

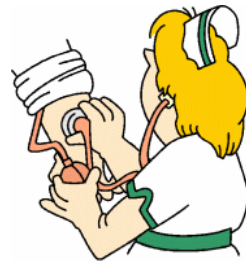
# Esenciální hypertenze

Regulace krevního tlaku

Stanovení normy

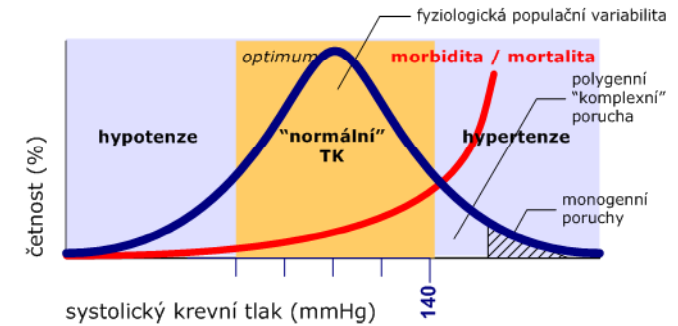
Patogeneze esenciální hypertenze (EH)

EH jako příklad komplexní nemoci



1

# Krevní tlak

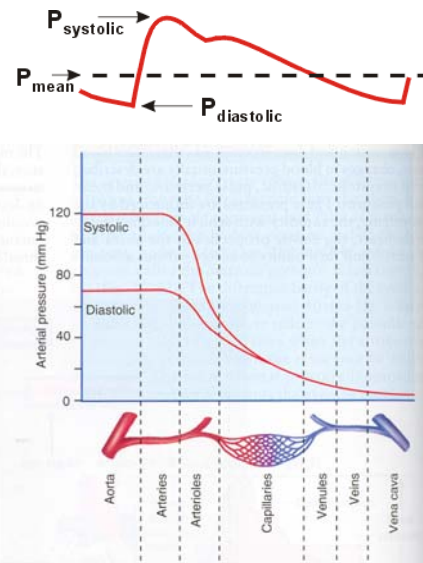


- TK je spojité znamení s charakteristickou populační distribucí
- stanovení hranice "normality" je vždy arbitrární
- TK u daného individua je výsledkem působení
  - genetických faktorů
  - faktoru zevního prostředí
  - aktivity endogenních regulačních mechanismů

2

# Regulace TK

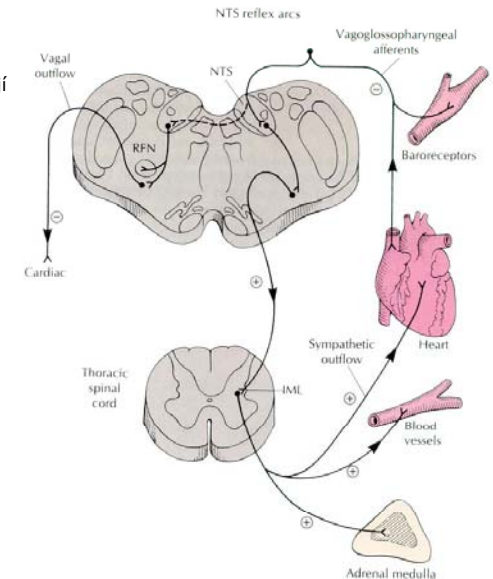
- SBP, DBP, MAP
  - $MAP = DBP + 1/3(SBP - DBP)$
- TK (P) je výsledkem fyzikálních vlastností cirkulace (poddajnost) a jejího roztažení náplní
  - $P = Q \times R$  (Ohmův zákon)
    - $Q = \text{průtok} - \text{určen přibližně } CO (= SV \times f)$ 
      - $SV = EDV$  ( $\rightarrow$  preload) -  $ESV$  ( $\rightarrow$  afterload a kontraktilita)
    - $R = \text{rezistence} - \text{určena } k \times \eta \times d / \pi \times r^4$ 
      - $\eta = \text{viskozita krve}$ ,  $d = \text{délka cévy}$ ,  $r = \text{poloměr cévy}$
- 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

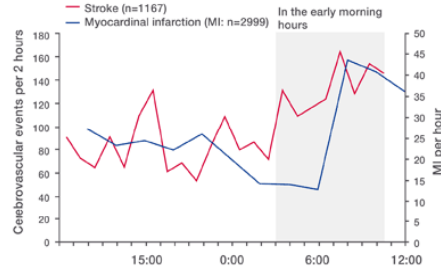
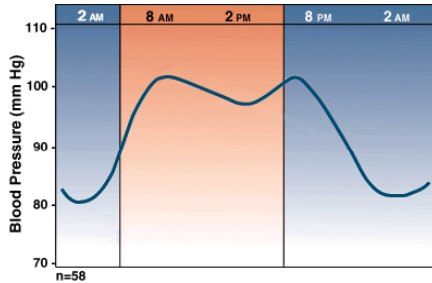
# Regulace TK - baroreflex

- hlavní krátkodobá regulace TK
  - aferentace
    - baroreceptory oblouku aorty a karotických bifurkací signalizují do prim. centra (n. tractus solitarii)
  - 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 zvýšením perif. cévní rezistence
    - rizikový faktor hypertenze a kardiovaskulární mortality



4

# Cirkadiánní rytmicita TK

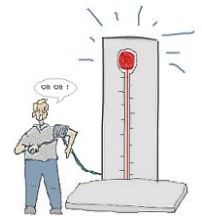


5

# 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



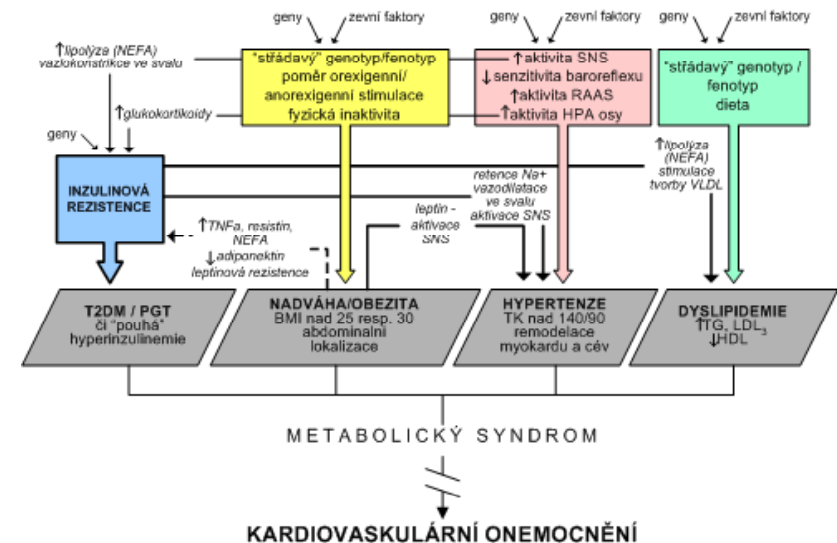
6

# 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
    - diabetiků a chronického selhání ledvin by měl být tlak <130/80mmHg
  - stupeň
    - mírná 140 – 179/90 – 104
    - středně závažná 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 sdružena s řadou metabolických odchylek
  - inzulinová rezistence / porušená glukózová tolerance / diabetes
  - obezita
  - dyslipidemie
- jejich společný výskyt je častější než by odpovídalo náhodnému souvřskytu = **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 aterosklerózy – mechanické poškození endotelu usnadňuje působení všech ostatních faktorů
  - při již rozvinuté ateroskleróze napomáhá její akutní manifestaci (ruptura plátu)

7

# Metabolický syndrom



8

## 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)
  - (1) 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
  - (2) 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 atrialního natriuretického peptidu (ANP)
  - (3) 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)
  - (4) vše co ovlivňuje **poddajnost, hypertrofii a remodelaci cév**
    - růstové faktory jejich receptory
    - oxidační stres
    - změněné transportní procesy na buněčné membráně (Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> transport)
  - (5) ostatní
    - snížený počet nefronů
    - fetální programování

9

## 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 genu"
  - 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
  - zdanlivý 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)

10

## 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 hypertonicí
    - evidentně různá citlivost
- chron. stres
  - zpočátku reaktivní ↑ TK vede k remodelaci cévní stěny a tím fixaci hypertenze
    - prokázáno např. studiemi srovnávající skupiny osob stejného věku a pohlaví ale různých profesí (= úrovní stresu) žijících ve stejném prostředí (jeptišky, letečtí dispečeri)
- nárůst tělesné váhy / nadváha / obezita
- alkohol ?

11

## 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 širě 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



12



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