

Systemová arteriální hypertenze (SAH)

Regulace krevního tlaku

Stanovení normy TK

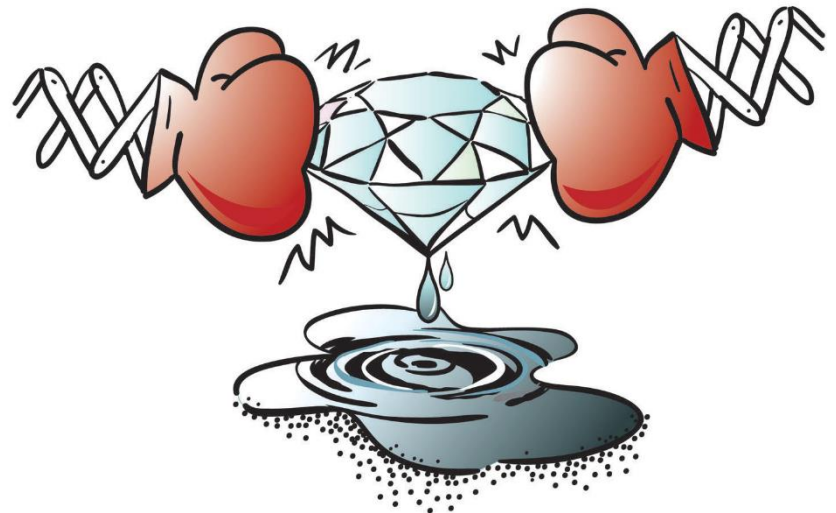
Etiopatogeneze SAH

Remodelace cév a další důsledky

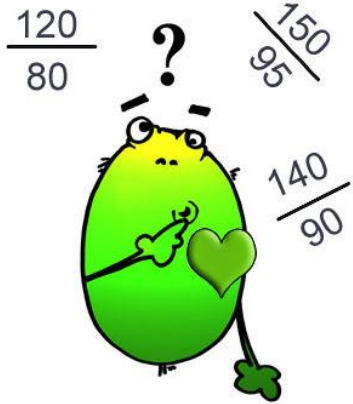


Tlak - hypertenze

- arteriální
 - systémová
 - plicní
 - primární
 - sekundární
 - prekapilární
 - postkapilární
 - hyperkinetická
 - lokální
 - koarktace aorty
- venózní
 - systémová
 - kongestivní srdeční selhání
 - lokální
 - portální



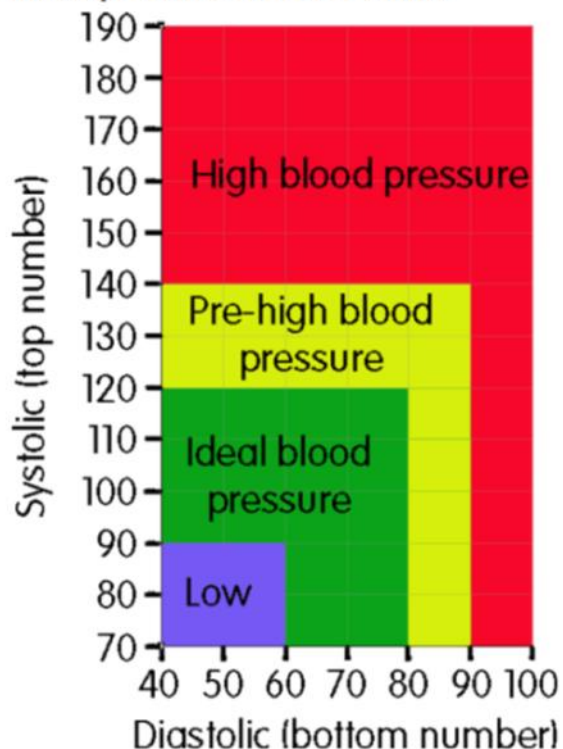
Systémová arteriální hypertenze (SAH)



- Paul Dudley White (1931):
 - *"The treatment of the hypertension itself is a difficult and almost hopeless task in the present state of our knowledge and in fact, for ought we know the hypertension may be an important compensatory mechanism which should not be tampered with even if it were certain that we could control it."*
- původní hypotéza
 - SAH je kompenzatorním mechanismem následujícím zúžení arteriálního průsvitu resp. snížení poddajnosti cév
- v současnosti
 - SAH je proces vedoucí k zúžení arteriálního průsvitu resp. snížení poddajnosti cév

SAH - základní fakta

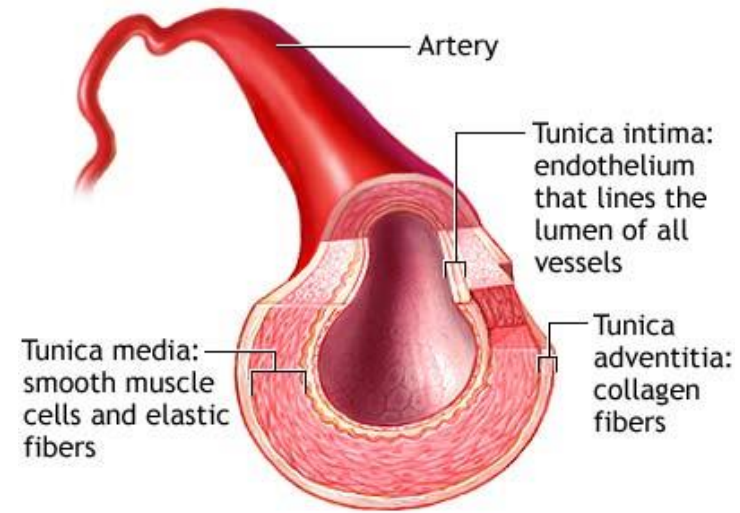
Blood pressure chart for adults


































- trvalé zvýšení periferního kr. tlaku (nad 140/90), které vede k vyšší incidenci mozkových, srdečních a renálních onemocnění
 - iničiálně
 - LV hypertrofie
 - lehká kognitivní dysfunkce
 - mikroalbuminurie
 - později
 - infarkt myokardu
 - (kongestivní) srd. selhání
 - arytmie
 - mozk. mrtvice
 - renální selhání (nefroskleróza, proteinurie)
 - retinopatie
 - demence
- často sdružena s inzulínovou rezistencí, nadváhou / obezitou a dyslipidemií = **METABOLICKÝ SYNDROM**

Cévy – morfologie & funkce

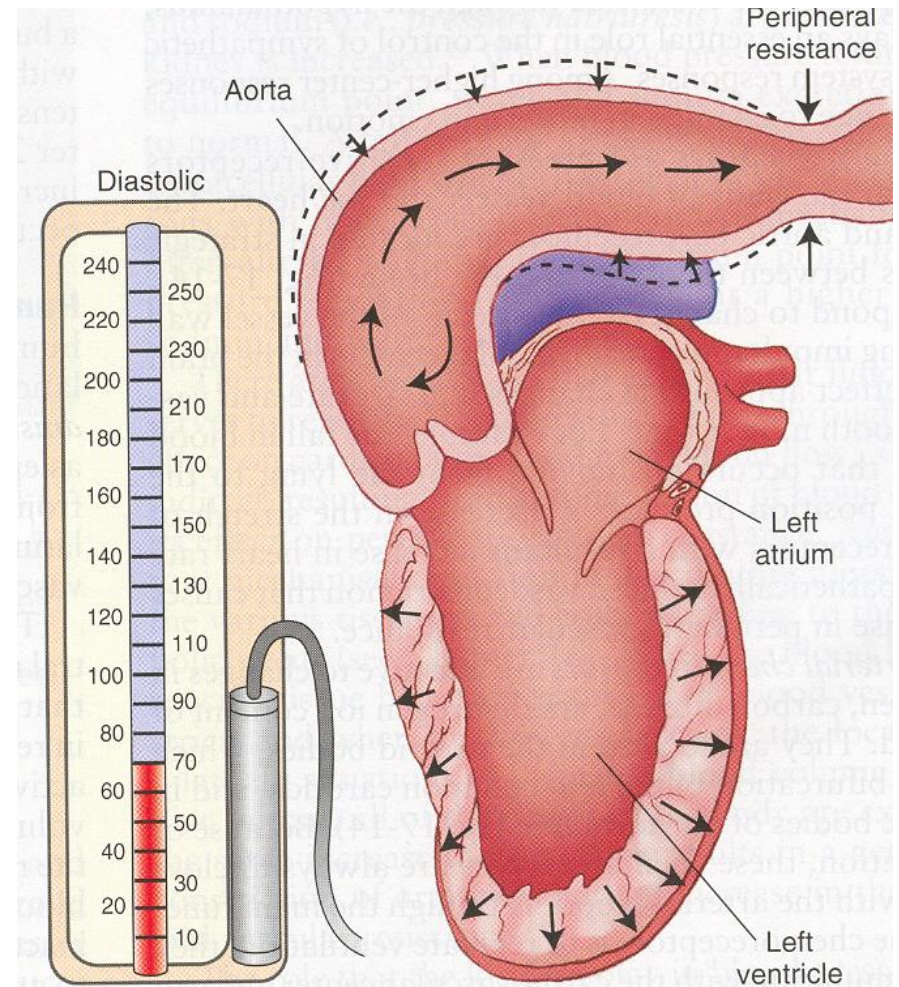
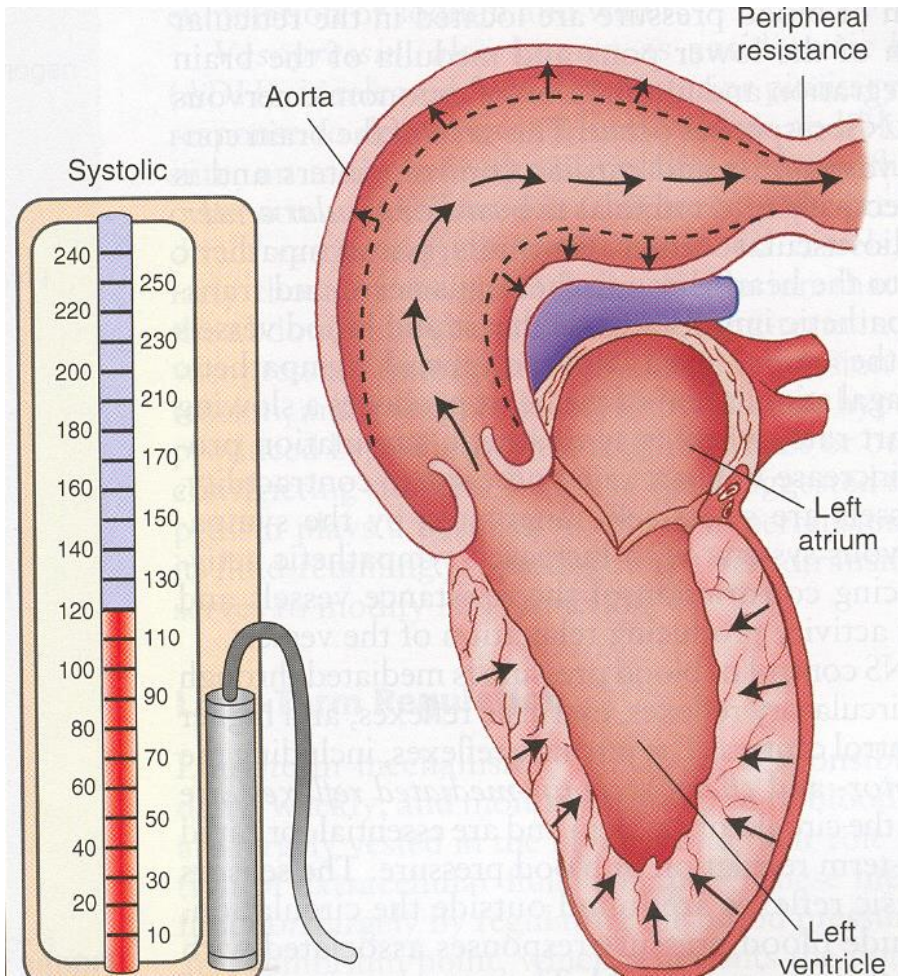
- prototypická struktura
 - intima
 - endotel + bazální membrána
 - media
 - hladké sval. bb, elastin
 - adventicia
 - kolagen
- parametry cirkulace krve ovlivňované cévou
 - rychlost a rezistence = hl. sval. bb.
 - pulzová vlna = elastin
 - limitace rozpětí = kolagen
- typy cév
 - kapacitní (např. aorta, karotidy, velké cévy končetin)
 - elastin (konzervace energie)
 - odporové
 - proměnlivá rezistence
 - vyživovací – terminální
 - regulace perfuze kapilárami
 - kapiláry
 - filtrace, difuze
 - kapacitní (venuly a vény)
 - shunty (AV anastomózy)
 - obchází kapiláry
 - lymfatické cévy



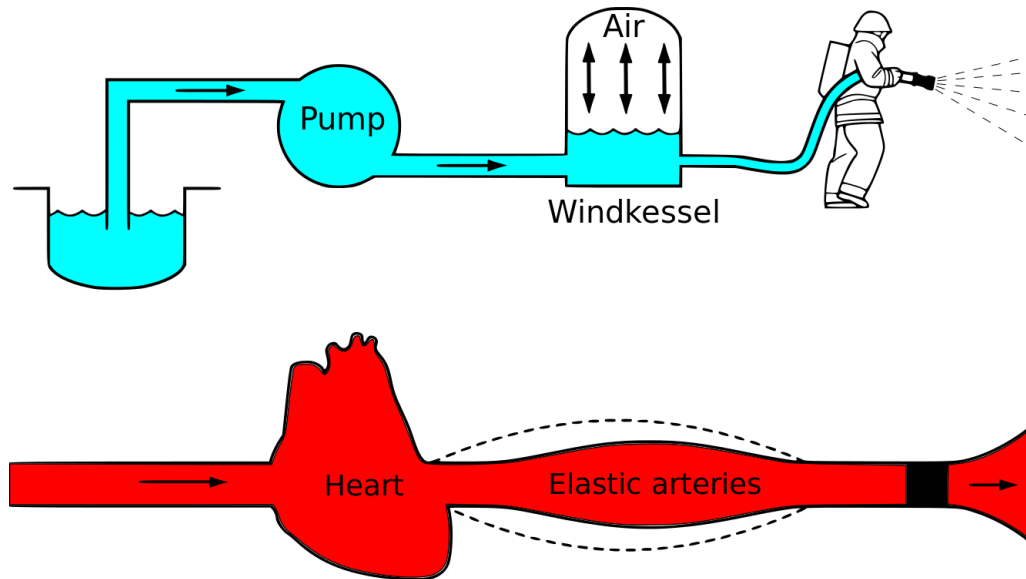
ADAM.

							
	Aorta	Artery	Arteriole	Capillary	Venule	Vein	Vena Cava
Diameter	2 cm	4 mm	50 μ m	8 μ m	40 μ m	1.5 mm	3 cm
Wall Thickness	2 mm	1 mm	20 μ m	1 μ m	2 μ m	5 μ m	1.5 mm
Wall Thickness / Lumen Radius	1/5	1/2	>1	1/4	1/10	1/5	1/10
Endothelium							
Elastin							
Smooth Muscle							
Collagen							

Kontinuita toku krve – elasticita cév

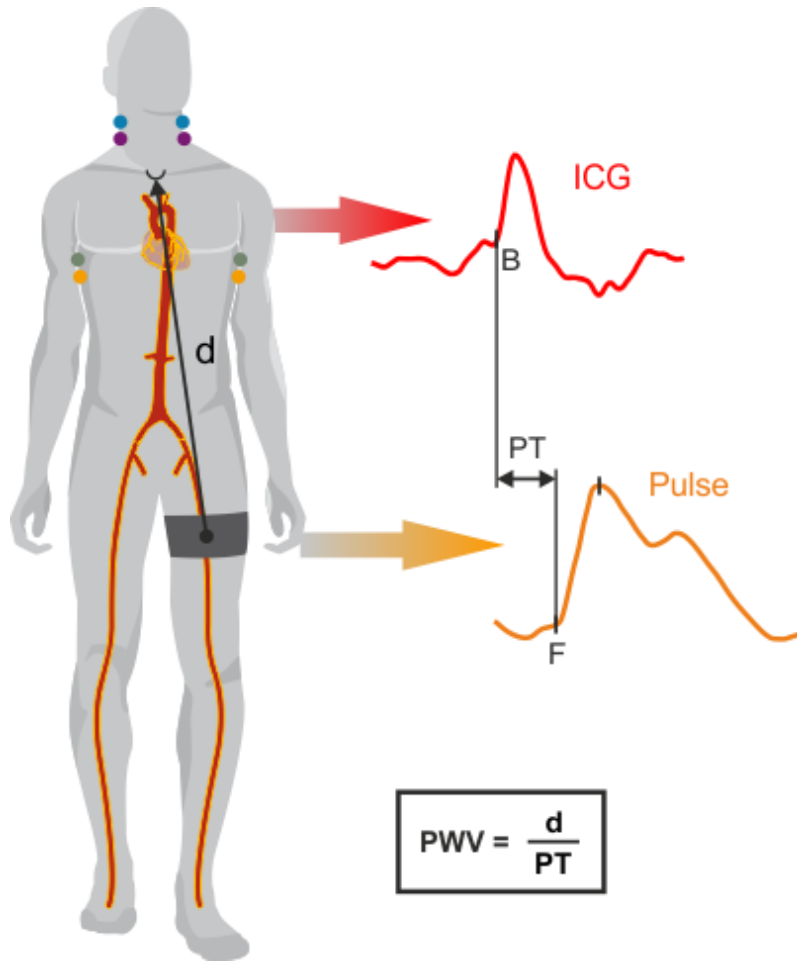


„Windkessel“ efekt



- stěna velkých (kapacitních) tepen (tj. aorta, společné karotidy, subklávie a jejich velké větve společně v plicní arterii) obsahují elastická vlákna tvořená elastinem
- rychlost a objem krve vstupující do těchto tepen v systole významně převyšuje množství, které je opouští to v důsledku arteriální periferní rezistence
- část objemu krve (cca 50%) je tedy „uchován“ na dobu diastoly
- **důsledkem „windkessel“ efektu je:**
 - ↓ pulzního tlaku během srdečního cyklu
 - ↑ efektivita srdce jako pumpy
 - kontinuálnější tok krve
 - zajištění orgánové perfuze během diastoly
 - specificky to napomáhá perfuzi koronárních tepen během diastoly

PWV – měření rychlosti pulzní vlny

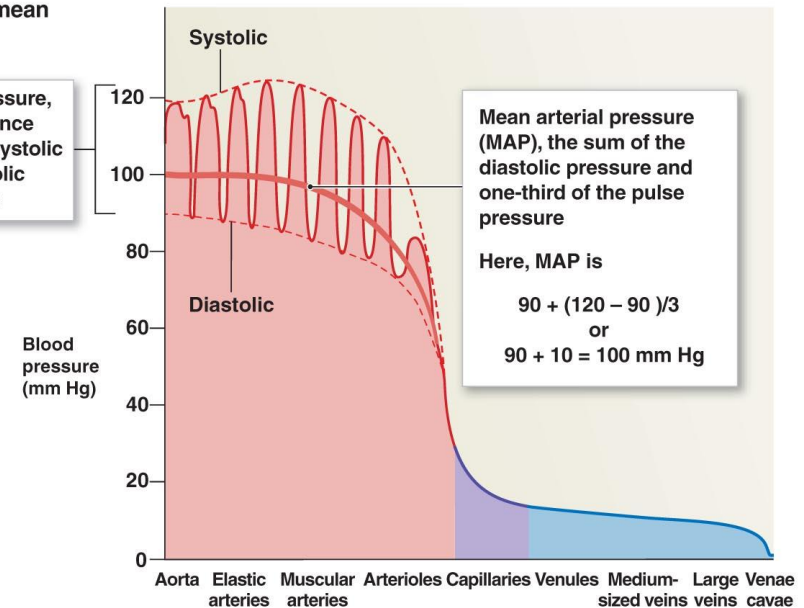


Measuring carotid-femoral pulse wave velocity

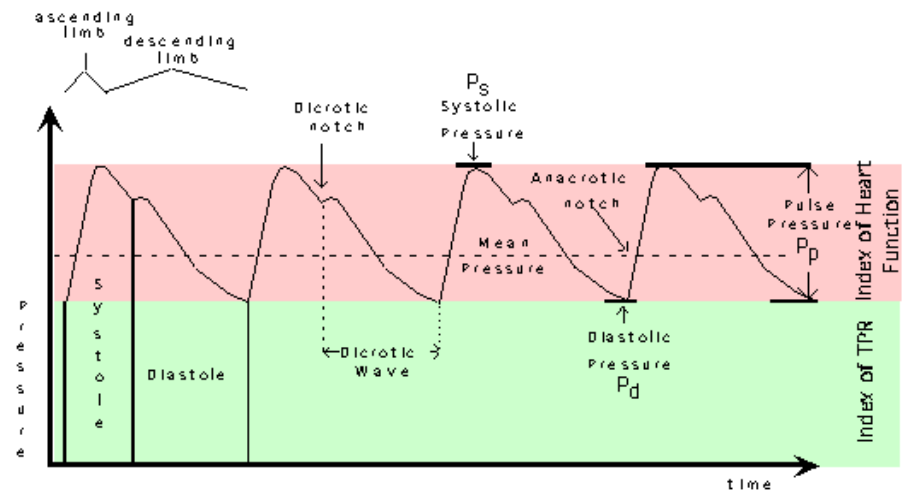
Tok krve

- velké arterie
 - pulzatilní, diskontinuitní
- tlaky
 - arteriální
 - **systolický**
 - roste fyziologicky s věkem a nárůstem arteriální 'stiffness'
 - **diastolický**
 - ukazatel celk. perif. rezistence
 - venózní
 - měříme zpravidla jako centrální
 - plicní
 - důležité pro posouzení etiologie plicní hypertenze
 - **pulzní**
 - rozdíl SBP – DBP
 - významný parametr mortality
 - podílí se na 'shear stress'
 - střední (MAP)
 - integrál křivky fluktuací

The calculation of mean arterial pressure

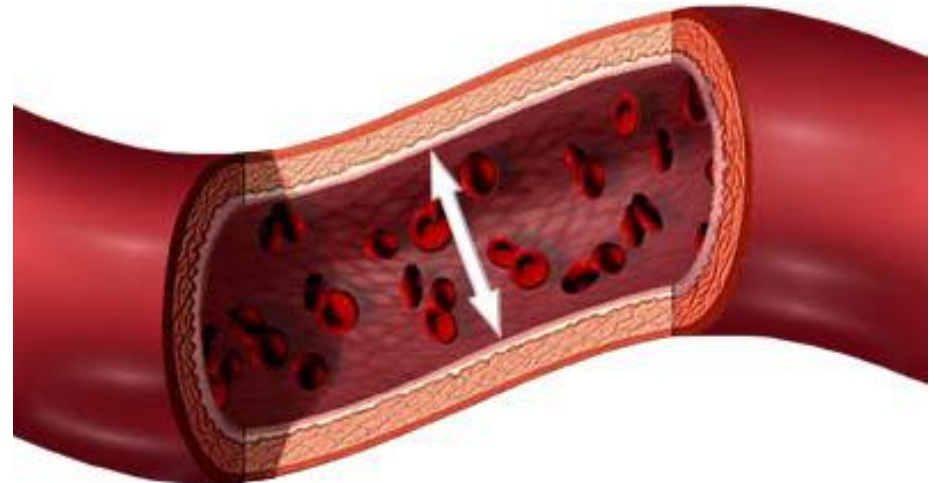


© 2011 Pearson Education, Inc.



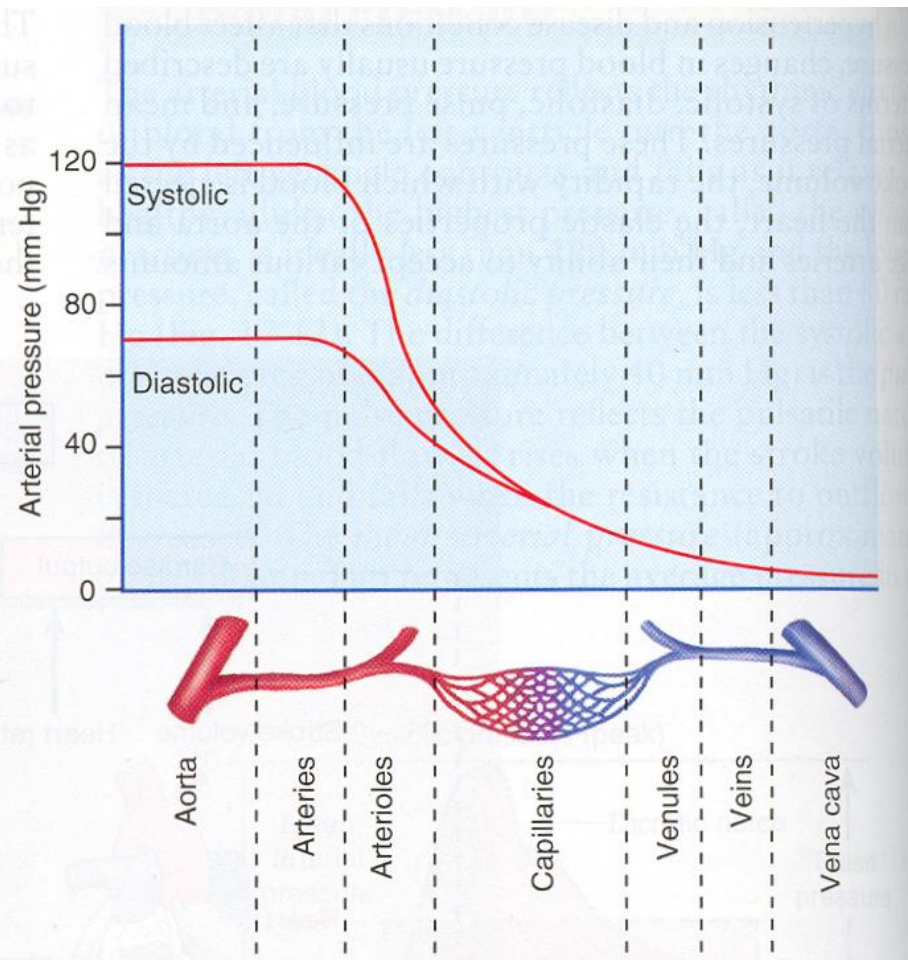
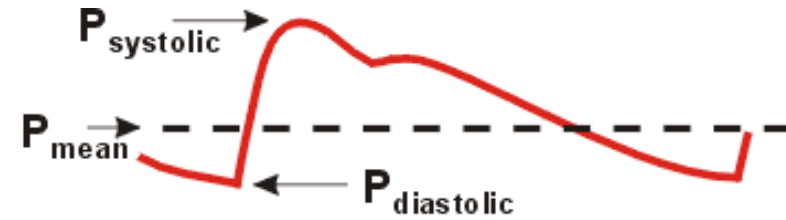
Krevní tlak

- TK = síla, která pohybuje tekutinou v cirkulaci a zároveň síla působící na stěnu cévy
- TK (P) je výsledkem fyzikálních vlastností cirkulace (= poddajnost) a jejího roztažení náplní
 - **P = Q × R** (Ohmův zákon)
 - Q = **průtok** – určen přibližně CO (= SV × f)
 - SV = EDV – ESV
 - EDV → preload → plnění, tedy žilní návrat, tedy (efektivní) cirkulující volum
 - 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



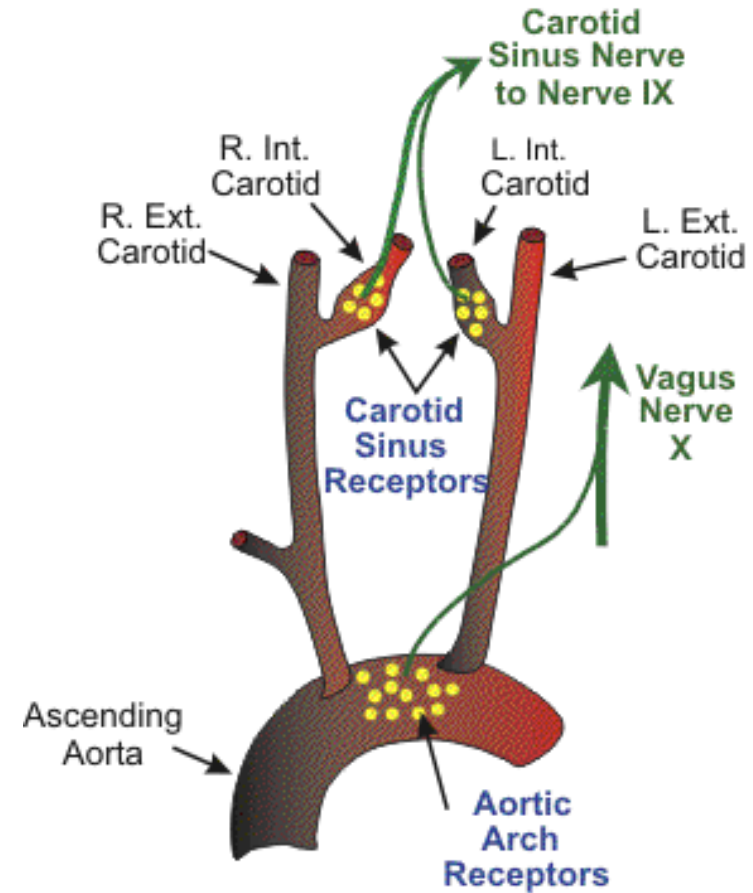
Regulace TK

- TK se periodicky mění v závislosti na rytmické eejkci krve ze srdečních dutin
 - SBP, DBP, MAP
 - $MAP = DBP + 1/3(SBP - DBP)$
- **$P = Q \times R$** → regulace TK prostřednictvím ovlivňování Q, R nebo obou
 - krátkodobá regulace
 - operuje zejm. se změnami CO (f, kontraktilita) a r
 - r – změna zejm. v odporových cévách (= arterioly), které určují vtok do mikrocirkulace
 - dlouhodobá regulace
 - humorální – via Na a H₂O
- regulace
 - systémová = baroreflex
 - lokální = auto-/parakrinní mediátory
 - důležitá při fixaci hypertenze (vazokonstrikce jako obrana proti hyperperfuzi, později hypertrofie stěny cév)

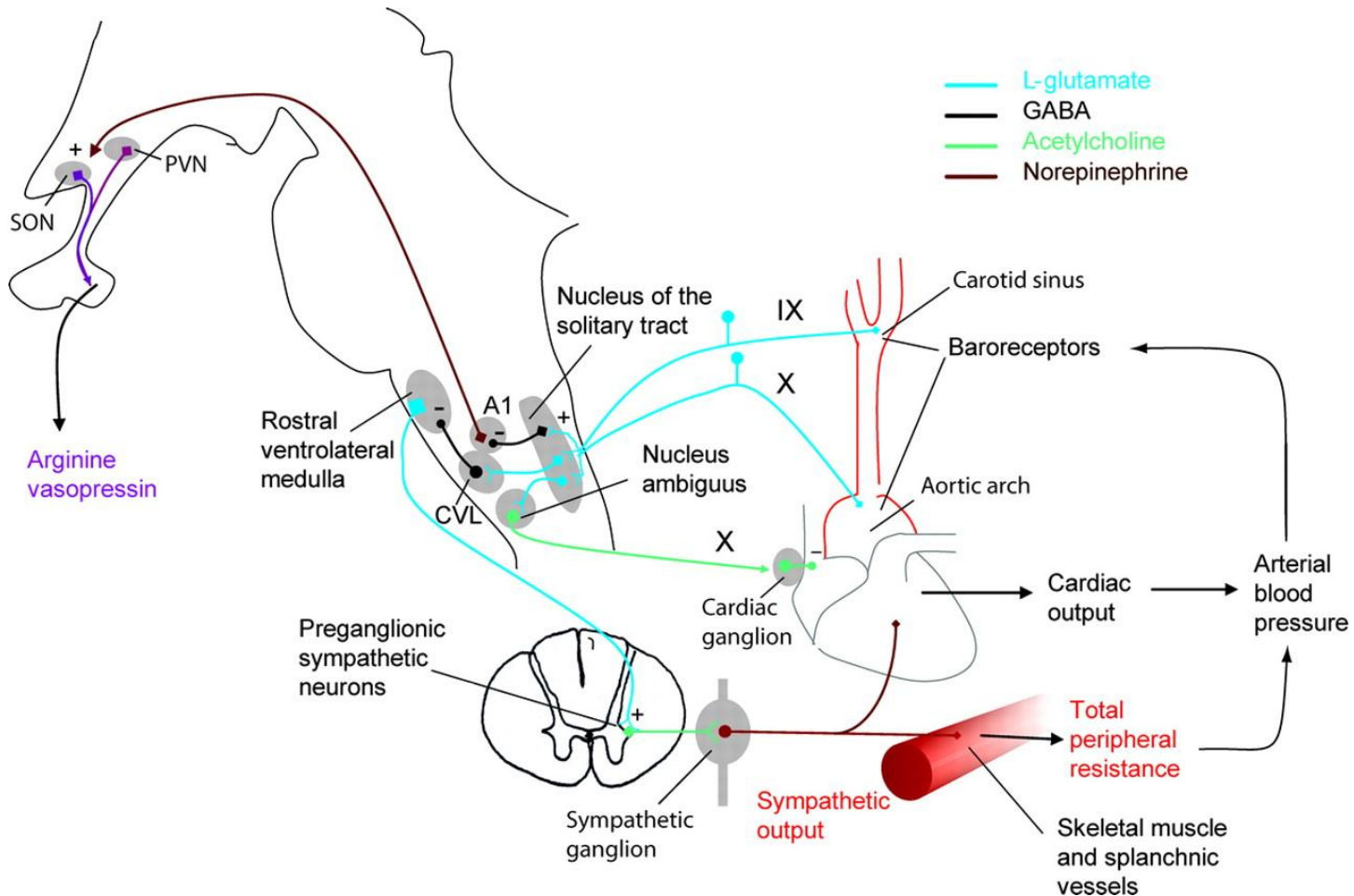


Neuroregulace TK - baroreflex

- hlavní **krátkodobá** (ale permanentní) regulace TK
 - aferentace
 - baroreceptory oblouku aorty a karotických bifurkací signalizují do prim. kardiovask. centra
 - n. tractus solitarii
 - zčásti též chemoreceptory v karotických tělískách
 - eferentace
 - snížení aktivace eferent. sympatických neuronů → **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. arterioli včetně aferentní a eferentní arterioly → pokles RBF a GFR → zvýšená resorbce 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
 - aktivace eferent. **parasymptických neuronů** (n. vagus)
- intermitentní hypoxie (např. **obstrukční spánková apnoe**)
 - protože periferní (a zčásti i centrální) chemoreceptory mají přesah do vazomotorických center → aktivace SNS hypoxií (ve spánku)
 - postupně fixace hypertenze zvýšením perif. cévní rezistence
 - rizikový faktor hypertenze a kardiovaskulární mortality



Arteriální baroreflex



The arterial baroreceptors are mechanoreceptors located in the carotid sinuses (innervated by the glossopharyngeal nerve, IX) and aortic arch (innervated by the vagus nerve, X) that respond to stretch elicited by increase in arterial pressure. Primary baroreceptor afferents provide monosynaptic excitatory input to the nucleus of the solitary tract. Barosensitive NTS neurons initiate a sympathoinhibitory pathway that involves a projection from the NTS to interneurons in the caudal ventrolateral medulla (CVL) that send an inhibitory projection to sympathoexcitatory neurons located in the rostral ventrolateral medulla. The baroreflex-cardioinhibitory pathway involves a direct input from the NTS to a group of vagal preganglionic neurons located in the ventrolateral portion of the nucleus ambiguus (NA). These neurons project to the cardiac ganglion neurons that elicit bradycardia. The baroreflex, via the NTS, also inhibits secretion of arginine vasopressin by magnocellular neurons of the supraoptic (SON) and paraventricular (PVN) nuclei of the hypothalamus, in part by inhibiting noradrenergic cells of the A1 group.

Obstrukční spánková apnoe (OSA)

- periodický kolaps a obstrukce dýchacích cest během spánku
 - dispozice: krátký krk, anatomie ústní dutiny, tvar čelisti, obezita!!
- apnea 10-60s s různou periodicitou (až 1× za 30s)
- postihuje cca 4% lidí středního věku
- důsledky: denní ospalost, ranní bolesti hlavy, poruchy paměti, změny nálady, hypertenze



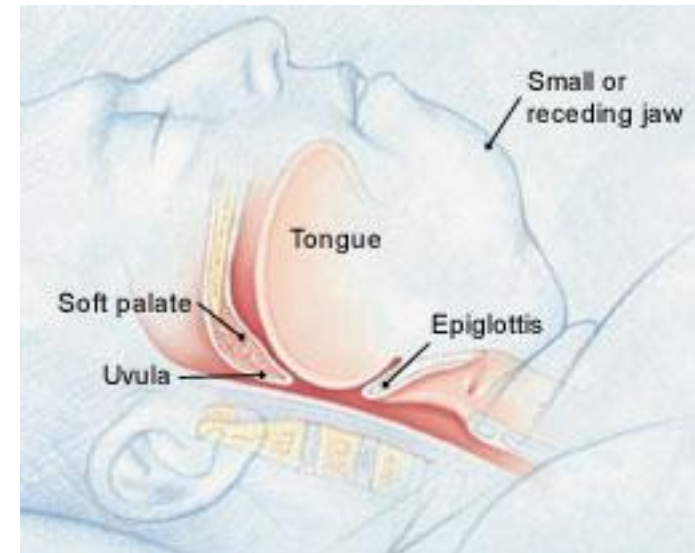
Normal Breathing

- Airway is open
- Air flows freely to lungs



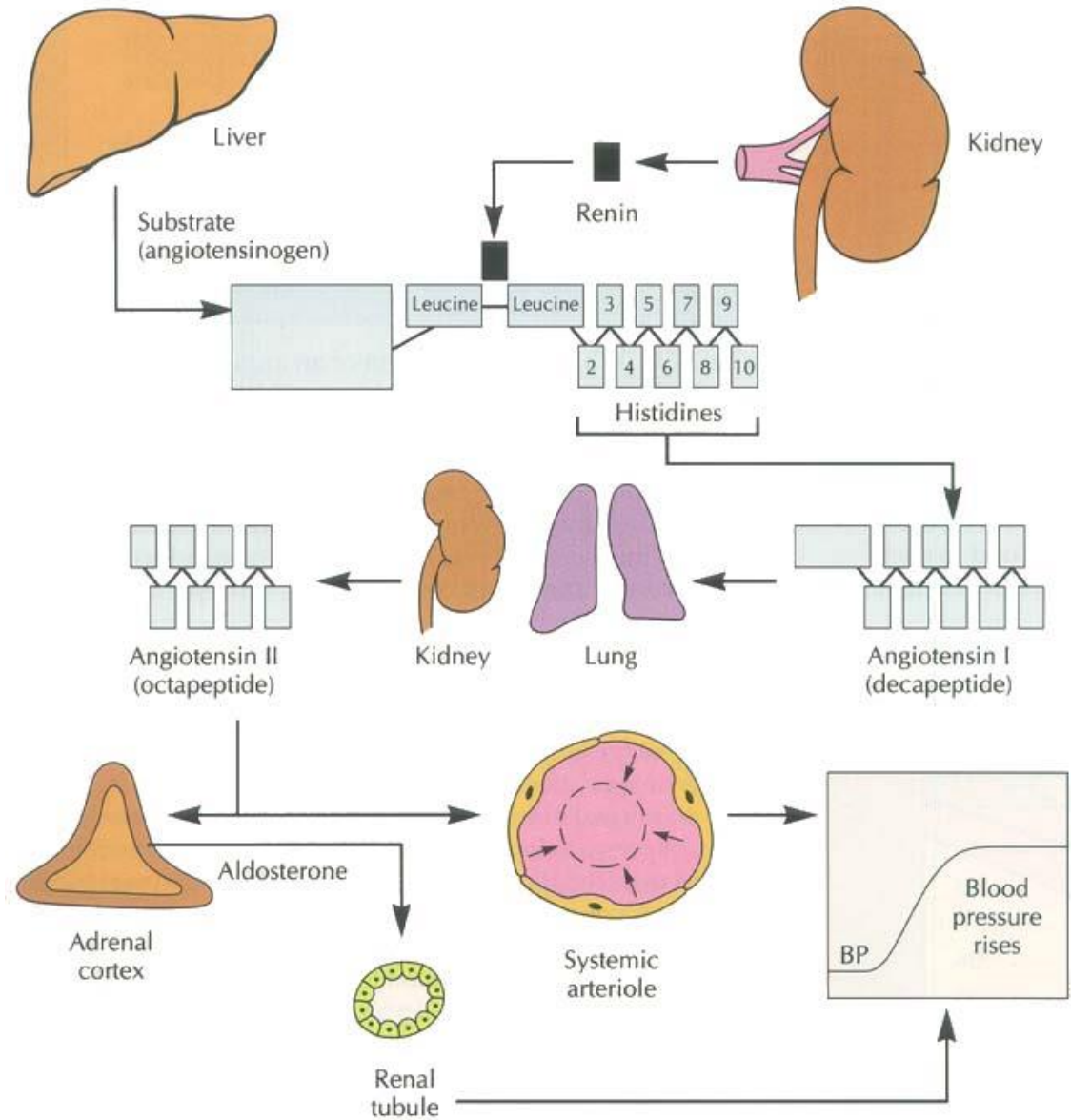
Obstructive Sleep Apnea

- Airway collapses
- Blocked air flow to lungs



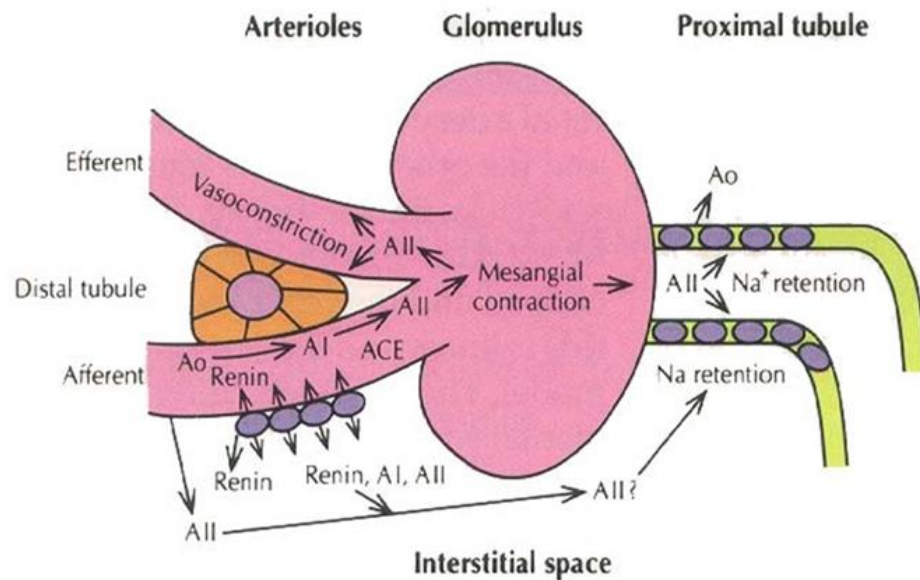
Humorální regulace TK

- (1) ledvina / kůra nadledvin → RAAS - hlavní **dlouhodobá** regulace TK
- (2) hypothalamus / neurohypofýza → vasopresin (ADH)
 - cestou V_2 receptorů
 - vedlejší role, zejm. regulace osmolality
- (3) dřeň nadledvin → adrenalin
- (4) srd. předsíně (pravá) → ANF
- (5) další
 - glukokortikoidy
 - inzulin
 - hormony štítné žlázy
 - růstový hormon
- (6) parakrinní mediátory



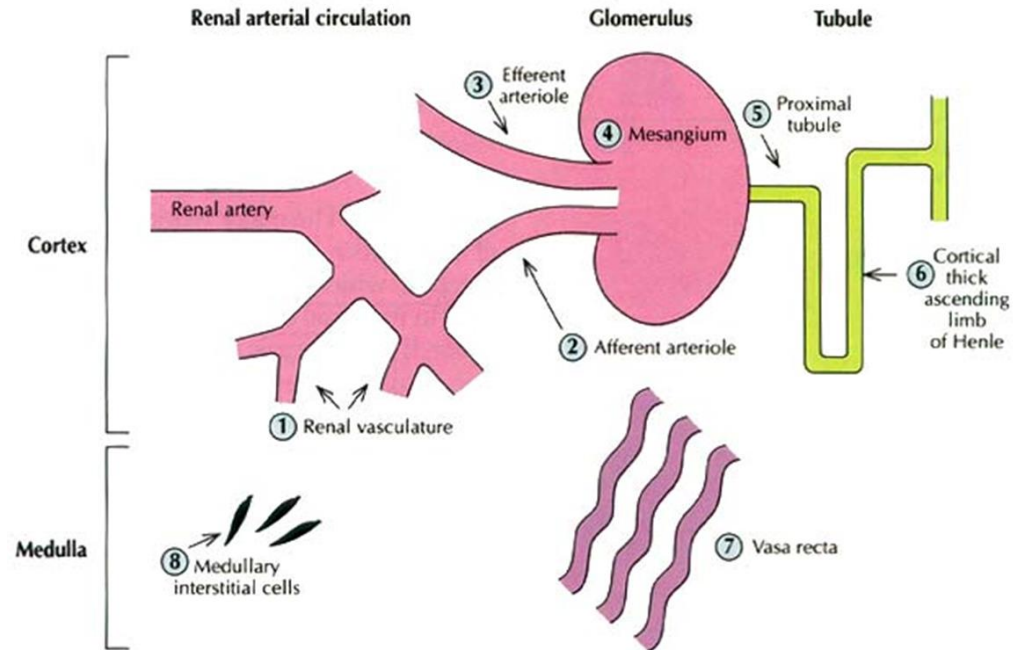
RAAS

- kaskáda enzymatických reakcí vedoucích k vytvoření ATII
- (1) akutní systémový efekt za účelem regulace kr. tlaku
 - vazopresorický efekt
 - aktivace PLC → PIP2 štěpen na IP3 a DAG → mobilizace intracelulárního Ca
 - stimulace uvolňování aldosteronu v kůře nadledvin
- (2) lokální účinek aktivace RAAS v ledvině za účelem autoregulace perfúze ledviny a udržení konstantní GFR
- (3) lokální účinek dlouhodobé systémové aktivace RAAS (tj. ATII) + dlouhodobé lokální tvorby AGT → ATII
 - efekt zejm. v cévní stěně, myokardu a ledvině
 - hypertrofie a remodelace **cévní stěny** a **myokardu**
 - v **ledvině** hypertrofie glomerulů a proliferace mesangia



RAAS - Efekty AT II v ledvině

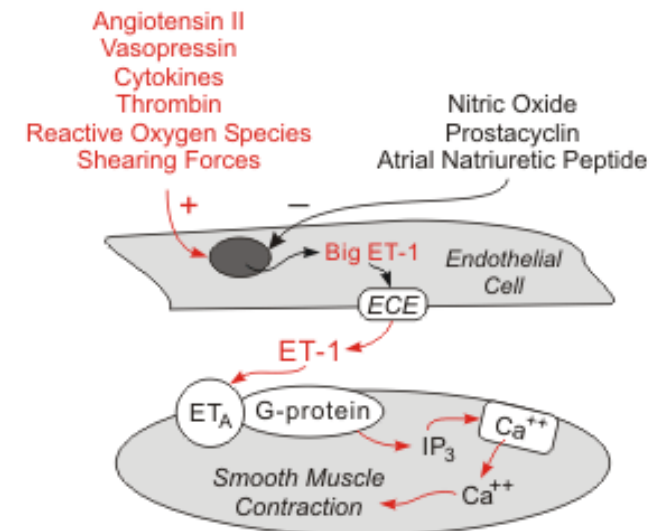
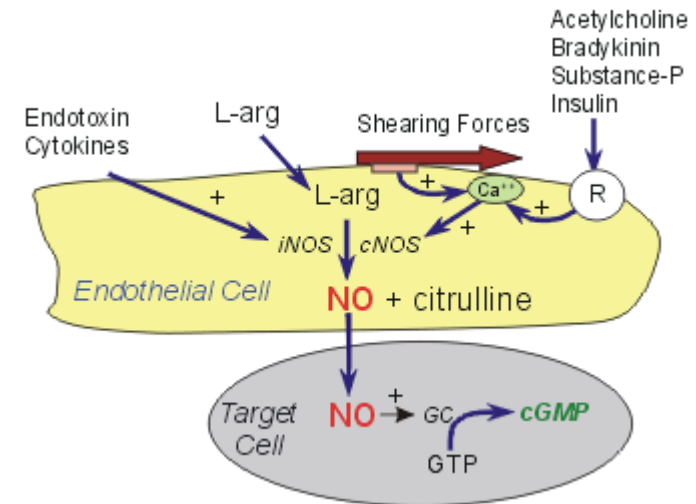
- velmi komplexní!
 - prakticky všechny segmenty a části nějak dotčeny
- akutně v pořádku – regulace
- chronicky (jako následek iritace a poškození při ledvinných onem. různé etiologie)
 - remodelace a sklerotizace glom. cév
 - fibróza intersticia
 - dysfunkce tubulárních bb.
 - expanze mesangia
 - ...
- z tohoto důvodu je terapeutická blokáda RAAS nejen základní **antihypertenzní** léčbou ale rovněž **renoprotektivní** (i bez nutnosti dalšího snižování kr. tlaku)



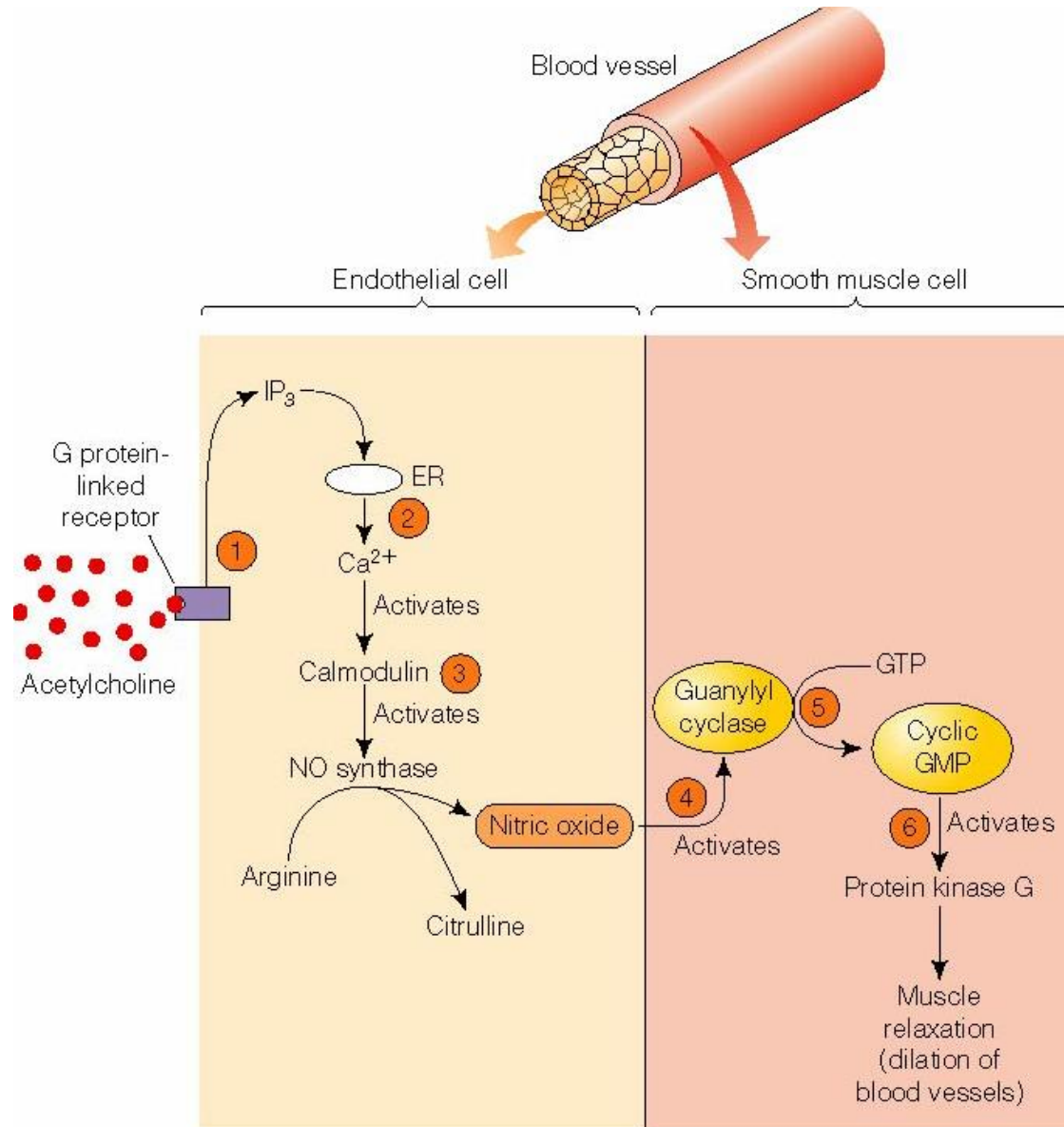
- 1-vazokonstrikce
- 2-omezeně vazokonstrikce a inhibice tvorby a uvolňování reninu
- 3-preferenční vazokonstrikce
- 4-kontrakce
- 5 a 6-Na⁺ reabsorpce
- 7-vazokonstrikce
- 8 –efekt neznámý

Parakrinní vazokonstrikční a vazodilatační mediátory

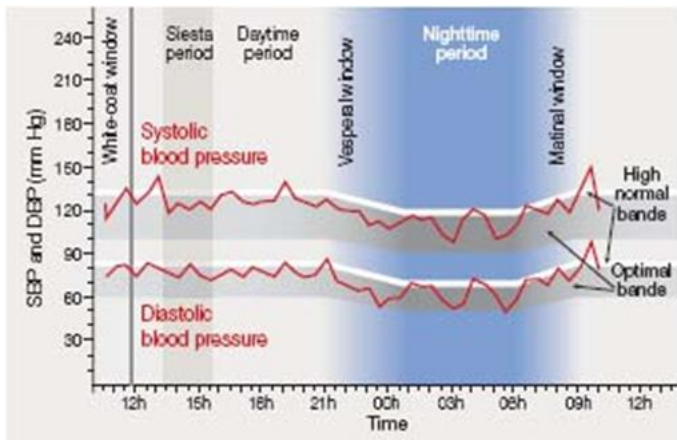
- oxid dusnatý (NO)
 - tvořen NO syntetázou (NOS)
 - jednak konstitutivně exprimovanou endotelovými bb. (eNOS)
 - a jednak inducibilní (iNOS)
 - vede k relaxaci hl. svalstva cév
 - inhibuje proliferaci bb.
 - moduluje efekt jiných faktorů (ATII, endothelin, noradrenalin, ...)
- endothelin
 - produkován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



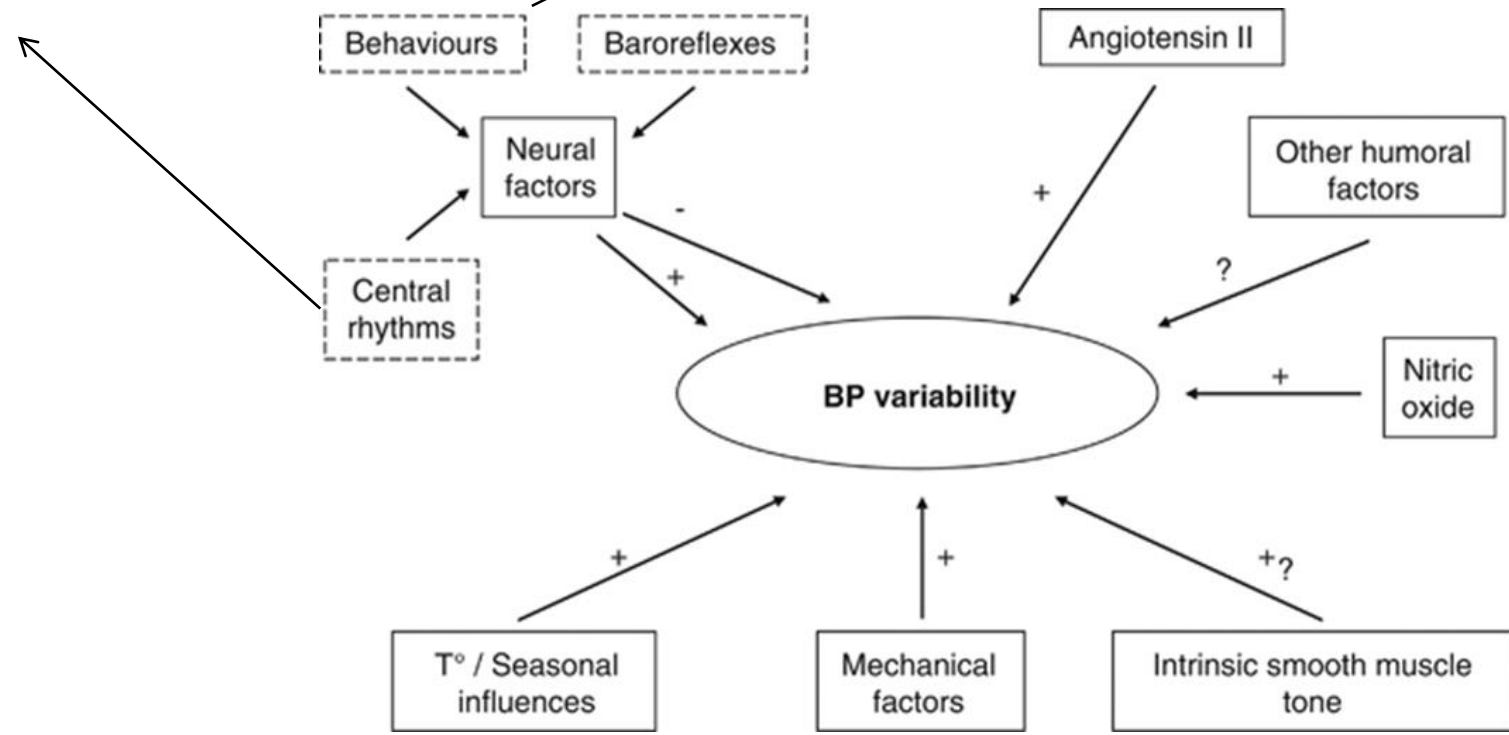
NOS/NO/cGMP/PKG



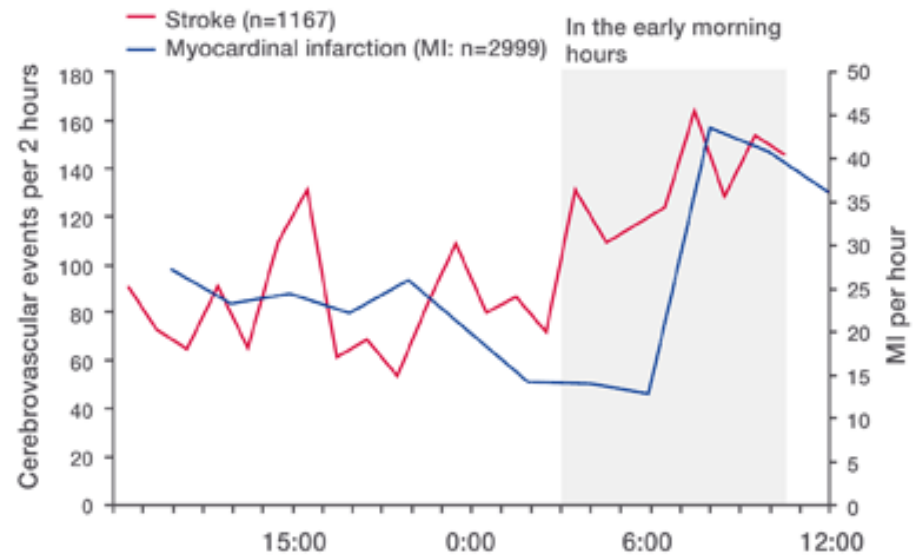
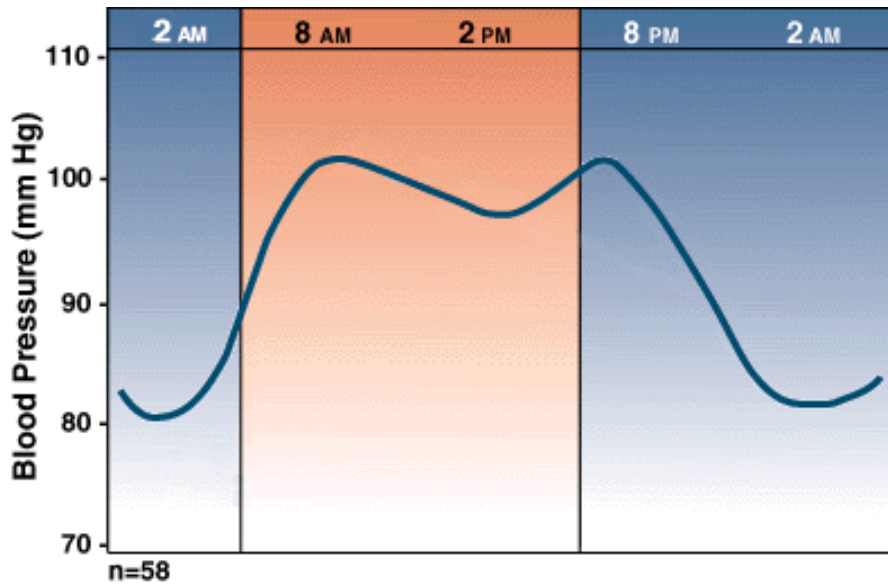
Variabilita TK



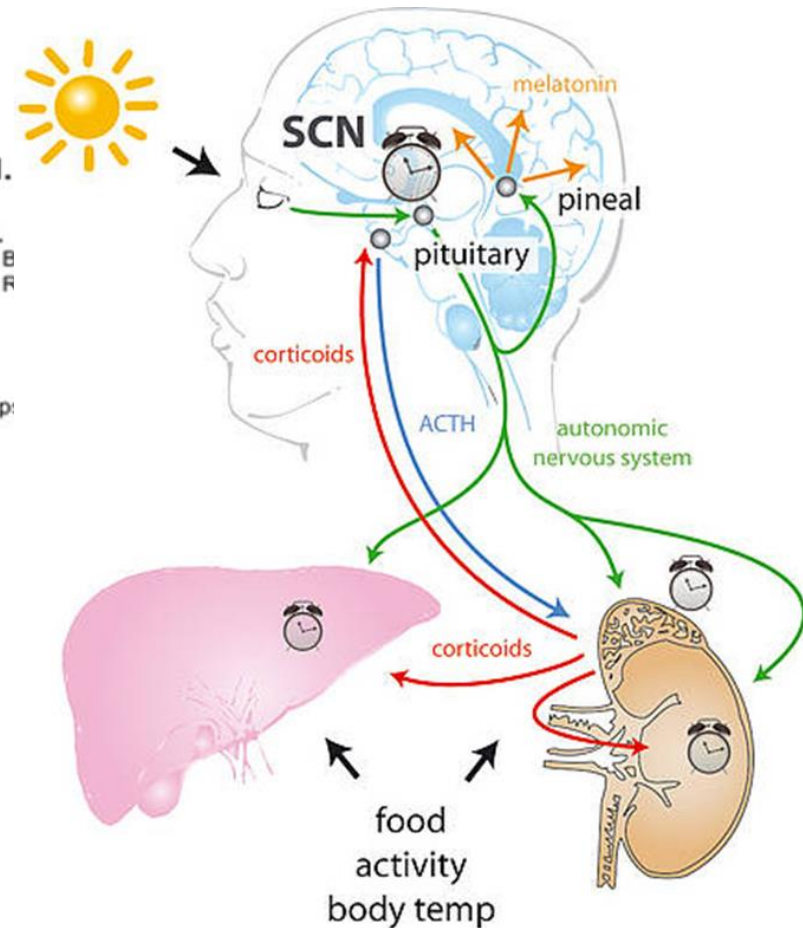
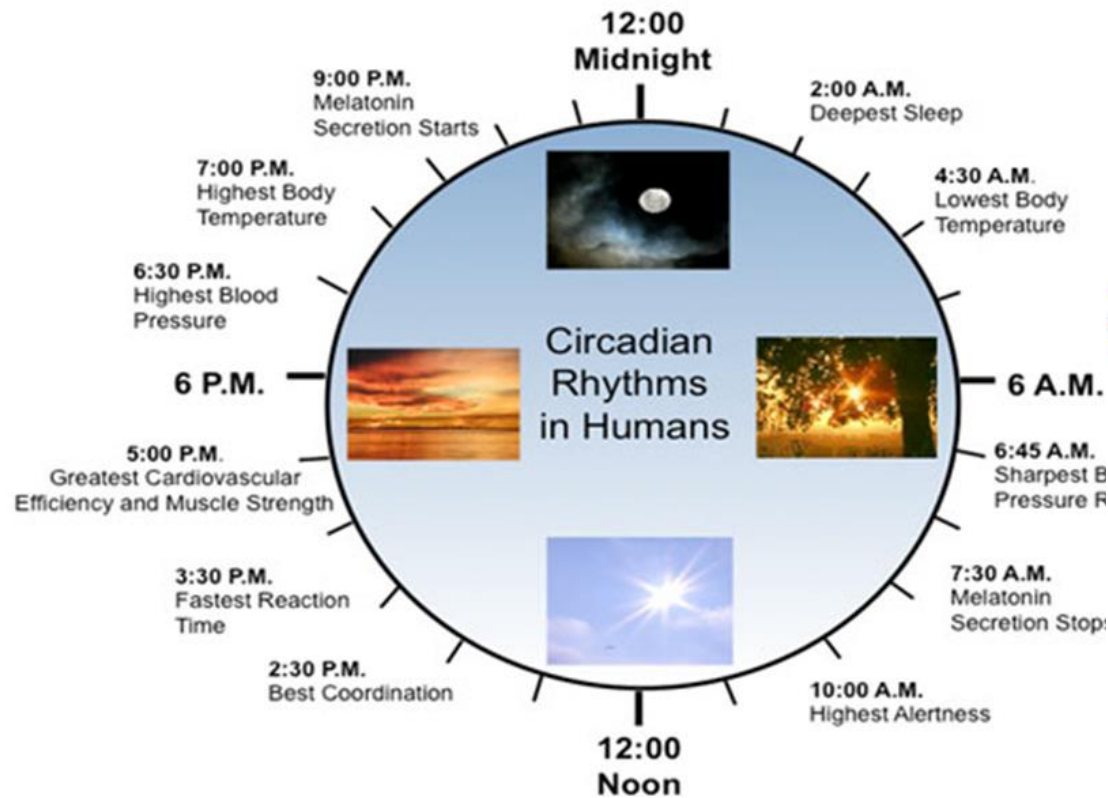
- ↑ kouření
- ↑ alkohol
- ± kofein
- ± Na⁺ (genetika)



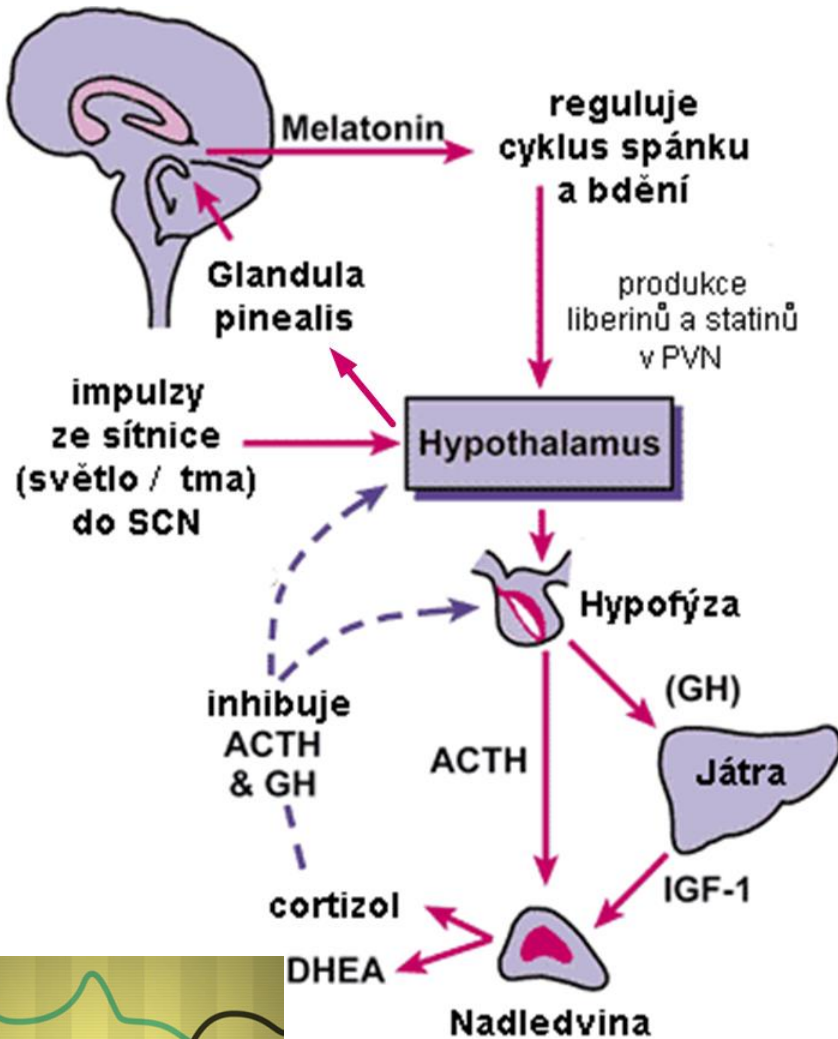
Cirkadiánní rytmicita TK



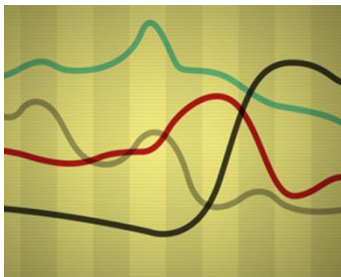
Denní (cirkadiánní) rytmus



Chronobiologie

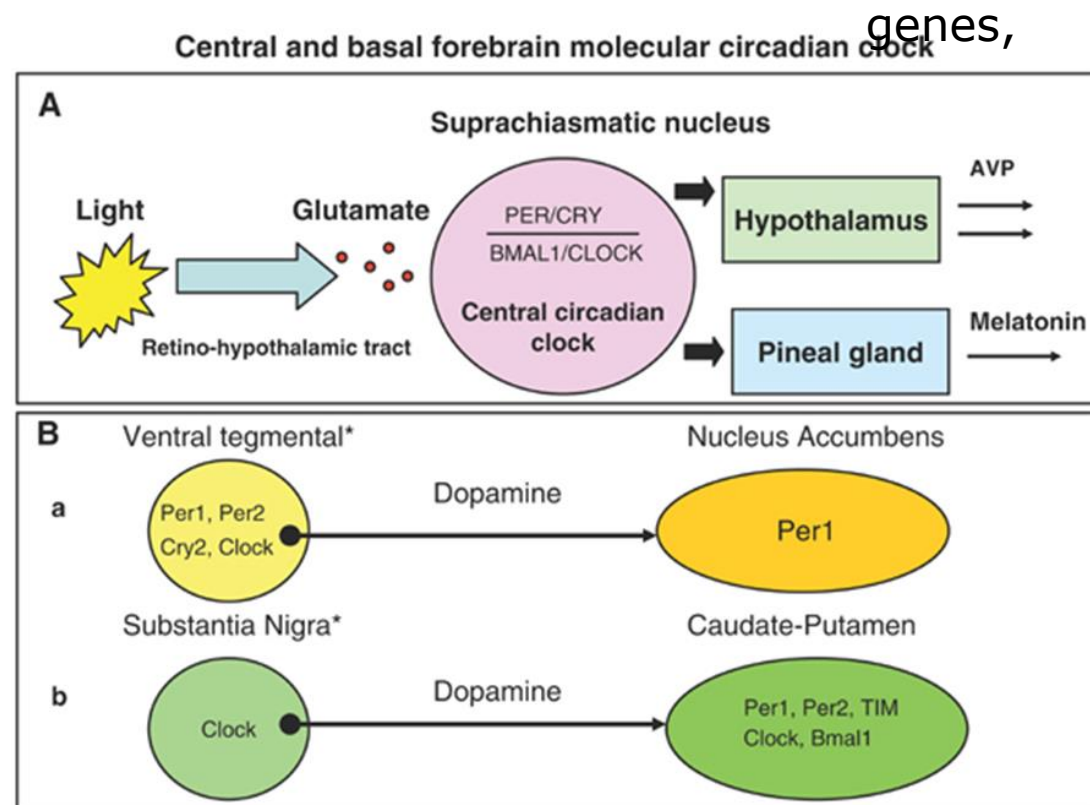


- většina procesů v organismu má nějaký charakteristický časový průběh
 - cyklus spánek/bdění
 - hemodynamika
 - produkce hormonů během dne (cirkadiánní rytmus), měsíce (lunární), roku (anuální)
- rytmicita je endogenní (25 hod.), ale synchronizována podněty z vnějšího prostředí
 - světlo/tma
 - příjem potravy
 - teplota
 - sezóna
- integraci zajišťují smyslové orgány a vnitřní "biologické" hodiny
 - nucleus suprachiasmaticus (SCN) hypotalamu přijímá signály ze sítnice
 - ovlivňuje produkci melatoninu v šišince (glandula pinealis) hypofýzy
 - melatonin ovlivňuje produkci hormonů (liberiny a statiny) v nucleus paraventricularis (PVN) hypotalamu
- ty ovlivňují aktivitu periferních endokrinních žláz, cévy, orgány aj.



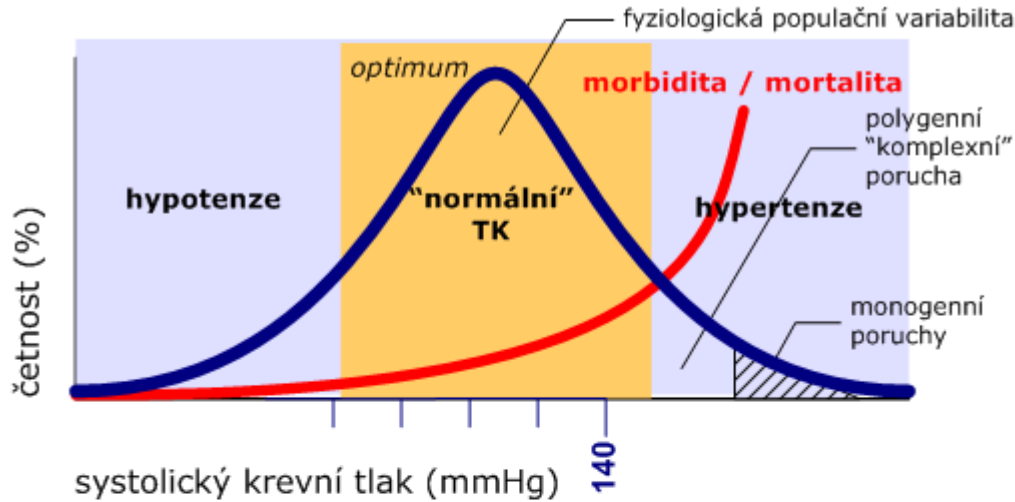
„Molekulární hodiny“

- podstatou rytmicity jsou negativní i pozitivní zpětnovazebné smyčky transkripce určitých genů (CGs), jejich translace, postransl. modifikace a degradace, tyto složí jako transkr. faktory dalších stovek genů (CCGs) v n. suprachiasmaticus a periferně a synchronizují tak podle zevního prostředí organismus
- hypotalamus
 - hodinové geny (clock CGs)
 - Clock
 - BMal1 (Mop3), BMal2
 - Per1, Per2 (Period)
 - Cry1, Cry2 (Cryptochrome)
 - Rev – Erb-a
 - CK1ε CK1δ (kaseinkinase)
 - geny kontrolované hodinami (clock controlled genes, CCGs)
 - Per 3
 - AVP (arginin vasopresin)
 - Dbp (D-element binding protein)
- periferní orgány

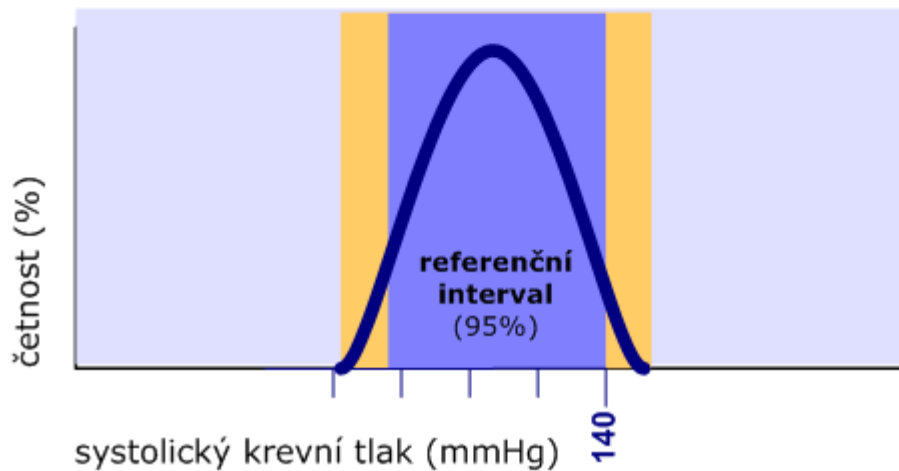


Krevní tlak

A. veškerá populace



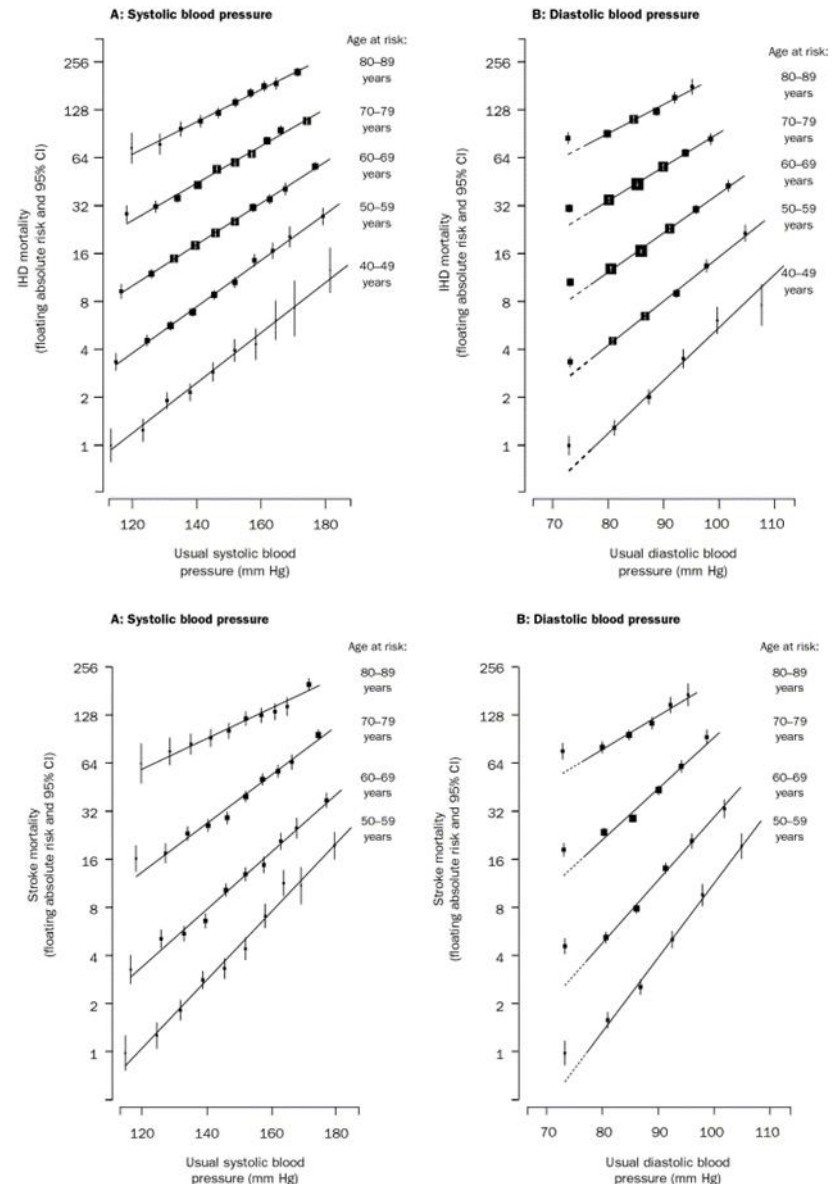
B. zdravá populace



- TK je **spojitý znak** s charakteristickou **populační distribucí**
- stanovení hranice "normality" je vždy arbitrární → "**referenční interval**" (zahrnuje 95% zdravé populace, zbylých 5% ne)
 - u parametrů s normální distribucí populační průměr \pm 2SD
 - u ostatních parametrů např. medián [2.5% - 97.5% kvantil]
- ale **populace nemusí ležet svými obvyklými hladinami v optimu!**
 - proto se navíc běžně se zohledňuje např. mortality asociovaná s příslušnými hodnotami
- TK u daného individua je výsledkem působení
 - genetických faktorů
 - faktoru zevního prostředí
 - aktivity endogenních regulačních mechanismů

TK vs. kardiovaskulární mortalita

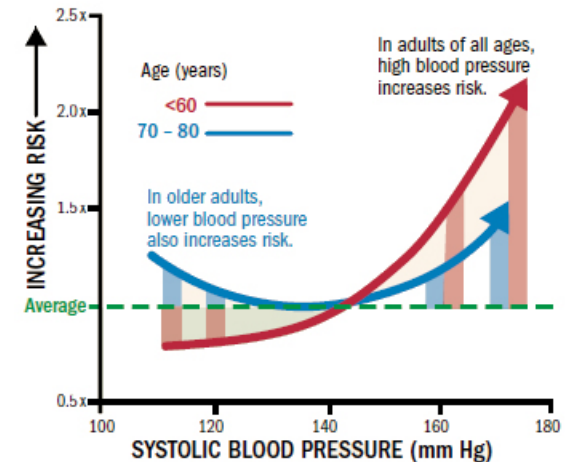
- hypertenze je jednoznačným rizikovým faktorem kardiovaskulární a cerebrovaskulární mortality a rizikovým faktorem selhání ledvin
- hypertenze je nejvýznamnější rizikový faktor aterosklerózy
 - **Framinghamská studie** – identifikace hl. KV rizikových faktorů – ↑ TK, ↑ cholesterol, ↑ triglyceridy, ↓ HDL, ✓ kouření, ✓ obezita, ✓ diabetes, fyzická inaktivita, ↑ věk, pohlaví (mužské) a psychosociální faktory
 - originální kohorta (od r. 1948)
 - 5,209 osob (32 – 60 let) z Framingham, Massachusetts, USA
 - detailní vyšetření každé 2 roky
 - II. kohorta (od r. 1971)
 - 5,124 dospělých potomků
 - III. kohorta
 - 3,500 dětí (vnuků původních participantů)
- nárůst TK o každých 20mmHg STK a 10mmHg DTK dvakrát násobí riziko CVD
 - jak chronických (atrogenese – mechanické poškození endotelu) tak akutního IM (ruptura plaku)
- pozdní klin. manifestace jsou zohledněny při definici referenčních hodnot TK
 - nicméně komorbidity se mohou dále modifikovat doporučení
 - požadavek na nižší TK než 140/90



SAH - definice a kritéria

- kritéria závisí na prostředí a typu měření
- kritéria SAH
 - 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
 - cave **KOMORBIDITY** - u diabetiků a chronického selhání ledvin by měl být tlak $<130/80$ mmHg
 - ideální TK je u dospělého STK <120 a DTK <80 mmHg
- stupeň SAD
 - mírná 140 - 179/90 - 104
 - středně závažná 180 - 199/105 - 114
 - těžká $\geq 200/115$
 - izolovaná systolická hypertenze
 - SBP >140 při DBP <90 mmHg
 - rezistentní $\geq 140/90$ při kombinaci 3 antihypertenziv
- stadia SAH
 - I - prosté zvýšení TK bez orgánových změn
 - II - hypertrofie LK, mikroalbuminurie/proteinurie, kalcifikace aorty
 - III - komplikace: srdeční selhání, renální insuficience, CMP

ALE opatrně u starších !!!



Měření tlaku	Systolický tlak (mm Hg)	Diastolický tlak (mm Hg)
Ve zdravotnickém zařízení	≥ 140	≥ 90
24hodinové monitorování	≥ 125	≥ 80
V domácích podmínkách	≥ 135	≥ 85

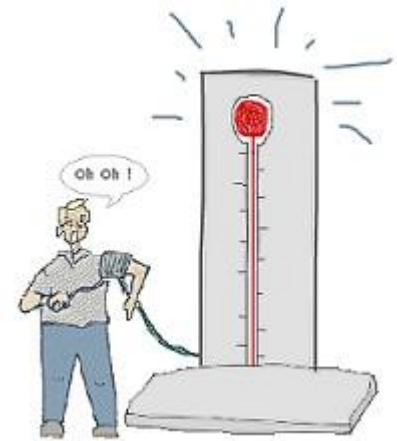
Tabulka 1. Hraniční hodnoty systémového arteriálního krevního tlaku (mm Hg) podle podmínek měření.

Klasifikace	Systolický tlak (mm Hg)	Diastolický tlak (mm Hg)
Optimální	< 120	< 80
Normální	120 - 129	80 - 84
Vysoký normální	130 - 139	85 - 89
Hypertenze 1. stupně („mírná“)	140 - 159	90 - 99
Hypertenze 2. stupně („středně závažná“)	160 - 179	100 - 109
Hypertenze 3. stupně („závažná“)	≥ 180	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	< 90

Tabulka 2. Kategorie hladin systémového arteriálního krevního tlaku.

SAH – formy / klasifikace

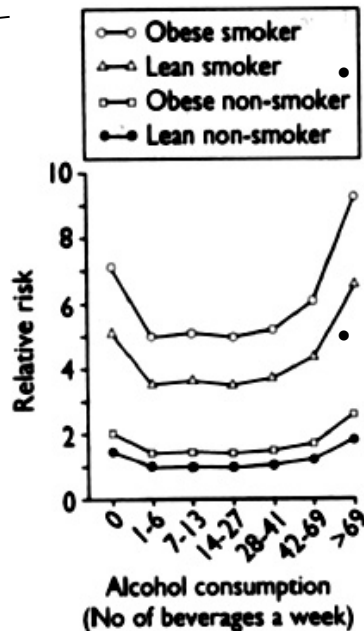
- **sekundární (5%)** = \uparrow TK je symptomem jiného primárního onemocnění
 - (A) renální
 - renovaskulární
 - renoparenchymatózní
 - (B) endokrinní
 - prim. hyperaldosteronismus
 - feochromocytom
 - Cushingův syndrom
 - akromegalie
 - (C) monogenní formy hypertenze
 - mutace genů ovlivňujících hospodaření se Na v ledvině
- **esenciální (95%)** = známe řadu patogenetických mechanismů ale vlastní etiologická příčina je tradičně uváděna jako nejasná (což už dnes není pravda)
- není jen prostou hemodynamickou odchylkou ale je až v 80% případů sdružena s řadou metabolických odchylek
 - obezita
 - inzulinová rezistence / porušená glukózová tolerance / diabetes
 - dyslipidemie
- jejich společný výskyt je častější než by odpovídalo náhodnému souvýskytu = **METABOLICKÝ SYNDROM**
 - hl. patogenetické komponenty jsou:
 - porucha regulace hospodaření s Na v ledvině
 - \uparrow sympatická aktivita



Patogeneze esenciální SAH

SAH rizkové faktory

- nemodifikovatelné
 - věk
 - genetika
- modifikovatelné
 - nadváha/obezita
 - spotřeba soli (NaCl)
 - nedostatek fyzické aktivity
 - chronický stress
 - vysoký příjem alkoholu
 - cave „French paradox“ (for CVD)
 - kouření
 - ~~kofein~~



$P=Q \times R \rightarrow$ k rovijní SAH patogeneticky přispívá

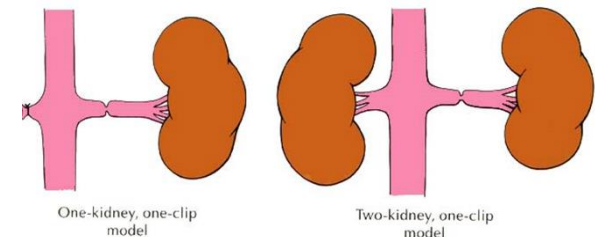
- volumová expanze
 - changes in natriuresis (i.e. any factors that lead to Na+ retention) will lead to pressure diuresis (i.e. increase in systemic BP)
 - initially: \uparrow venous return, \uparrow CO, \uparrow BP
 - later: vessel and heart stretch lead to remodeling, \uparrow periph. resistance (R), \downarrow CO
 - vascular stiffening, glomerulosclerosis, microangiopathy, LV hypertrophy
- etiology
 - primary hyperaldosteronism
 - SIADH
 - monogenic but also common genetic forms of SAH
 - m. Cushing
 - renoparenchymatous: loss of filtration capacity, tubulointerstitial damage, Goldblatt 1K1C

(2) increase of peripheral resistance

- the site of increased R can be anywhere above renal arterioles
- etiology
 - renovascular: unilateral renal artery stenosis (Goldblatt 2K1C) or intra-renal stenosis
 - isolated systolic hypertension in older people

(3) mixed causes (constitution to both sodium retention and increased RAAS and sympathetic tone)

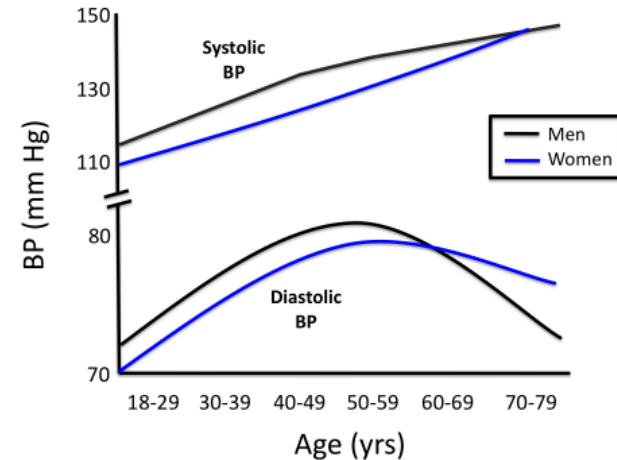
- etiology
 - obesity, stress



Věk - vývoj TK během života

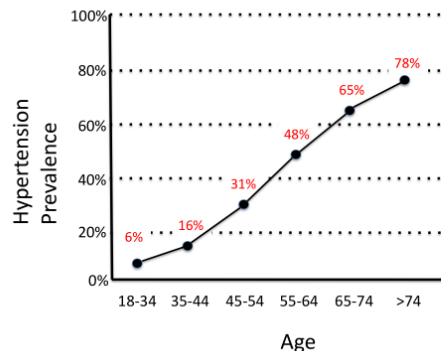
- fyziologicky STK roste kontinuálně během života zatímco DTK ne
 - důsledek „stárnutí“ (aging) cév
 - mechanizmy
 - ztráta elastických elementů (zejm. fragmentace a degradace elastinu - MMPs)
 - ateroskleróza
 - kalcifikace
 - sekundárně urychleno
 - u T1DM
 - osteoporózy
 - CKD
 - vrozených abnormalit elastinu (např. předčasně narození)
- logicky proto roste incidence hypertenze (zejm. izolované systolické) s věkem

Changes in Systolic & Diastolic BP with Age

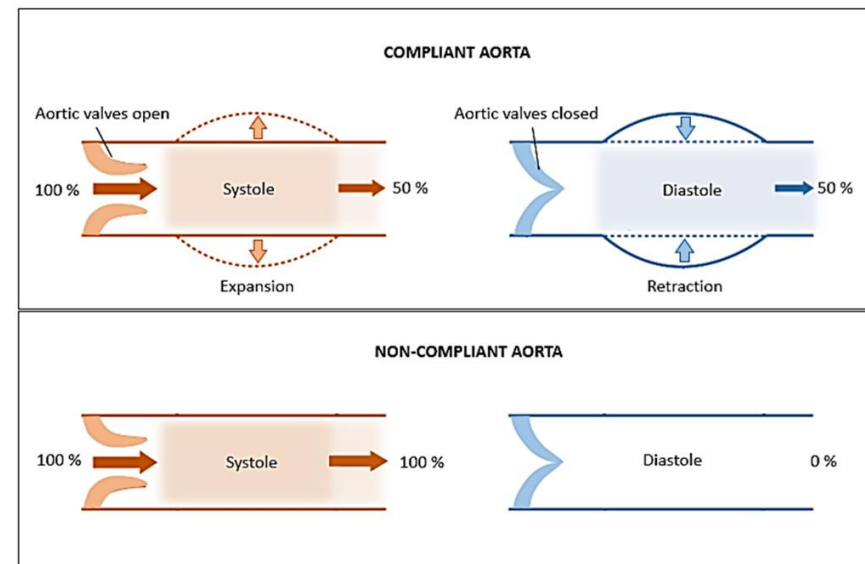


Adapted from: JNC7 & Burt et al (1995) Hypertension 23:305-313

Hypertension Prevalence in the US by Age

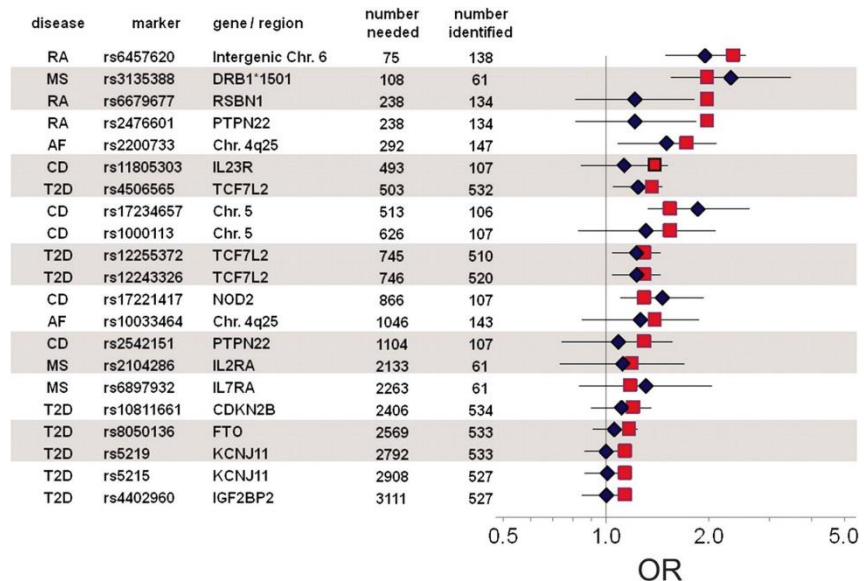
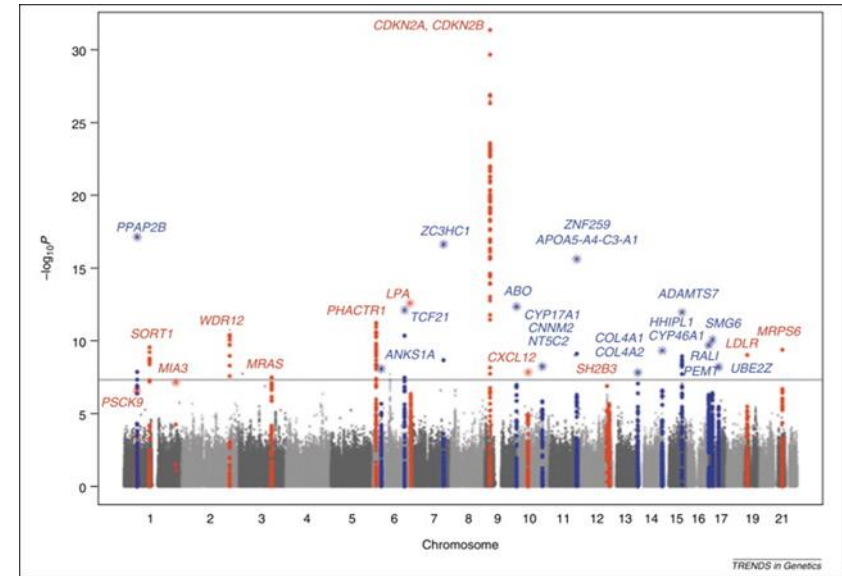


Fields LE et al (2004) Hypertension 44:398-404



Genetika TK / SAH

- prokázána studii (populační, „twin“, adopční) – **heritabilita TK ~30-60%** závisí na definici fenotypu
- „candidate gene“ přístup – patogeneticky zdůvodněný výběr genů
 - SNS, RAAS (renin, AGT, ATR1, ACE, ...), endotelin, TXA, ANP, NO synthase, ...
 - málo efektivní u komplexních nemocí – naše znalosti patogenéze evidentně neúplné
 - genome-wide association studies (GWAS)
- monogenní formy SAH
 - (1) glucocorticoids-suppressed hyperaldosteronism
 - mutations in the promoter of the gene for aldosterone synthase → production of aldosterone is not regulated by ATII but ACTH (therapy by glucocorticoids to suppress ACTH)
 - (2) Liddle's syndrome
 - mutations in the genu for Na-channel subunit, → increased reabsorption of Na in the kidney proximal tubule
 - (3) apparent mineralocorticoid excess (AME)
 - mutations in the enzyme 11βHSD2 degrading cortisol in kidneys → locally increased activity of cortisol → mineralocorticoid effect in higher concentrations
 - (4) pseudohyperaldosteronism
 - mutations in the gene encoding mineralocorticoid receptor → aldosterone resistance
 - (5) adrenogenital syndrome/congenital adrenal hyperplasia (CAH)
 - defect of 11-β-hydroxylase or 17-α-hydroxylase → excess of mineralocorticoids



Tělesná váha - proč obezita zvyšuje TK

- závislost mezi BMI a SBP nebo DBP je téměř lineární
 - approx. 78% of primary SAH in men and 65% in women can be ascribed to excess weight gain
 - even in obese normotensives BP rises to some extent
 - 10 kg (22 lb) of weight loss will reduce SBP by 5-20 mm Hg
- distribution of fat is an important consideration – visceral rather than subcutaneous obesity!!!
- pathogenic mechanisms
 - (1) physical compression of the kidneys by fat in and around the kidneys
 - activation of RAAS
 - (2) increased sympathetic nervous system activity
 - renal afferent nerves
 - effect of renal denervation
 - RAAS dependent
 - RAAS-independent (leptin, MCR4 etc.)
 - obese leptin deficient individuals are not hypertensive
 - (3) abnormalities of ANF (deficiency)

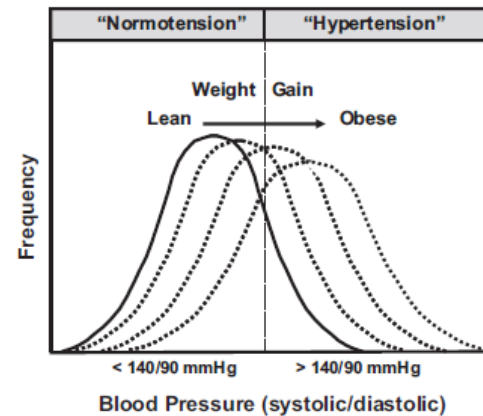
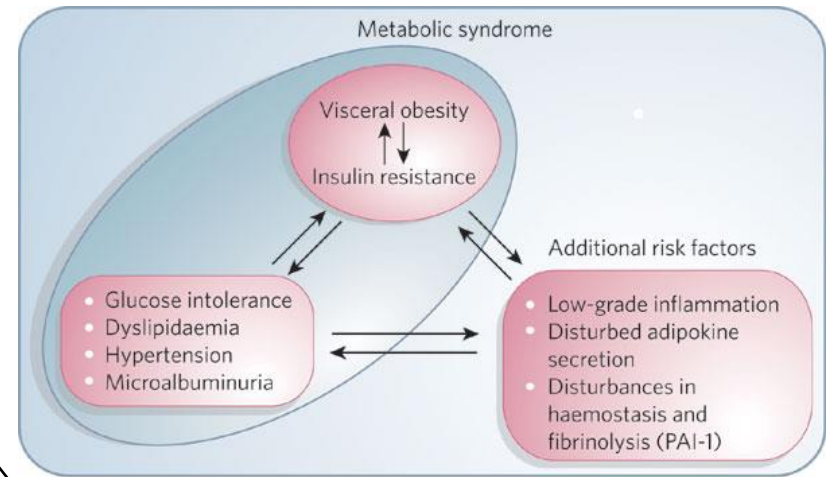
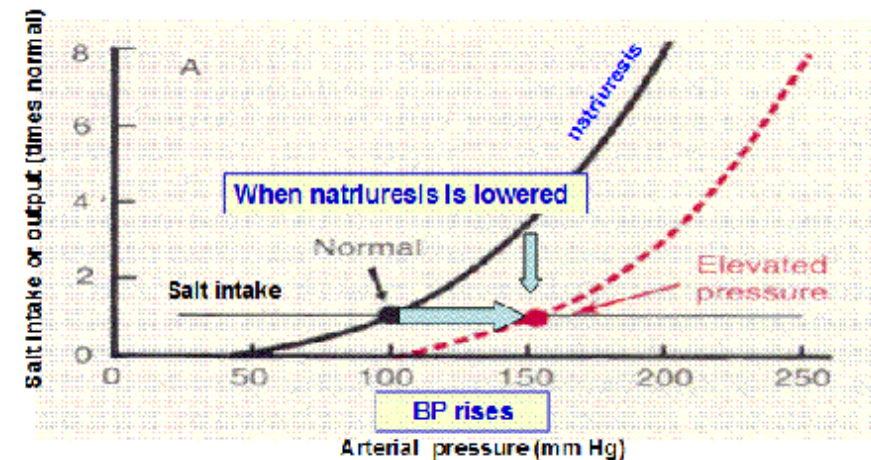
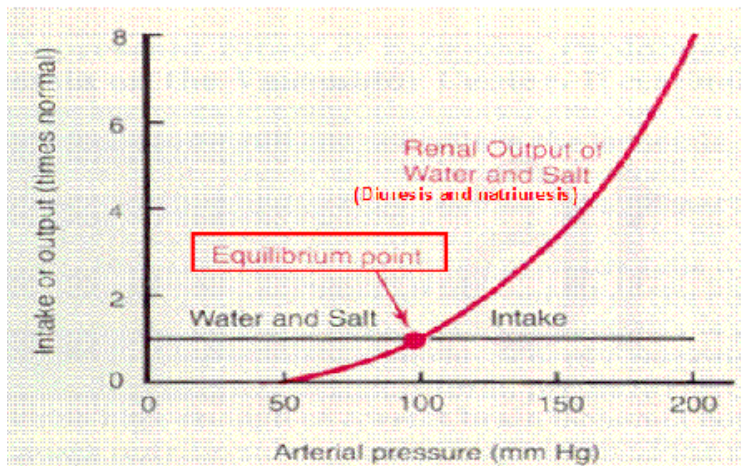
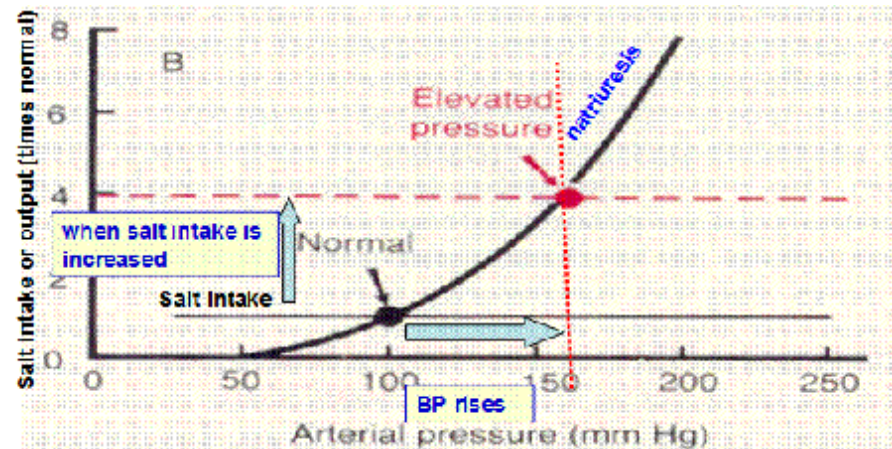


Figure 1. Effect of weight gain to shift the frequency distribution of blood pressure toward higher levels.



Salt sensitivity / příjem NaCl

- cca 99.8% času (~3.5 mil let) lidstvo konzumovalo málo Na⁺ (30mmol = 1.8g) ale více K⁺
- dnes obráceně (170-260mmol = 10-15g NaCl) což je 10-15× více
- etnicita hraje roli!!!
 - 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 hypertonici
 - evidentně různá citlivost
- redukce příjmu Na (soli) je první doporučení při léčbě hypertenze, ale ne všichni na něj reagují
 - různá citlivost (genetika)



Chronický stres a TK



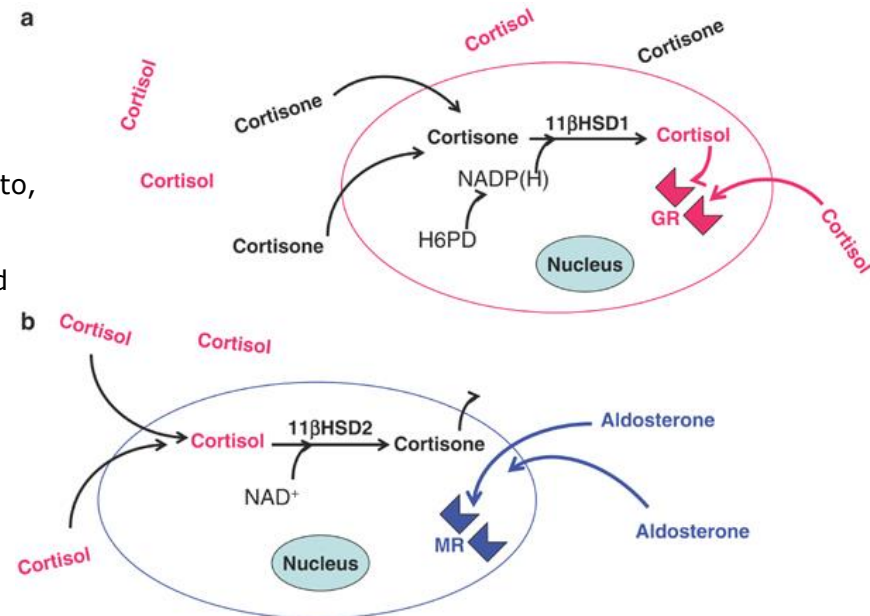
- předdefinovaný sled akutních reakcí („fight or flight“)
 - dnes nedostatek kompenzatorní fyzické aktivity
- chronická fáze – dominance **glukokortikoidů (GK)**
- důsledek chron. stresu pro rozvoj SAH je epidemiologicky prokázán
 - srovnání skupin osob stejného věku, pohlaví, geografického původu, stupně vzdělání a sociální úrovně ale s rozdílnou profesionální expozicí stresu
 - např. studie jeptišky vs. učitelky zákl. škol
 - nebo letoví dispečerů vs. zahradníci aj.

Periferní modulace dodávky GK

- prostřednictvím enzymů katalyzujících konverzi aktivní a neaktivní formy GK
- **(a) 11 β hydroxysteroid dehydrogenáza typu 1 (11 β HSD1)**
 - působí jako reduktáza, regeneruje kortizol z kortisonu \rightarrow \uparrow intracelulární koncentraci kortizolu
 - zejm. v játrech a tukové tkáni
 - exprese 11 β HSD1 je vyšší v ve viscerálním než podkožním tuku \rightarrow viscerální tuk je tedy flexibilnějším poolem energie, ale zase je citlivěji suprimovatelná (což hraje roli v rozvoji abdominální obezity u Cushingova syndromu)
 - ko-lokalizována s GR (v játrech a tuk. tkáni) a tak lokálně amplifikuje efekt kortizolu
 - 11 β HSD1 overexprese u myši vede k obezitě, zatímco 11 β HSD1 knock-out myši jsou rezistentní k obezitě i při přejídání
 - tkáňově-specifické inhibitory 11 β HSD1 by mohly být terapeuticky využitelné u metabolického syndromu a obezity
 - patologie spojené s 11 β HSD1
 - Cushingův syndrom – vyšší exprese 11 β HSD1 ve visc. tuku, ale zároveň vyšší suprese GK vede k převaze lipolýzy v podkožním tuku a jeho kumulaci ve viscerálním
 - kongenitální deficit 11 β HSD1 (apparent cortison reductase deficiency) \rightarrow kompenzatorní aktivace HPA osy \rightarrow nadbytek adrenálních androgenů \rightarrow oligomenorhea, hirsutismus u žen
 - overexprese 11 β HSD1 v subkutánním tuku (kongenitální nebo získaná) vede k lipodystrofii
 - deficit 11 β HSD1 hraje roli v patogenezi syndromu polycystických ovarií (PCOS) \rightarrow kompenzatorní aktivace HPA osy \rightarrow hyperandrogenizmus \rightarrow oligomenorhea, hirsutismus, cystická ovaria
 - regulace: hladovění, kortizol, další hormony

- **(b) 11 β hydroxysteroid dehydrogenáza typu 2 (11 β HSD2)**

- působí jako dehydrogenáza, degraduje kortizol na kortison \rightarrow \downarrow intracel. koncentraci kortizolu
 - zejm. v ledvině = degradací kortizolu umožňuje tkáňově specificky preferenční působení aldosteronu na MR i přesto, že konc. plazm. kortizolu \gg aldosteronu
- patologie spojené s 11 β HSD2
 - kongenitální deficit 11 β HSD2 (apparent mineralocorticoid excess) \rightarrow monogenní forma hypertenze
 - 11 β HSD2 je exprimována v placentě (udržuje nižší hladiny kortizolu ve fetální cirkulaci) – deficit napomáhá některým těhotenským komplikacím (preeclampsie, IUGR, ...) a možná hraje roli při tzv. "fetálním či metabolickém programování"

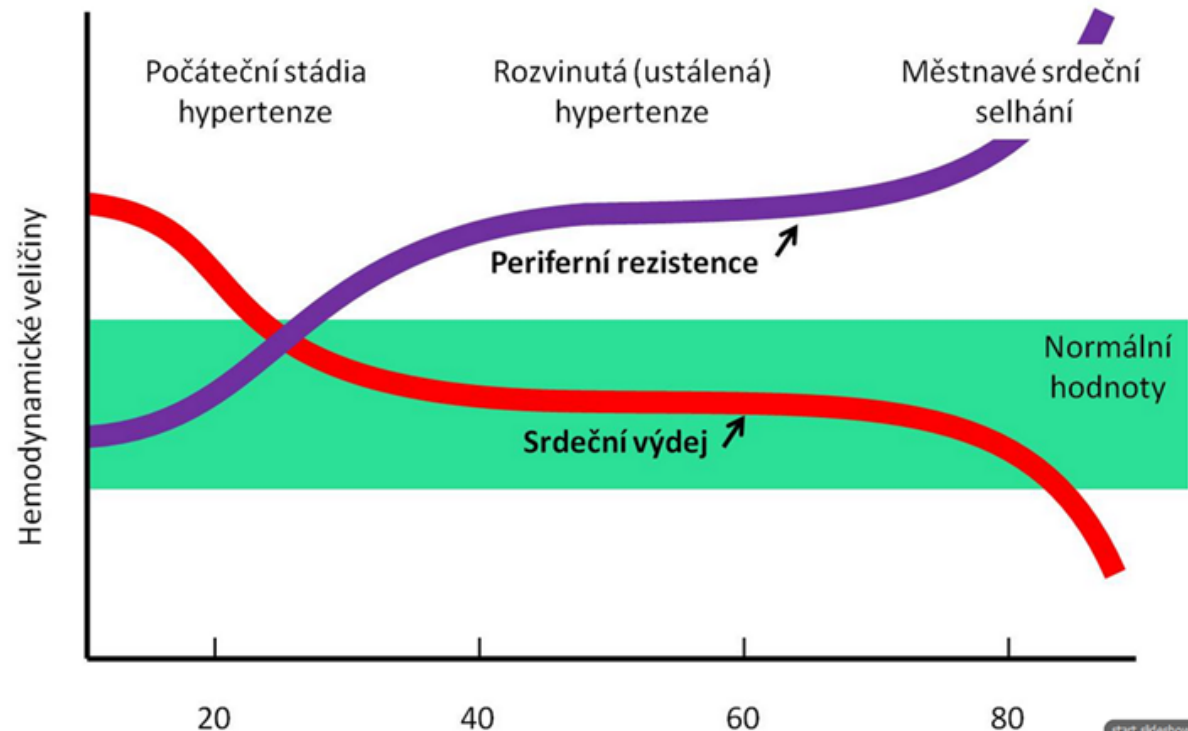
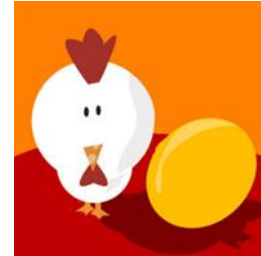


Patofyziologie SAH z klin. perspektivy

- esenciální SAH má několik etiopatogenetických komponent, které se v rozvinuté formě podílejí na manifestaci SAH, u různých lidí ale pravděpodobně různou měrou = **HETROGENNÍ 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 inzulínu
 - 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 inzulínu
 - změny hladin nebo působení atriálního 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⁺/H⁺ transport)
 - (5) ostatní
 - snížený počet nefronů
 - fetální programování

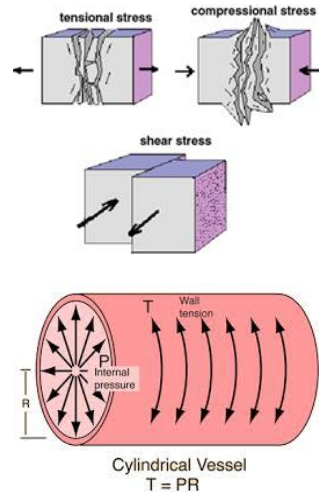
Vývoj SAH v čase

- zpočátku reaktivní \uparrow TK
 - obranná krátkodobá odpověď cévní stěny = myogenní reflex
- postupně vede k aktivní remodelaci cévní stěny a "fixaci" hypertenze
 - v důsledku cévní remodelace
- změna aferloadu a cévní poddajnosti ovlivňuje srdce
 - tlakové přetížení a následná LVH

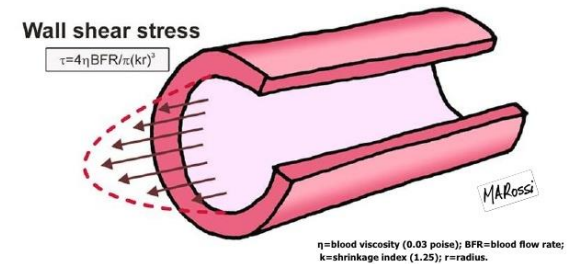


„Fixace“ SAH

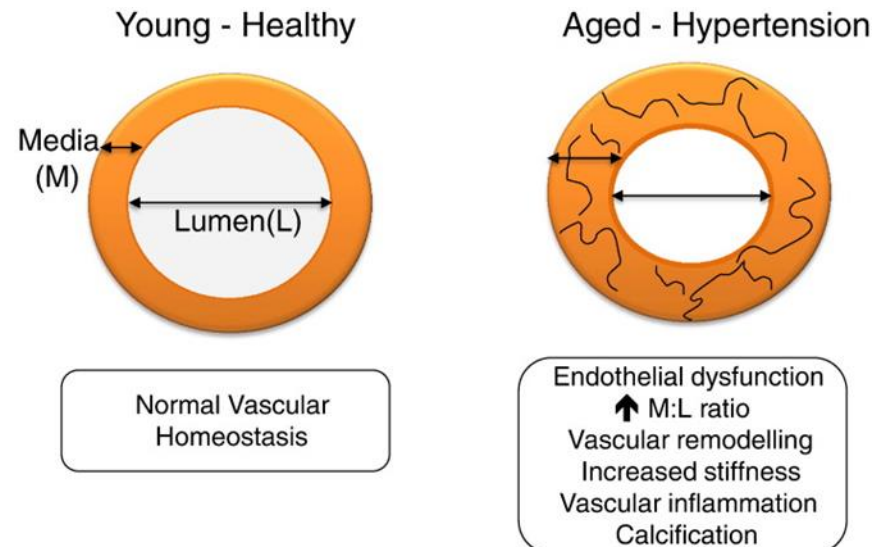
- SAH mění
 - shear stress a
 - circumferential wall stress („roztážení“)
 - Laplacův zákon $\sigma = \frac{P \cdot r}{h}$
- SAH akceleruje změny, které jinak vidíme pozvolna při stárnutí cév
 - endotelová dysfunkce
 - ↑ proliferace a migrace hladkých sval. bb. medie
 - zánět
 - fibróza (depozice extracelulární matrix)
 - ↑ kolagen / elastin ratio
 - cross-linking, kontrakce a kalcifikace
- ztuhnutí („stiffness“) tepen vede k zvýšení aortálního pulzového tlaku a rychlosti pulzové vlny („pulse wave velocity“, PWV)



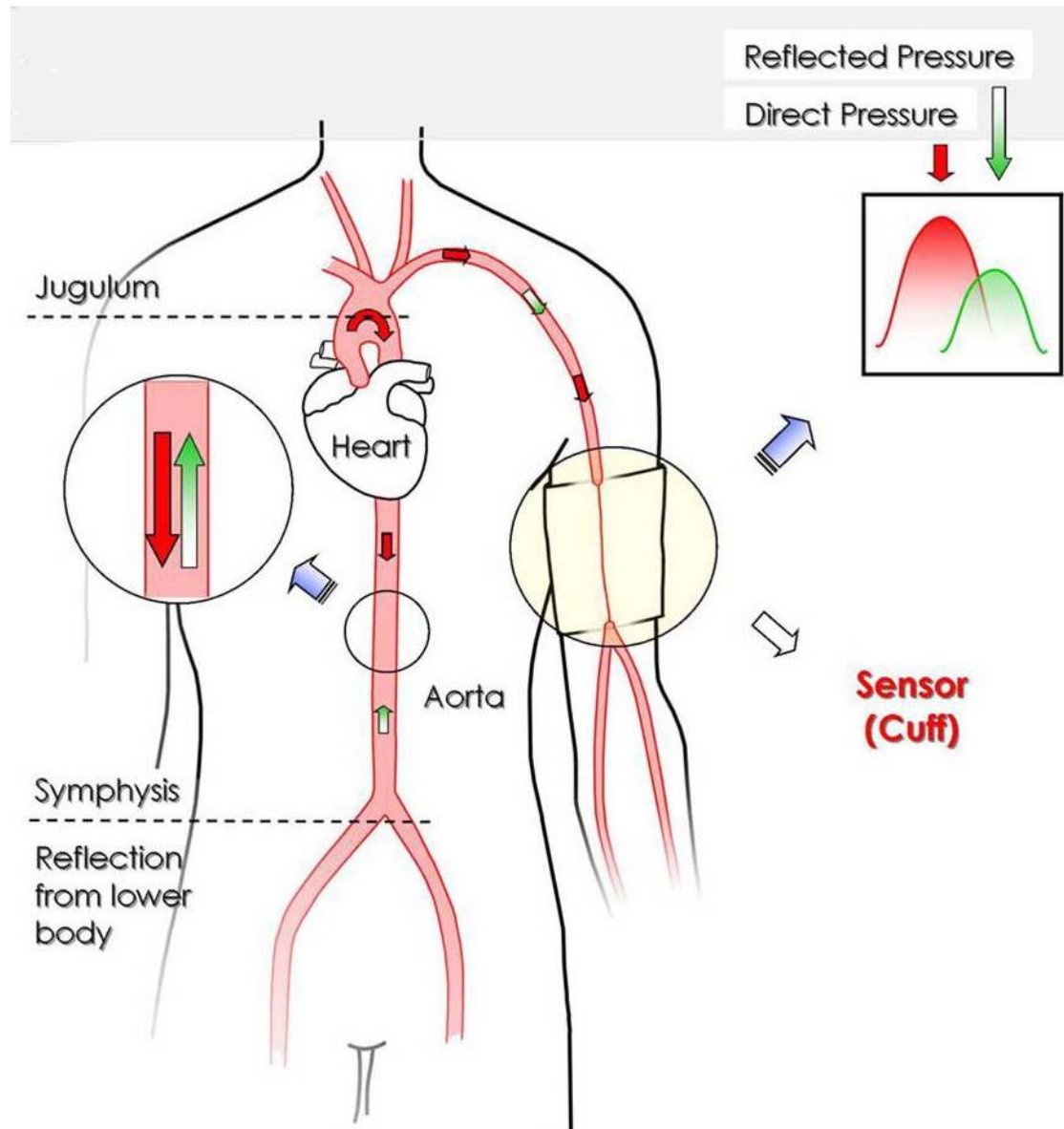
Wall shear stress and stretch are the most important hemodynamic forces involved



Shear stress is a frictional force parallel to the wall at the surface of the endothelium directly related to blood flow velocity.

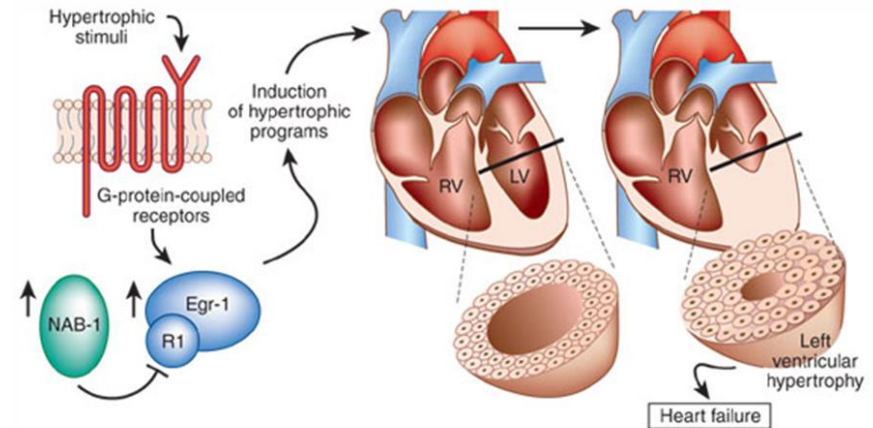


Kvalitativní aspekty pulzové vlny



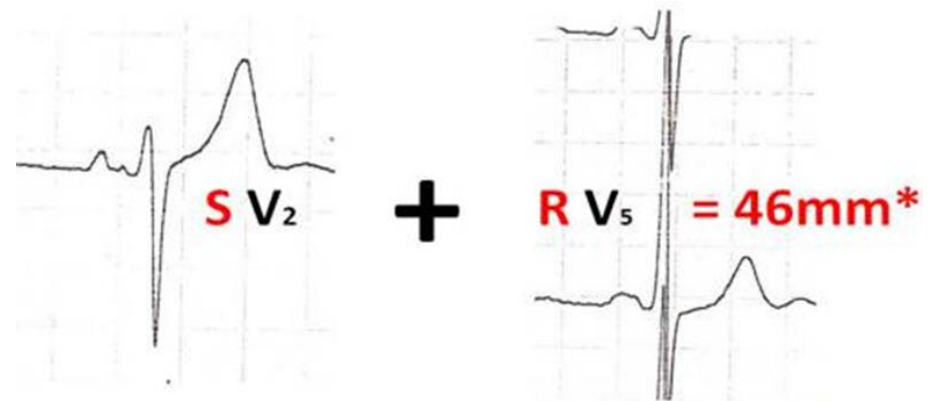
Klinické důsledky SAH

- tlakové přetížení → patologická LVH
 - hypertrofie kardiomyocytů
 - myokardiální fibróza
 - není přítomna u fyziologické srd. hypertrofie u sportovců
- expanze medie koronárních arterií
 - snížená koronární rezerva tj. schopnost vazodilatace)



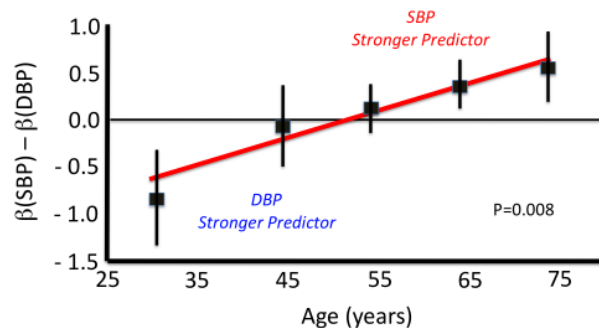
Ann Thomson

LVH by voltage criteria in chest leads



www.drsvenkatesan.co.in

Relative Importance of DBP vs SBP as Predictors of Coronary Heart Disease As a Function of Age



Adapted from Franklin SS et al. Circulation 2001; 103:1245-1249

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





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