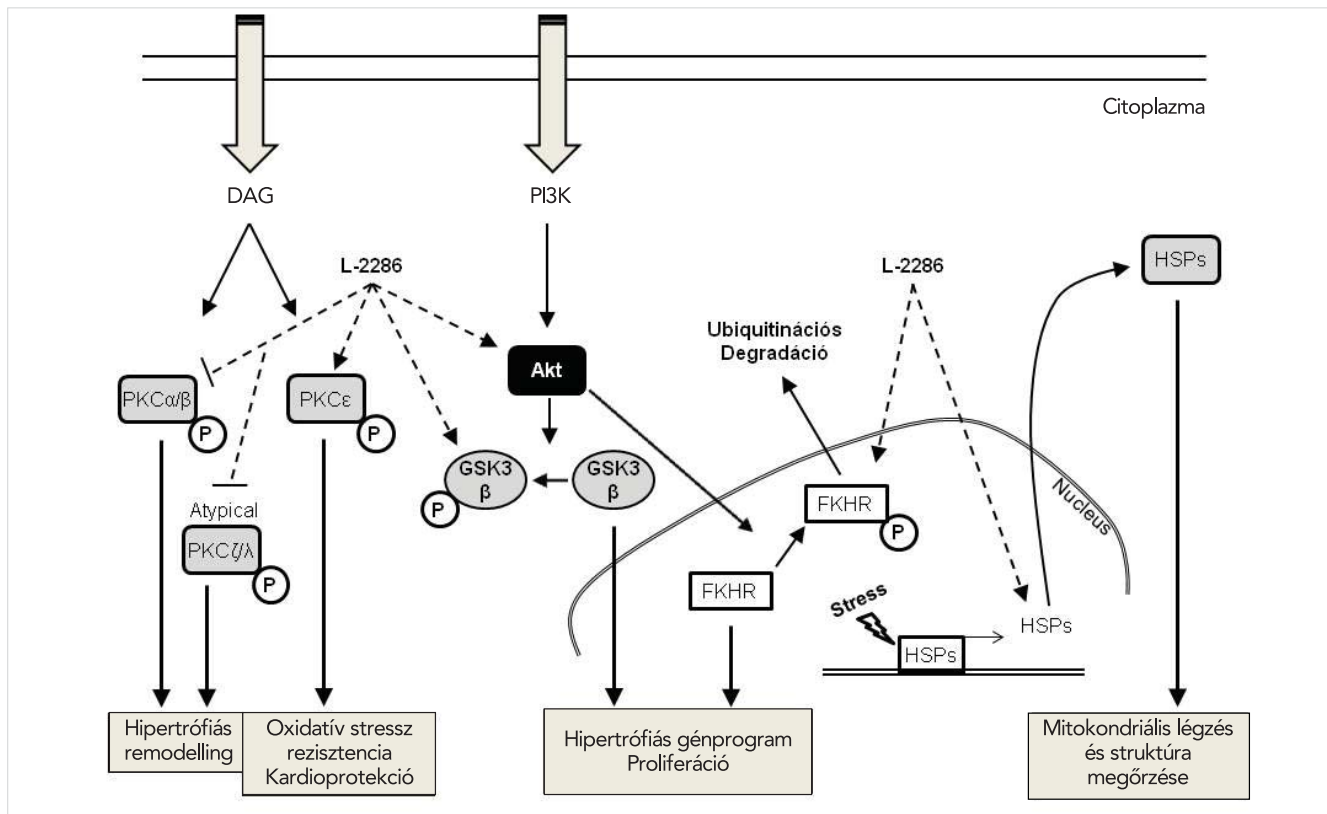
Már jól ismert, hogy a kardiális remodeláció patogenezise inzulinrezisztenciával, fokozott inzulinszerű növekedési faktor-1, profibrotikus matricelluláris osteopontin, pajzsmirigyhormon és emelkedett agyi és pitvari nátriu-retikus peptid aktivitással társul (12).

A ROS okozta károsodásoknak az endothel-diszfunkció, a gyulladásos válasz, a hipertrófia, apoptózis, sejtváncorlás, fibrózis és az angiogenezis során is igen jelentős szerepe van (18, 19). Továbbá károsítja az ionszatórnák működését és csökkenti a nagy energiájú foszfátok mennyiségét. Mindezek következtében megváltozik a szívizomsejtek és a simaizomsejtek homeosztázisa, amely sejtproliferációt vált ki (20). A fokozott oxidatív stressz egyes láncú DNS-törésekhez vezet, amelyek hatására aktiválódik a nukleáris poli(ADP-ribóz) polimeráz-1 (PARP) enzim. A PARP-enzim elhasználja a sejt NAD⁺ és ATP raktárait és egy energiahányos állapotot hoz létre, amely inadekvát glikolízishez vezet és csökkenti a mitokondriális légzési lánc aktivitását, elősegítve ezzel az apoptotikus és nekrotikus sejthalált (21–25). A PARP-enzim aktivációjának központi szerepe van számos kardiovaszkuláris betegség patofiziológiájában, ezek közé tartozik a HHD, majd a szívelégtelenség kialakulása, mivel képes a különböző kináz kaszkádok modulációján keresztül a kollagén termelődést mérsékelni (21, 22). A szív sejt-szintű adaptációs válaszai típusosan stresszfüggő jelátviteli utakon keresztül jönnek létre, amelyek centrális jelátalakító szerepet töltenek be kardiális hipertrófia és/vagy a kamrák dilatációja esetén.

Az extracelluláris szignál-regulált protein-kináz (ERK), p38 mitogén aktivált protein-kináz (p38-MAPK), c-Jun NH2 terminális kinázok (JNK), számos protein-kináz C-izoforma (PKC delta és epsilon) és az Akt-1/glikogén-szintáz kináz-3β (GSK-3β) tartozik ezen jelátviteli útvonalak közé. Ezek a kaszkádok részt vesznek a miociták túlélésében (Akt-1/GSK-3β, ERK, PKCepsilon, JAK), vagy pedig programozott sejthalálában (p38 MAPK, PKC delta, JNK) (20–22) (2. ábra). Egyre több irodalmi adat bizonyítja, hogy a RhoA/ROCK jelátviteli útvonal szintén érintett a hipertónia és a balkamra-hipertrófia kialakulásában. Működése szorosan összefügg az Ang-II-vel, mely serkenti a ROCK jelátviteli útvonal aktivitását, hozzájárulva a hipertónia fennmaradásához, a koszorúerekben megnövekedett media vastagságához és a perivaszkuláris fibrózis fokozódásához (26). Ez a mechanizmus szintén befolyásolja a falfeszülés-indukálta ERK-aktivációt és a vaszkuláris simaizomsejtek növekedését (27).

Terápiás lehetőségek hipertóniában

Az antihipertenzív kezelés legfontosabb célja az életveszélyes célszervkárosodások, mint a stroke, miokardiális infarktus, HHD, és a szívelégtelenség megelőzése (1). A szívelégtelenség kezelése rendkívül fontos és



2. ÁBRA. (ADP-ribóz) polimeráz-1 gátlás hatásának összefoglalása a protein-kináz C and Akt-1/GSK-3β jelátviteli útvonalakra (Deres L. és a szerzők engedélyével). DAG: Diacil-glicerol; FKHR: Forkhead transzkripciós faktor; GSK-3β: Glikogén-szintáz kináz-3β; HSP: Hősokk-fehérje; P: Poli(ADP-ribóz) polimeráz; PI3K: Foszfátidil-inozitol 3-kináz; PKC: Protein-kináz C.

sikeres terápiás lehetőség a mortalitás csökkentésére, azonban a szívelégtelenség megelőzése mind a beteg számára, mind pedig pénzügyi szempontból előnyösebb. Jól ismert, hogy a hatékony antihipertenzív kezelés több mint 50%-kal csökkenti a szívelégtelenség előfordulását (28). A jelenlegi irányelvek alapján az antihipertenzív terápia sarokköveit a diuretikumok, a béta-blokkolók, az angiotenzin konvertáz enzim gátlók (ACE-I), az angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB) és a kalciumantagonisták (CA) képezik (29).

A szimpatikus aktivitás gátlása nélkülözhetetlen a hipertónia kezelésében. A béta-blokkolók vérnyomáscsökkentő hatás mellett a szimpatikus túlműködés mérséklésével védnek a hirtelen szívhalál ellen. Továbbá lassítják a bal kamrai remodellációt és csökkentik a szívelégtelenség előfordulását.

A diuretikumok közül a thiazidok jelentik az első vonalbeli választást a hatékonyságuk miatt. Mérséklik a bal kamra-hipertrófia mértékét és hatékonyan csökkentik a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást.

Az ARB-k és különösen az ACE-gátlók szintén szignifikáns mértékben csökkentik a hipertóniás betegek mortalitását. Az ACE-gátlók megelőzik egyaránt a szívelégtelenséget és csökkentik a bal kamrai és vaszkuláris remodellinget. Ezek a folyamatok az intersticiális kollagéntermelésben szerepet játszó enzimatikus folyamatok downregulációja következtében jönnek létre.

A kalciumcsatorna-blokkolók effektíven csökkentik a vérnyomást, artériadilatációt okozva a Ca^{2+} -beáramlás csökkentése révén a simaizomsejtekben az érfalban. A legtöbb antihipertenzív gyógyszerrel kombinációs terápiaiban is alkalmazhatóak. Ráadásul több vizsgálat szerint lassítják az ateroszklerózis folyamatát is (30).

Az ESC- és ESH-irányelvek szerint a fent említett gyógyszerek mellett egyéb szerek is használhatók az antihipertenzív kezelésben, mivel a legfőbb terápiás haszon a vérnyomáscsökkentő hatáson alapszik és független a gyógyszer típusától (28).

Új terápiás lehetőségek hipertóniában

A klinikai gyakorlatban monoterápiában, vagy akár kombinációban alkalmazott hatékony antihipertenzív gyógyszeres kezelés ellenére a betegek jelentős részénél a célvérnyomás-értékek sajnos nem elérhetőek. Az Egyesült Államokban a kb. 70 millió hipertóniás beteg közül kb. 40 millió betegnek a vérnyomása nincs a megfelelő tartományban. Ennek hátterében lévő legjelentősebb tényezők a kialakuló gyógyszer mellékhatások, -intolerancia és az ennek következtében a betegek csökkent gyógyszereszedési adherenciája állnak (29). Az utóbbi években egyre több kutatás középpontjában olyan kezelési lehetőségek szerepelnek, amelyek mér-

séklük a célszervkárosodások kialakulását a vérnyomásérték befolyásolása nélkül.

Egyre több adat áll rendelkezésünkre, hogy a Rho kináz (ROCK) enzimes család fontos szerepet játszik a kardiovaszkuláris betegségek, ezen belül a kardiális fibrózis, hipertrófia és a szívelégtelenség kialakulásában. A jelenleg is zajló vizsgálatokban a ROCK-gátlók pl. fasudil adása kedvezőnek bizonyult a kardiális remodelling szempontjából. Klinikai vizsgálatokban a leukociták ROCK aktivitását emelkedettnek észlelték balkamra-hipertrófiás betegekben, azokhoz képest, akiknél még nem fejlődött ki a balkamra-hipertrófia (31). Állatkísérletekben a ROCK gátlása mérsékelte a cardiomyocita-hipertrófiát gátolva az angiotenzin-II, az endotelin-1 jelátviteli útvonalakat a PI3K/Akt és ERK/MAPK aktivációján, valamint a Bcl-2 proapoptotikus család és a Bax gátlásán keresztül (32). Egy kisebb klinikai vizsgálatban hipertenzív betegek fasudil terápiában részesültek a perifériás vaszkuláris rezisztencia csökkenését észlelték (33). A statinok ún. pleotróp hatásainak egy része is a ROCK-gátláson keresztül érvényesül. Ezek befolyásolása által részt vesznek a sejtek növekedésének regulációjában/apoptotikus válaszaiban és bizonyos gének expressziójának szabályozásában (Ras, Rac, Rab and Rho) (34, 35). Ezek az eredmények új terápiás lehetőségeket nyitnak meg szelektív ROCK1- vagy ROCK2-gátlók kifejlesztésének irányába, amelyeknek szélesebb terápiás hatékonysága lehet kevesebb toxikus mellékhatással (34).

A mitokondriális diszfunkció szintén jelentős tényezőnek tűnik a HHD kialakulásának szempontjából (29, 36, 37). Ezért újabb terápiás lehetőségként felmerül a mitokondriális biogenezis stimulálása az AMPK vagy az eNOS/nitrogén-monoxid/ciklikus guanozin-monofoszfát útvonalon (37–43). A kedvező kardiovaszkuláris prevenció hatásáról már ismert rezveratrol is potens stimulatora a mitokondriális biogenezisnek (44–49). Egy másik lehetőség a mitokondriális védelemre az oxidatív stressz ellen az ACE-gátlók ATII-receptor-blokkolók alkalmazása, amelyek antihipertenzív tulajdonságuk mellett antioxidáns hatással is bírnak. Jelenleg még pontosan nem tisztázott, hogy direkt, vagy indirekt módon gátolják a mitokondriális szabadgyök-képződést (50, 51). A mitokondriális vashomeosztázis szabályozásának és a mitokondriális vastartalom csökkentésének szintén kardioprotektív szerepe van a szabadgyök-képződés és az oxidatív stressz mérséklésén keresztül (36). Egyre növekvő számú bizonyíték áll rendelkezésünkre, hogy a fent említett rezveratrol mérsékli a balkamra-diszfunkció kialakulását (52). Spontán hipertenzív patkánymodellben (SHR), illetve aortakonstriktív (TAC) szívelégtelenség modellekben is kimutatták ezen kedvező hatását. Habár a rezveratrol nem befolyásolja a szisztolés és diasztolés vérnyomásértékeket, TAC patkánymodellben jelentős mértékben fokozta a glutation, szuperoxid-dizmutáz2 szintjét, csökkentette a 4-hidroxi-2-nonenal mennyiségét – amely a lipid-peroxidáció markere –, a bal kamrában pedig a makrofág és masz-

tocita infiltrációt. A rezveratrol-hidralazin kombinációs terápia szignifikáns mértékben csökkentette a vérnyomást, javította a szisztolés és diasztolés balkamra-funkciót, a vaszkuláris geometriát és csökkentette a fibrózis mértékét. A kis dózisu rezveratrol adása önmagában nem érte el ezeket a kedvező hatásokat, habár a fibrózis mértéke és néhány funkcionális eltérés esetén javulást tapasztaltak ebben az esetben is SHR-ben (53).

A késői nátrium csatornák fokozott működése a szabad Ca^{2+} -koncentráció megemelkedéséhez vezet, amelynek szerepe van a balkamra-hipertrófia kialakulásában. SHR-ben kimutatták, hogy az antianginás szerként ismert ranolazin lassítja a balkamra-hipertrófia mértékét, valamint a szívelégtelenségbe való progresszió során létrejövő ultrastrukturális és a fiziológiai elváltozásokat. Továbbá hatékonynak bizonyult a diasztolés diszfunkció kialakulásának mérséklésében, mivel gátolta a késői nátriumcsatornákat és ezáltal csökkent Ca^{2+} -koncentrációhoz vezetett (54). *Hu és munkatársai* vizsgálták a HGF csökkent expresszióját hipertrófiás és a fibrotikus SHR myocardiumban, ezért rekombináns adenovírus hepatocita növekedési faktor gént (Ad-HGF gén) fecskendeztek a bal kamra szabad falába. A miokardiális HGF-expresszió fokozódása SHR-ben szignifikáns mértékben csökkentette a miokardiális fibrózist, az I. típusú kollagén mennyiségét, a bal kamrai tömegindexet, és fokozta a dp/dt max értéket (55).

Az elmúlt évtizedben egyre inkább a figyelem középpontjába kerültek a PARP-gátlók. Habár nem rendelkeznek antihipertenzív hatással, munkacsoportunk igazolta, hogy egy isoquinolin derivátum PARP-gátló vegyület, az L-2286 kedvezően befolyásolja az oxidatív sejtkárosodást, az iszkémia-reperfüziós sérülést és a szívelégtelenség kialakulását posztinfarktusos, valamint hipertóniás állatmodellekben (21, 22, 25, 56, 57). A PARP-gátló kezelés szignifikáns mértékben csökkentette a kollagénlerakódást a myocardiumban, valamint az echokardiográfiával mért balkamra-hipertrófia mértékét. Idős SHR-állatokban a PARP-gátló kezelés a már kifejlődött HHD szívelégtelenségbe való progresszióját akadályozta meg. Fiatal SHR-állatokban pedig a HHD kifejlődését lassította (22). Egy további vizsgálatban SHR-állatokban a PARP-gátlók mérsékeltek a nagyerek hipertenzív átépülését. Kísérletes adataink igazolják, hogy a PARP-gátló kezelésnek a hipertenzív célszervkárosodások kialakulásával szembeni védő hatásában az Akt-1/GSK-3 β útvonal, a PKC izoformák, valamint az MKP-1 és MAP-kinázok befolyásolása fontos szerepet játszanak (21, 22, 25, 56, 57). Az újszerű koncepció, hogy a célszervkárosodások mérsékelhetők vérnyomáscsökkentés nélkül is hipertóniás betegekben igen ígéretesnek látszik, mivel a célvérnyomás-érték ez esetek jelentős részében nem elérhetőek. Ezért az irányelvekből is jól ismert antihipertenzív kezelés kombinálása pl. egy PARP-gátló hatású vegyülettel új terápiás lehetőséget nyújthat a célszervkárosodások megakadályozásában.

Következtetés

Habár az elmúlt évtizedben számos hatékony és modern antihipertenzív terápiás lehetőség állt rendelkezésünkre, a hipertónia okozta célszervkárosodások, különösen a HDD és a szívelégtelenség továbbra is a vezető mortalitási és morbiditási okok a hipertóniás betegek körében. Ezért egyre több vizsgálat indul, amely a célszervkárosodások kivédésére fókuszál akár a vérnyomás csökkentése nélkül is. Számos hatóanyag, mint a rezveratrol, a ROCK1/2-gátlók és a PARP-gátlók kedvező hatásúak lehetnek a remodellingre az intracelluláris jelátviteli faktorok befolyásolásával, ezért fontos részei lehetnek a jövőben a hipertóniás betegek kezelésének.

Irodalom

1. Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–2219. Doi 10.1093/eurheartj/ehf151
2. Haider AW, et al. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2003; 138: 10–16. Doi 10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00006
3. Levy D, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557–1562. Doi 10.1001/jama.1996.03530440037034
4. Yancy CW, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 147–239. Doi 10.1016/j.jacc.2013.05.019
5. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000; 283: 1967–1975. Doi 10.1001/jama.283.15.1967
6. Gibbons GH, et al. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994; 330: 1431–1438. Doi 10.1056/NEJM199405193302008
7. Kokubo M, et al. Noninvasive evaluation of the time course of change in cardiac function in spontaneously hypertensive rats by echocardiography. *Hypertens Res* 2005; 28: 601–609. Doi 10.1291/hypres.28.601
8. Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation* 2011; 123: 327–334. Doi 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.845792
9. Bursi F, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006; 296: 2209–2216. Doi 10.1001/jama.296.18.2209
10. Meerson FZ. Compensatory hyperfunction of the heart and cardiac insufficiency. *Circ Res* 1962; 10: 250–258. Doi 10.1161/01.RES.10.3.250
11. Susic D, et al. Long-term mineralocorticoid receptor blockade reduces fibrosis and improves cardiac performance and coronary hemodynamics in elderly SHR. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H175–H179. Doi 10.1152/ajpheart.00660.2006
12. Lip GY, et al. Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive "cardiomyopathy"? *Eur Heart J* 2000; 21: 1653–1665. Doi 10.1053/ehj.2000.2339
13. Levick S, et al. Antifibrotic activity of an inhibitor of group IIA secretory phospholipase A2 in young spontaneously hypertensive rats. *J Immunol* 2006; 176: 7000–7007. Doi 10.4049/jimmunol.176.11.7000
14. Schwartzkopff B, et al. Morphometric investigation of human myocardium in arterial hypertension and valvular aortic stenosis. *Eur Heart J* 1992; 13(Suppl D): 17–23. Doi 10.1093/eurheartj/13.suppl_D.17
15. Sun Y, Weber KT. Angiotensin II and aldosterone receptor binding in rat heart and kidney: response to chronic angiotensin II or aldosterone administration. *J Lab Clin Med* 1993; 122: 404–411.
16. Ronald GV. Systemic hypertension: Mechanisms and diagnosis. Braunwald's heart disease. Textbook of cardiovascular medicine. Eds Bonow OR. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012: p. 935–954.
17. MacFadyen RJ, et al. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 30–34. Doi 10.1016/S0008-6363(97)00091-6
18. Puddu P, et al. The molecular sources of reactive oxygen species in hypertension. *Blood Press* 2008; 17: 70–77. Doi 10.1080/08037050802029954
19. Csiszar A, et al. Role of oxidative and nitrosative stress, longevity genes and poly(ADP-ribose) polymerase in cardiovascular dysfunction associated with aging. *Curr Vasc Pharmacol* 2005; 3: 285–291. Doi 10.2174/1570161054368616
20. Bendhack LM, et al. Altered signal transduction in vascular smooth muscle cells of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1992; 19: II142–II148. Doi 10.1161/01.HYP.19.2_Suppl.II142
21. Bartha E, et al. PARP inhibition delays transition of hypertensive cardiopathy to heart failure in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res* 2009; 83: 501–510. Doi 10.1093/cvr/cvp144
22. Deres L, et al. PARP-inhibitor treatment prevents hypertension induced cardiac remodeling by favorable modulation of heat shock proteins, Akt-1/GSK-3 β and several PKC isoforms. *PLoS One* 2014; 9: e102148. Doi 10.1371/journal.pone.0102148
23. Pacher P, et al. Role of poly(ADP-ribose) polymerase 1 (PARP-1) in cardiovascular diseases: the therapeutic potential of PARP inhibitors. *Cardiovasc Drug Res* 2007; 25: 235–260. Doi 10.1111/j.1527-3466.2007.00018.x
24. Baines CP, et al. STRESS signaling pathways that modulate cardiac myocyte apoptosis. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 38: 47–62. Doi 10.1016/j.yjmcc.2004.11.004
25. Palfi A, et al. PARP inhibition prevents postinfarction myocardial remodeling and heart failure via the protein kinase C/glycogen synthase Kinase3beta pathway. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 41: 149–159. Doi 10.1016/j.yjmcc.2006.03.427
26. Kataoka C, et al. Important role of Rho-kinase in the pathogenesis of cardiovascular inflammation and remodeling induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats. *Hypertension* 2002; 39: 245–250. Doi 10.1161/hy0202.103271

27. Zeidan A, et al. Stretch-induced contractile differentiation of vascular smooth muscle: sensitivity to actin polymerization inhibitors. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003; 284: C1387–C1396. Doi 10.1152/ajpcell.00508.2002
28. Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891–975. Doi 10.1002/ejhf.592
29. Ong KL, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004. *Hypertension* 2007; 49: 69–75. Doi 10.1161/01.HYP.0000252676.46043.18
30. Tadzi R, et al. The effects of arterial blood pressure reduction on endocan and soluble endothelial cell adhesion molecules (CAMs) and CAMs ligands expression in hypertensive patients on Ca-channel blocker therapy. *Kidney Blood Press Res* 2013; 37: 103–115. Doi 10.1159/000350064
31. Toru Shimizu, et al. Rho Kinases and Cardiac Remodeling. *Circ J* 2016; 24: 1491–8. Doi 10.1253/circj.CJ-16-0433
32. Hartmann S, et al. The Function of Rho-Associated Kinases ROCK1 and ROCK2 in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. *Front Pharmacol* 2015; 20: 276. Doi 10.3389/fphar.2015.00276
33. Masumoto A, et al. Possible involvement of Rho-kinase in the pathogenesis of hypertension in humans. *Hypertension* 2001; 38: 1307–1310. Doi 10.1161/hy1201.096541
34. Sawada N, et al. Rho/Rho-associated coiled-coil forming kinase pathway as therapeutic targets for statins in atherosclerosis. *Antioxid Redox Signal* 2014; 20: 1251–1267. Doi 10.1089/ars.2013.5524
35. Nohria A, et al. Statins inhibit Rho kinase activity in patients with atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009; 205: 517–521. Doi 10.1016/j.atherosclerosis.2008.12.023
36. Bayeva M, et al. Mitochondria as a therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 599–610. Doi 10.1016/j.jacc.2012.08.1021
37. Balligand JL, et al. eNOS activation by physical forces: from short-term regulation of contraction to chronic remodeling of cardiovascular tissues. *Physiol Rev* 2009; 89: 481–534 (PMID: 19342613 DOI: 10.1152/physrev.00042.2007) Doi 10.1152/physrev.00042.2007
38. Manoury B, et al. Nitric oxide synthase in postschaemic remodelling: new pathways and mechanisms. *Cardiovasc Res* 2012; 94: 304–315. Doi 10.1093/cvr/cvr360
39. Clementi E, et al. Nitric oxide and mitochondrial biogenesis: a key to long-term regulation of cellular metabolism. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2005; 142: 102–110. Doi 10.1016/j.cbpb.2005.04.022
40. Miyashita K, et al. Natriuretic peptides/cGMP/GMP-dependent protein kinase cascades promote muscle mitochondrial biogenesis and prevent obesity. *Diabetes* 2009; 58: 2880–2892. Doi 10.2337/db09-0393
41. Nisoli E, et al. Effects of nitric oxide on proliferation and differentiation of rat brown adipocytes in primary cultures. *Br J Pharmacol* 1998; 125: 888–894 (PMID: 9831929) Doi 10.1038/sj.bjp.0702131
42. Nisoli E, et al. Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide. *Science* 2003; 299: 896–899. Doi 10.1126/science.1079368
43. De Toni L, et al. Effects of type 5-phosphodiesterase inhibition on energy metabolism and mitochondrial biogenesis in human adipose tissue ex vivo. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 738–741. Doi 10.1007/BF03346724
44. Lagouge M, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell* 2006; 127: 1109–1122. Doi 10.1016/j.cell.2006.11.013
45. Takahashi S, et al. Repeated and long-term treatment with physiological concentrations of resveratrol promotes NO production in vascular endothelial cells. *Br J Nutr* 2012; 107: 774–780. Doi 10.1017/S0007114511003588
46. Zang M, et al. Polyphenols stimulate AMP-activated protein kinase, lower lipids, and inhibit accelerated atherosclerosis in diabetic LDL receptor-deficient mice. *Diabetes* 2006; 55: 2180–2191. Doi 10.2337/db05-1188
47. Thandapilly SJ, et al. Resveratrol prevents the development of pathological cardiac hypertrophy and contractile dysfunction in the SHR without lowering blood pressure. *Am J Hypertens* 2010; 23: 192–196. Doi 10.1038/ajh.2009.228
48. Biala A, et al. Resveratrol induces mitochondrial biogenesis and ameliorates Ang II-induced cardiac remodeling in transgenic rats harboring human renin and angiotensinogen genes. *Blood Press* 2010; 19: 196–205. Doi 10.3109/08037051.2010.481808
49. Rimbaud S, et al. Resveratrol improves survival, hemodynamics and energetics in a rat model of hypertension leading to heart failure. *PLoS One* 2011; 6: e26391. Doi 10.1371/journal.pone.0026391
50. Yamazaki T, et al. Combination effects of enalapril and losartan on lipid peroxidation in the kidneys of KK-Ay/Ta mice. *Nephron Exp Nephrol* 2009; 113: e66–e76. Doi 10.1159/000228714
51. Goyal BR, et al. Beneficial role of spironolactone, telmisartan and their combination on isoproterenol-induced cardiac hypertrophy. *Acta Cardiol* 2012; 67: 203–211. Doi 10.1080/AC.67.2.2154211
52. Tang PC, et al. Resveratrol and cardiovascular health – Promising therapeutic or hopeless illusion? *Pharmacol Res* 2014; 90C: 88–115. Doi 10.1016/j.phrs.2014.08.001
53. Thandapilly SJ, et al. Reduced hemodynamic load aids low-dose resveratrol in reversing cardiovascular defects in hypertensive rats. *Hypertens Res* 2013; 36: 866–872. Doi 10.1038/hr.2013.55
54. Williams S, et al. Ranolazine improves diastolic function in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 306: H867–H881. Doi 10.1152/ajpheart.00704.2013
55. Hu ZP, et al. Effects of recombinant adenovirus hepatocyte growth factor gene on myocardial remodeling in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2013; 18: 476–480. Doi 10.1177/1074248413490832
56. Magyar K, et al. A quinazolinoderivative compound with PARP inhibitory effect suppresses hypertension-induced vascular alterations in spontaneously hypertensive rats. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 935–944. Doi 10.1016/j.bbaid.2014.03.008
57. Bartha E, et al. Regulation of kinase cascade activation and heat shock protein expression by poly(ADP-ribose) polymerase inhibition in doxorubicin-induced heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 58: 380–391. Doi 10.1097/FJC.0b013e318225c21e