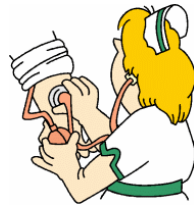


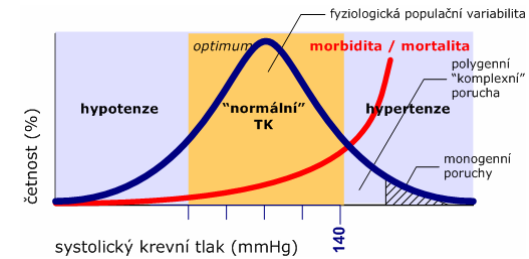
Esenciální hypertenze

Regulace krevního tlaku
 Stanovení normy
 Patogeneze esenciální hypertenze (EH)
 EH jako příklad komplexní nemoci



1

Krevní tlak

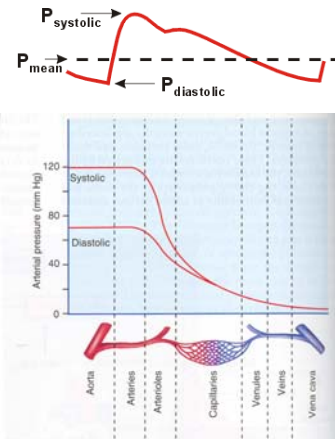


- TK je spojitý znak s charakteristickou populační distribucí
- stanovení hranice "normality" je vždy arbitrární
- TK u daného individua je výsledkem působení
 - genetických faktorů
 - faktoru zevního prostředí
 - aktivity endogenních regulačních mechanismů

2

Regulace TK

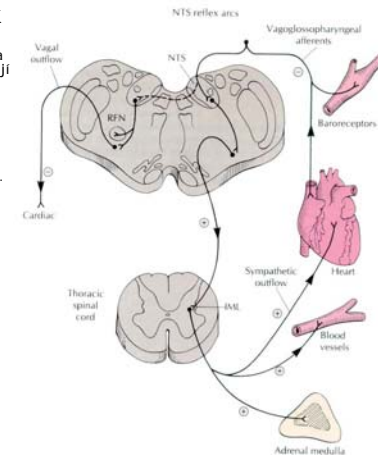
- SBP, DBP, MAP
 - MAP = DBP + 1/3(SBP - DBP)
- TK (P) je výsledkem fyzikálních vlastností cirkulace (poddajnost) a jejího roztažení náplní
 - $P = Q \times R$ (Ohmův zákon)
 - Q = průtok – určen přibližně CO (= SV x f)
 - SV = EDV (→ preload) – ESV (→ afterload a kontraktilita)
 - R = rezistence – určena $k \times \eta \times d / \pi \times r^4$
 - η = viskozita krve, d = délka cévy, r = poloměr cévy
- regulace TK prostřednictvím ovlivňování Q, R nebo obou
 - změny všech parametrů se mohou dlouhodobě odrazit ve změně TK
 - krátkodobá regulace ale operuje zejm. se změnami CO (f, kontraktilita) a r
- regulace
 - systémová = baroreflex
 - lokální = auto-/parakrinní mediátory



3

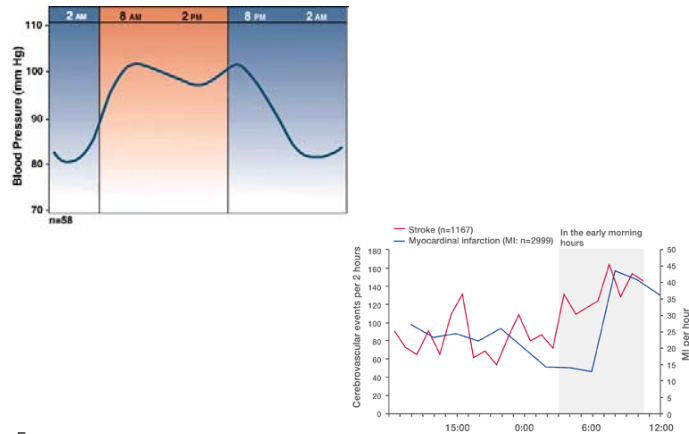
Regulace TK - baroreflex

- hlavní krátkodobá regulace TK
 - aferentace
 - baroreceptory oblouku aorty a karotických bifurkací signalizují do prim. centra (n. tractus solitarius)
 - eferentace
 - změna aktivace eferent. sympatických neuronů
 - (in)aktivace eferent. parasympatických neuronů (n. vagus)
 - ovlivnění uvolňování ADH z hypotalamu
- intermitentní hypoxie (např. obstrukční spánková apnoe)
 - periferní (a zčásti i centrální) chemoreceptory mají přesah do vazomotorických center
 - aktivace SNS hypoxií
 - postupně fixace hypertenze zvyšením perif. cévní rezistence
 - rizikový faktor hypertenze a kardiovaskulární mortality



4

Cirkadiální rytmicita TK



Systemová arteriální hypertenze

- sekundární (5%) = ↑ TK je symptomem jiného primárního onemocnění
 - (A) renální
 - renovaskulární
 - renoparenchymatózní
 - (B) endokrinní
 - prim. hyperaldosteronismus
 - feochromocytom
 - Cushingův syndrom
 - akromegalie
 - (C) monogenní formy hypertenze
 - mutace genů ovlivňujících hospodaření s NA v ledvině (viz dále)
- esenciální (95%)** = známe řadu patogenetických mechanismů ale ne vlastní etiologickou příčinu



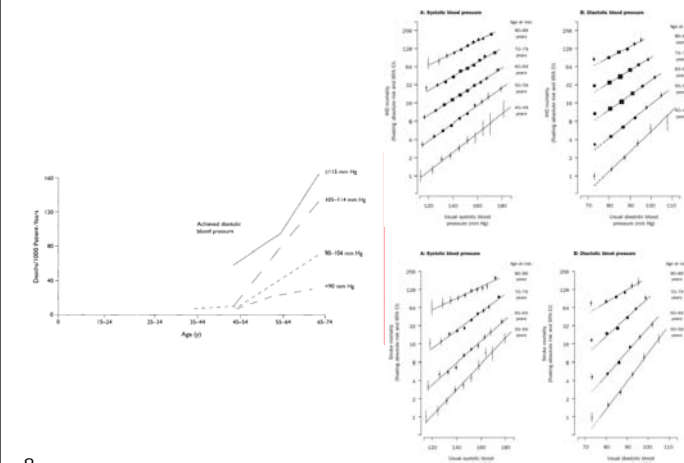
6

Esenciální hypertenze (EH)

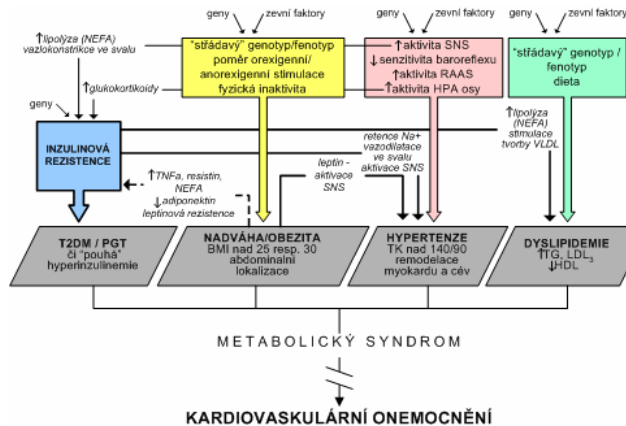
- kritéria EH
 - TK $\geq 140/90$ mmHg u dospělého **bez ohledu na věk** v klidu (>10 min) opakovaně min. 2x ze 3 měření v odstupu několika dní
 - u diabetiků a chronického selhání ledvin by měl být tlak <130/80mmHg
 - stupeň
 - mírná 140 – 179/90 – 104
 - středně zvažná 180 – 199/105 - 114
 - těžká $\geq 200/115$
 - izolovaná systolická hypertenze SBP >160 při DBP <90 mmHg
 - rezistentní $\geq 140/90$ při kombinaci 3 antihypertenziv
 - stadia
 - I – prosté zvýšení TK bez orgánových změn
 - II – hypertrofie LK, mikroalbumin-/proteinurie, kalcifikace aorty
 - III – srdeční selhání, renální insuficience, CMP
- není jen prostou hemodynamickou odchylkou ale je až v 80% případů sdružená s řadou metabolických odchylek
 - inzulinová rezistence / porušená glukózová tolerance / diabetes
 - obezita
 - dyslipidemie
- jejich společný výskyt je častější než by odpovídalo náhodnému souvysytu = **METABOLICKÝ SYNDROM**
- genetický základ EH
 - 20-40% variability TK je určeno geneticky
- hypertenze je jednoznačným rizikovým faktorem **kardiovaskulární a cerebrovaskulární mortality** a rizikovým faktorem **selhání ledvin**
 - vzestup o každých 20mmHg SBP a 10mmHg DBP zdvojnásobuje riziko
 - významně potencuje proces aterosogeneze – mechanické poškození endotelu usnadňuje působení všech ostatních faktorů
 - při již rozvinuté ateroskleróze napomáhá její akutní manifestaci (ruptura plátu)

7

TK x mortalita – celková, ICHS a CMP



Metabolický syndrom



9

Patogeneze EH

- EH má několik patogenetických komponent, které se v rozvinuté formě podílejí na manifestaci EH, u různých lidí ale pravděpodobně různou měrou = **HETEROGENNÍ ONEMOCNĚNÍ** (které asi nebude v budoucnu léčeno u všech stejně - FARMAKOGENETIKA)
 - vše co ovlivňuje **srdeční výdej**
 - zvýšená aktivita sympatického nervového systému
 - snížená citlivost k inzulinu
 - snížená senzitivita baroreflexu
 - aktivace osy hypotalamus - hypofýza (ACTH) - nadledvina (glukokortikoidy a aldosteron)
 - zvýš. velikost levé komory
 - vše co ovlivňuje **cirkulující volem**
 - vyšší plazmatické hladiny jednotlivých součástí RAS (t.j. hladina reninu, ACE, AGT)
 - variabilita enzymů syntetizujících steroidy, zejm. aldosteron-syntetázy
 - zvýš. citlivost k Na (centrální osmorecepce a tubuloglomerulární zpětná vazba)
 - snížená citlivost k inzulinu
 - změny hladin nebo působení atrálního natriuretického peptidu (ANP)
 - vše co ovlivňuje **periferní rezistenci**
 - zvýšená aktivita sympatického nervového systému
 - vyšší plazmatické hladiny jednotlivých součástí RAS (t.j. hladina reninu, ACE, AGT)
 - zvýš. aktivace ATR1 jako důsledek genet. variability
 - kalikrein-kininový systém
 - poměr mezi hladinami para-/autokrinních vazopresorických (endotelin, TXA) a vazodilatačních mediátorů (NO, adenosin)
 - vše co ovlivňuje **poddajnost, hypertrofii a remodelaci cév**
 - růstové faktory jejich receptory
 - oxidační stres
 - změněné transportní procesy na buněčné membráně (Na⁺/H⁺ transport)
 - ostatní
 - snížený počet nefronů
 - fetální programování

10

Patogeneze EH

- není jasné co se uplatňuje jako primární faktor a co jako sekundární
 - např. primární zvýšení CO musí být provázeno změnou perif. rezistence aby nedošlo k hyperperfuzi tkání
 - ↑ CO se zřejmě více uplatňuje v počátku onemocnění u mladších osob
 - dobře reagují na β -blokátory
 - nebo prim. změna perif. rezistence musí být provázena zvýšením CO aby nedošlo k hypoperfuzi tkání
 - zvýšená periferní rezistence je běžná u většiny hypertoniků
 - u normotnických potomků hypertoniků se nalézá větší levá komora – zřejmě jako kompenzace ↑ perif. rezistence

11

Genetika EH

- studie – populační, na dvojčatech, adopční – ukázaly, že cca 20-40% variability TK je určeno geneticky
- z toho, co je známo o patogenezi EH se odvíjí i výběr “kandidátních genů”
 - SNS, RAAS (renin, AGT, ATR1, ACE, ...), endokrinní i parakrinní vazopresorické (endotelin, TXA) a vazodilatační mediátory (ANP, NO), ...
- doposud prokázáno pouze několik nesporných genetických faktorů
- v rámci původně širší skupiny ne-sekundárních hypertenzí byly nalezeny některé **monogenní formy**
 - glukokortikoidy-suprimovatelný hyperaldosteronismus
 - v důsledku mutací v genu pro aldosteron-syntázu není produkce aldosteronu regulována ATII ale ACTH (terapie glukokortikoidy utlumí produkci ACTH)
 - Liddleův syndrom
 - mutace genu pro podjednotku Na-kanálu, zvýšená reabsorbce Na v ledvině
 - zdánlivý nadbytek mineralokortikoidů
 - v důsledku mutace enzymu degradujícího kortizol v ledvině jeho lokálně zvýšená aktivita → ve větších dávkách má kortizol mineralokortikoidní účinek
 - pseudohyperaldosteronismus
 - mutace mineralokortikoidního receptoru → rezistence k aldosteronu
 - adrenogenitální syndrom (defekt 11- β -hydroxylázy nebo 17- α -hydroxylázy)

12

Faktory vnějšího prostředí

- příjem Na (soli)
 - po snížení příjmu obvykle pokles TK (i když ne vždy)
 - zvýšená citlivost k Na se uplatňuje zejm. v některých populacích (zejm. černoši), kde je příjem Na obecně nízký a proto je zajištěna intenzivní reabsorpce Na
 - přetrvává i v jiných podmínkách - "gen otroků"
 - na druhou stranu např. v Evropě je příjem soli obecně vysoký a přesto ne všichni jsou hypertenici
 - evidentně různá citlivost
- chron. stres
 - zpočátku reaktivní \uparrow TK vede k remodelaci cévní stěny a tím fixací hypertenze
 - prokázáno např. studiem srovnávající skupiny osob stejného věku a pohlaví ale různých profesí (= úrovně stresu) žijících ve stejném prostředí (jeptišky, letečtí dispečerři)
- nárůst tělesné váhy / nadváha / obezita
- alkohol ?

13

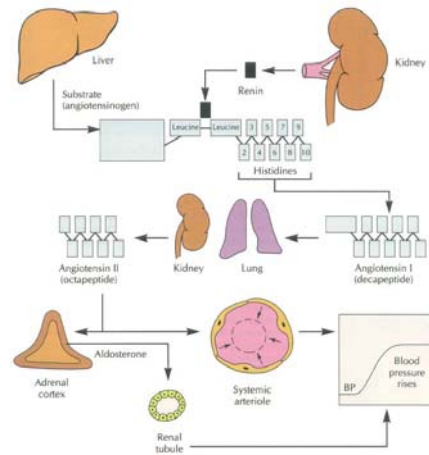
Patogeneze EH - komponenty

- (1) inzulínová rezistence
 - inzulín má anti-natriuretický efekt
 - stimuluje Na⁺/K⁺ ATP-ázu \rightarrow zvýšená reabsorpce Na v prox. i dist. tubulu
 - inzulín zvyšuje aktivitu SNS
 - tedy \uparrow CO, perif. rezistence a vazokonstrikce v ledvině, sekrece reninu
- (2) sympatický nervový systém
 - kontroluje Q (tedy CO) i R
 - noradrenalin z adrenergických nerv. zakončení a cirkulující adrenalin z dřeně nadledvin
 - α 1-receptory - konstrikce perif. arteriol
 - včetně aferentní a eferentní arterioly \rightarrow pokles RBF a GFR \rightarrow zvýšená resorpce Na
 - β 1-receptory – v srdci ionotropní a chronotropní účinek
 - β 1-receptory - v ledvině stimulují uvolnění reninu z granulárních JG-bb. a tím aktivaci systémového RAS

14

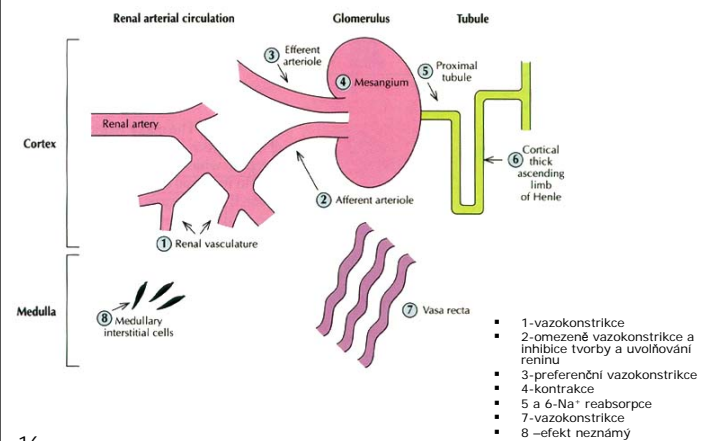
Patogeneze EH - komponenty

- (3) RAS - kaskáda enzymatických reakcí vedoucích k vytvoření ATII
 - systémový efekt
 - vazopresorický efekt
 - aktivace PLC \rightarrow PIP₂ \rightarrow DAG \rightarrow mobilizace intracelulárního Ca
 - stimulace uvolňování aldosteronu v kůře nadledvin
 - lokální účinek systémového ATII + zejm. lokálně tvořeny AGT \rightarrow ATII
 - dlouhodobější efekt zejm. v cévní stěně, myokardu a ledvině
 - hypertrofie a remodelace cévní stěny a myokardu
 - v ledvině hypertrofie glomerulů a proliferace mesangia



15

Lokální působení AT II v ledvině

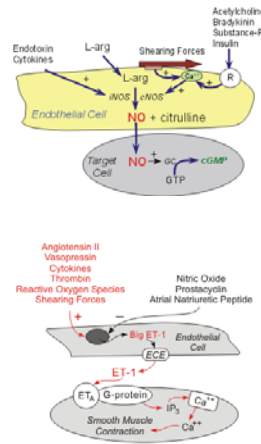


- 1-vazokonstrikce
- 2-omezení vazokonstrikce a inhibice tvorby a uvolňování reninu
- 3-preferenční vazokonstrikce
- 4-kontrakce
- 5 a 6-Na⁺ reabsorpce
- 7-vazokonstrikce
- 8 –efekt neznámý

16

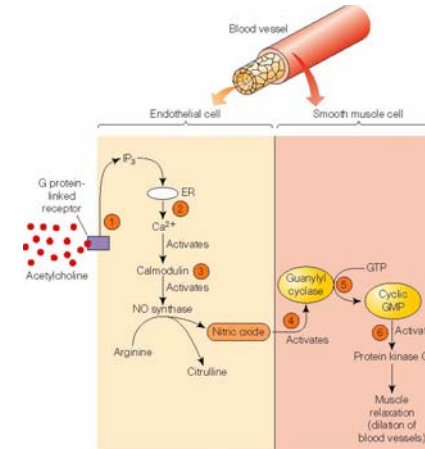
Patogeneze EH - komponenty

- (4) vazokonstrikční a vazodilatační mediátory
 - oxid dusnatý (NO)
 - tvořen NO syntetázou (NOS)
 - jednak konstitutivně exprimovanou (cNOS)
 - a jednak inducibilní (iNOS)
 - vede k relaxaci hl. svalstva cév
 - inhibuje proliferaci bb.
 - moduluje efekt jiných faktorů (ATII, endothelin, noradrenalin, ...)
 - endothelin
 - produkován endotelovými bb.
 - velmi silný vazokonstriktor
 - vazba na receptory



17

NOS/NO/cGMP/PKG



18

Diagnostika hypertenze

- (1) příležitostný TK
 - v sedě, klidu, po 10minutovém uklidnění, na dominantní paži s volně podloženým předloktím a tonometrem umístěným ve výši srdce, přiměřeně široká a dlouhá manžeta ((při obvodu paže pod 33cm šíře 12cm, u paže s obvodem 33-41cm manžeta 15cm a u paže nad 41cm manžeta 18cm)
 - klasický tonometr – auskultačně
 - digitální – oscilometricky
 - dopplerometricky
- (2) invazivní měření TK – katetr vyplněný tekutinou
- (3) ambulantní monitorování TK (AMTK neboli "Holter")
 - záznam TK celkem 24 (nebo 48) hodin
 - měření s periodicitou 15–30min během dne, 30–60min v noci
 - indikace
 - podezření na syndrom bílého pláště
 - na terapii rezistentní hypertenze
 - epizodické hypertenze
 - autonomní neuropatie
 - ověření účinnosti terapie
 - kolapsové stavy



19



"What fits your busy schedule better, exercising one hour a day or being dead 24 hours a day?"

20