

# Esenciální hypertenze

Patogeneze esenciální hypertenze (EH)

Regulace krevního tlaku

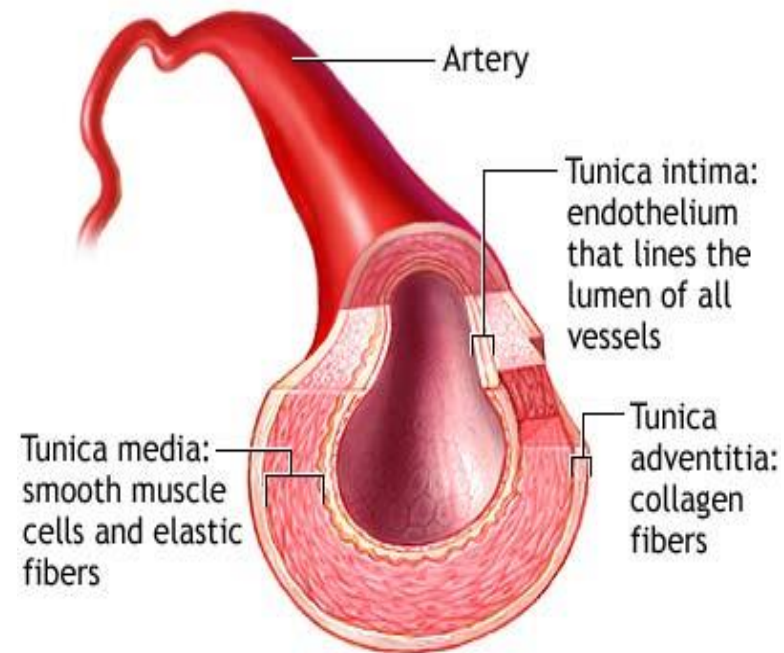
Stanovení normy

Princip měření TK



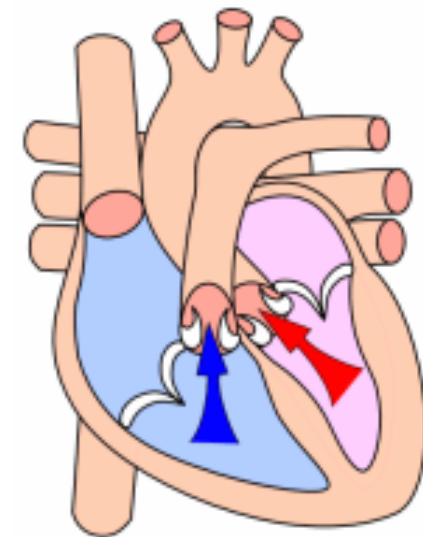
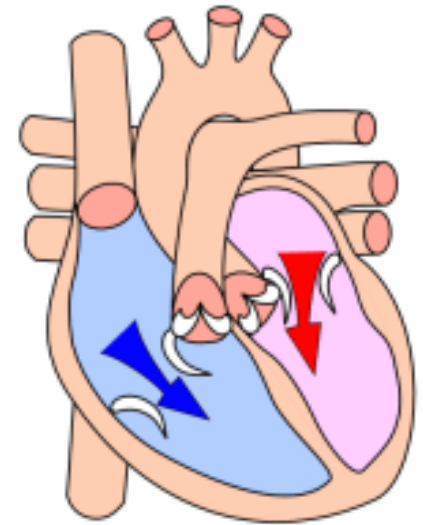
# Cévy – morfologie & funkce

- 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
  - výživovací – terminální
    - regulace perfuze kapilárami
  - kapiláry
    - filtrace, difuze
  - kapacitní (venuly a vény)
  - shunty (AV anastomózy)
    - obchází kapiláty
  - lymfatické cévy

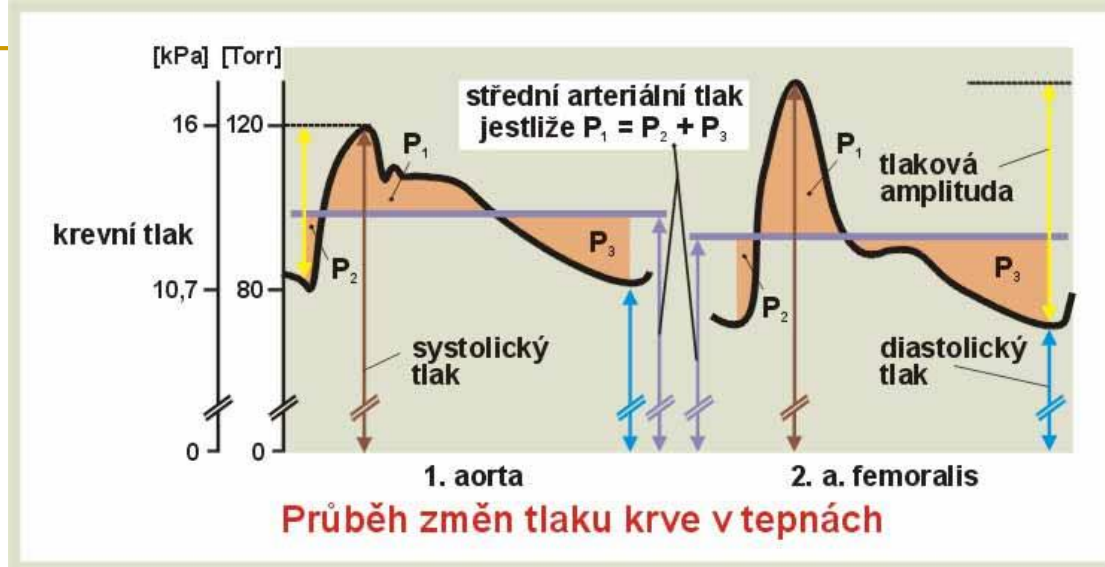


# Krevní tlak

- tlak, kterým působí krev na stěnu cévy
- vytvářen působením srdce jako krevní pumpy
- různý v různých částech krevního řečiště
- běžně se krevním tlakem míní tlak ve **velkých tepnách**
- nejvyšších hodnot dosahuje ve vypuzovací fázi srdeční akce (STK), nejnižších ve fázi plnění srdečních komor (DTK)



# Tlaky



## ■ arteriální

### ■ systolický

- roste fyziologicky s věkem a nárůstem arteriální rezistence

### ■ diastolický

- ukazatel celk. perif. rezistence

## ■ pulzní

### ■ rozdíl SBP – DBP

- významný parametr mortality

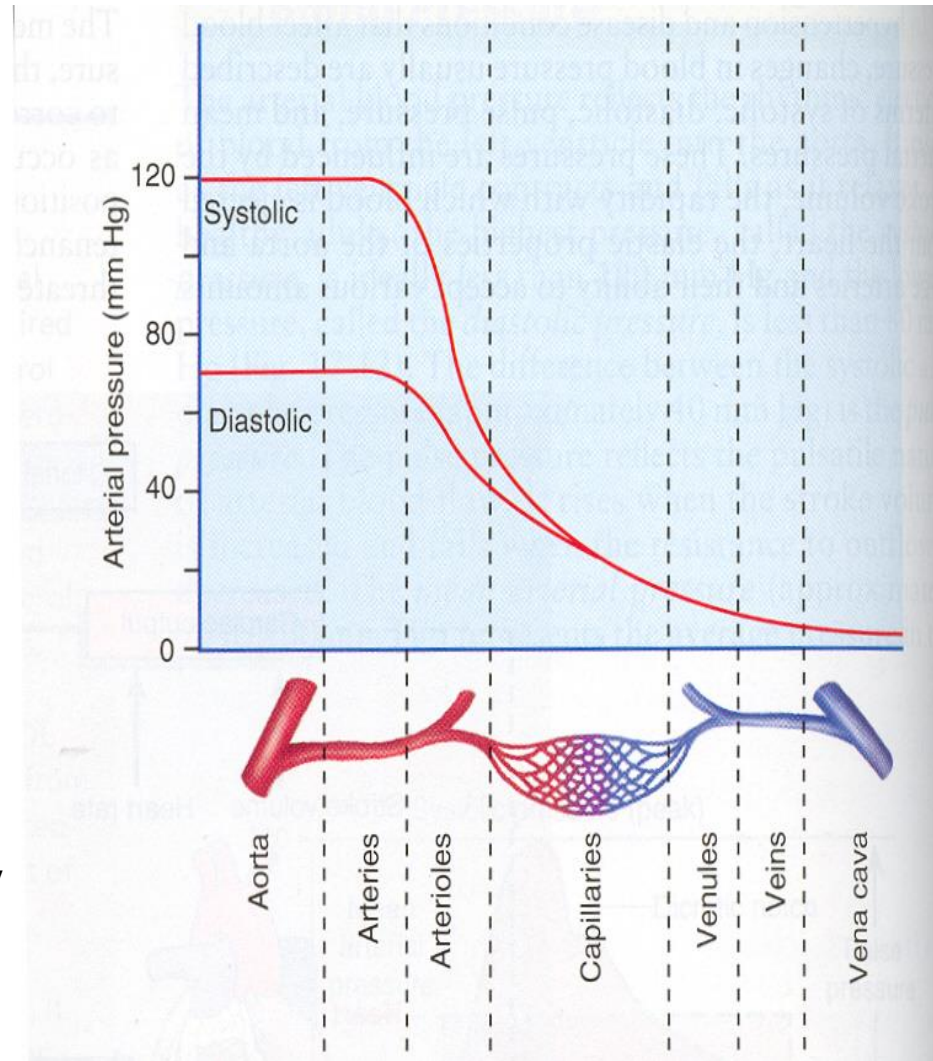
## ■ střední (MAP)

- diastola trvá při klidové srdeční frekvenci přibližně dvakrát déle než systola, hodnota středního arteriálního tlaku bližší hodnotě tlaku diastolického

$$SAT = \frac{2DT + ST}{3}$$

# Regulace TK

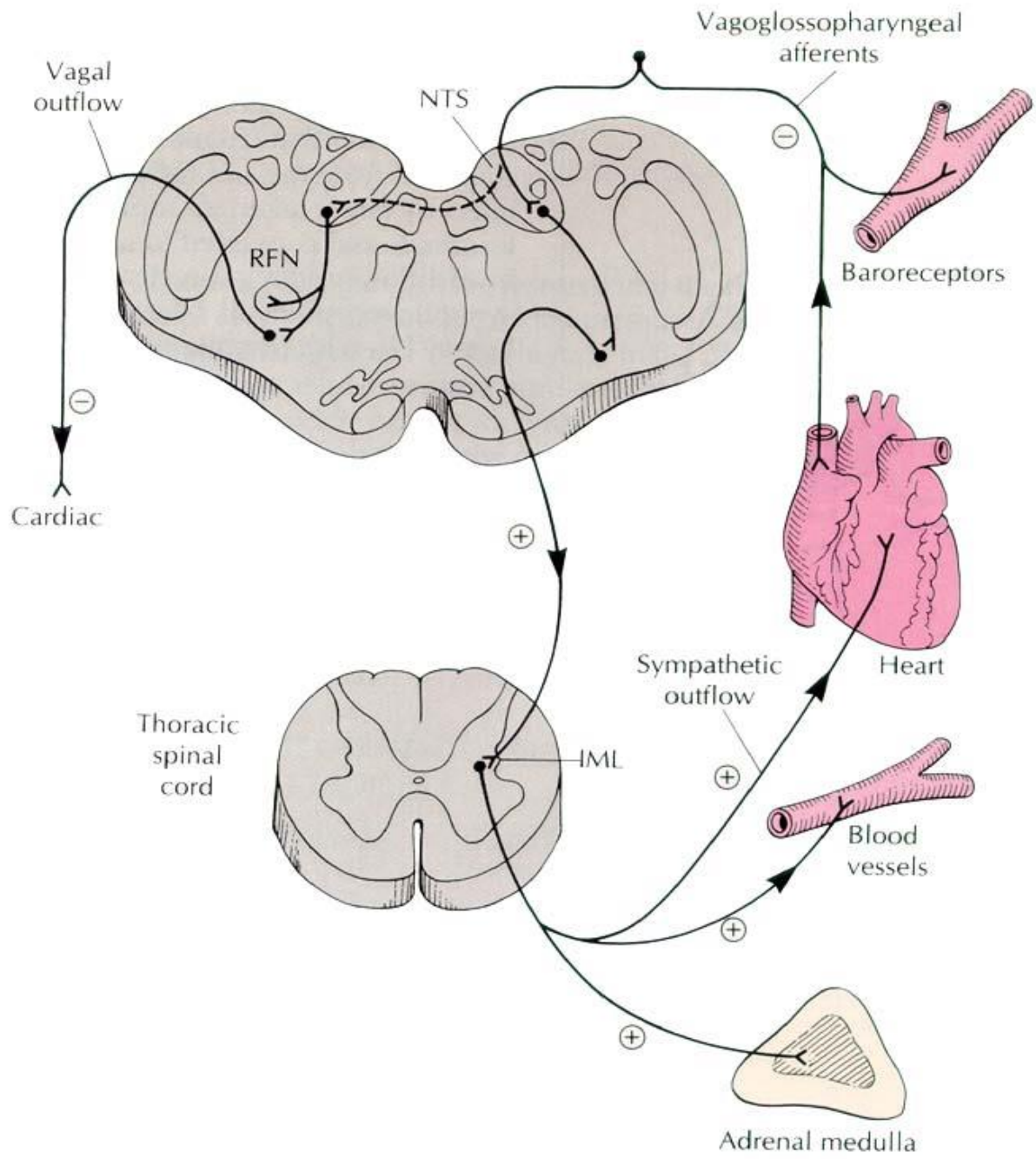
- TK se periodicky mění v závislosti na rytmické eejkci krve ze srdečních duřin
  - SBP, DBP, MAP
- **$P = Q$  (průtok)  $\times$   $R$  (rezistence)** → regulace TK prostřednictvím ovlivňování  $Q$ ,  $R$  nebo obou
  - krátkodobá regulace
    - operuje zejm. se změnami CO ( $f$ , kontraktilita) a  $r$  (poloměru cévy)
      - $r$  – změna zejm. v odporových cévách (= arterioly), které určují vtok do mikrocirkulace
  - dlouhodobá regulace
    - humorální – cestou Na a  $H_2O$
- 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** regulace TK
  - aferentace
    - baroreceptory oblouku aorty a karotických bifurkací signalizují do prim. kardiovask. centra
      - n. tractus solitarii
    - zčásti též chemoreceptory v karotických těliscích
  - eferentace
    - změna aktivace eferent. sympatických neuronů
      - $\beta$ -adrenergní stimulace
    - (in)aktivace eferent. parasympatických neuronů (n. vagus)
    - stimulace uvolňování ADH z hypotalamu
    - stimulace uvolnění reninu z juxtaglom. aparátu ledvin
- 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

# NTS reflex arcs



# Obstrukční spánková apnoe

- 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



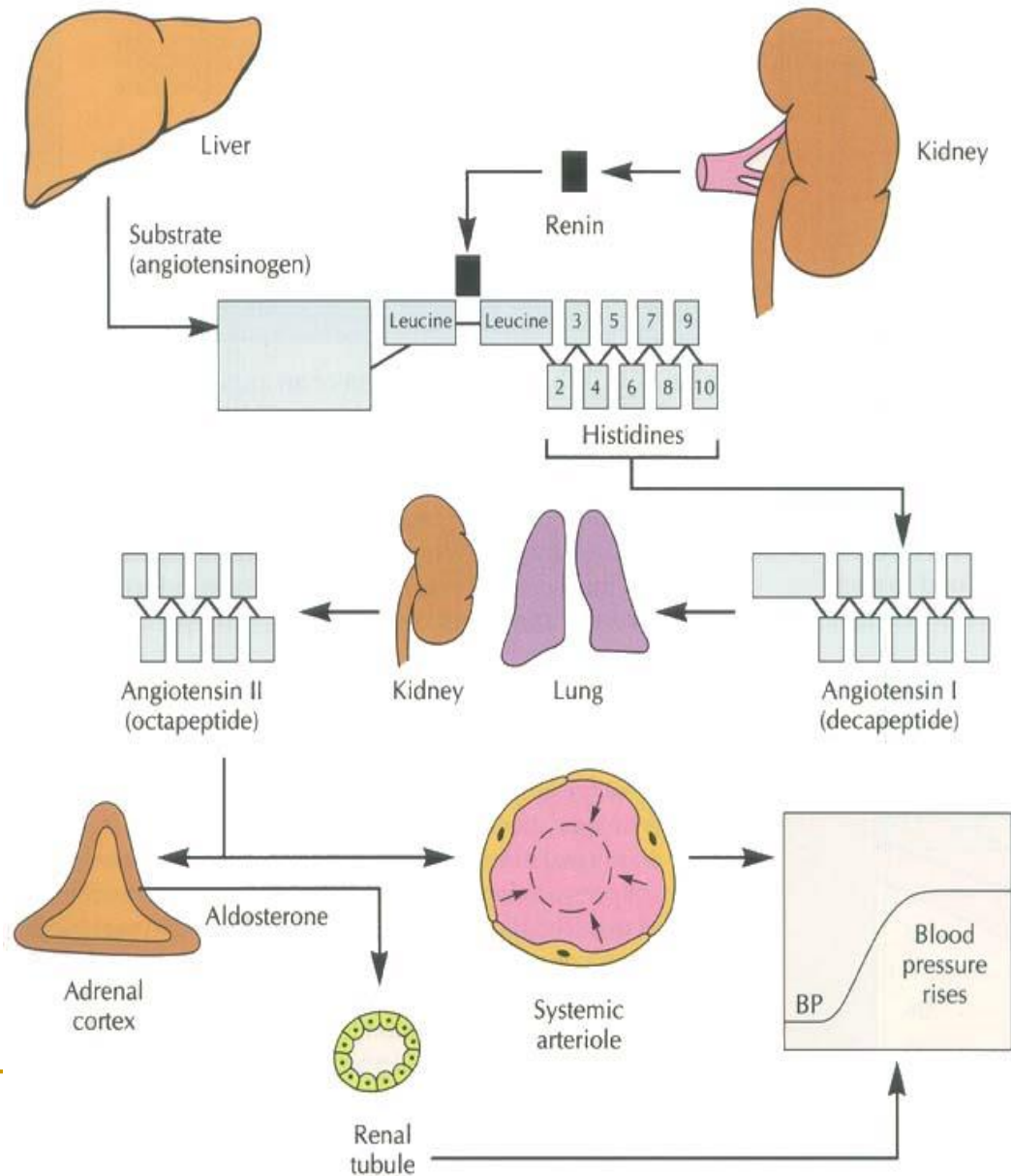
**Obstructive Sleep Apnea**

- Airway collapses
- Blocked air flow to lungs

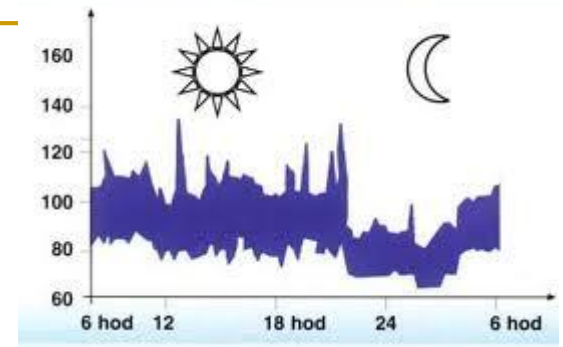


# Humorální regulace TK

- 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. předsíň (pravá) → ANF
- 5) další
  - glukokortikoidy
  - inzulin
  - hormony štítné žlázy
  - růstový hormon

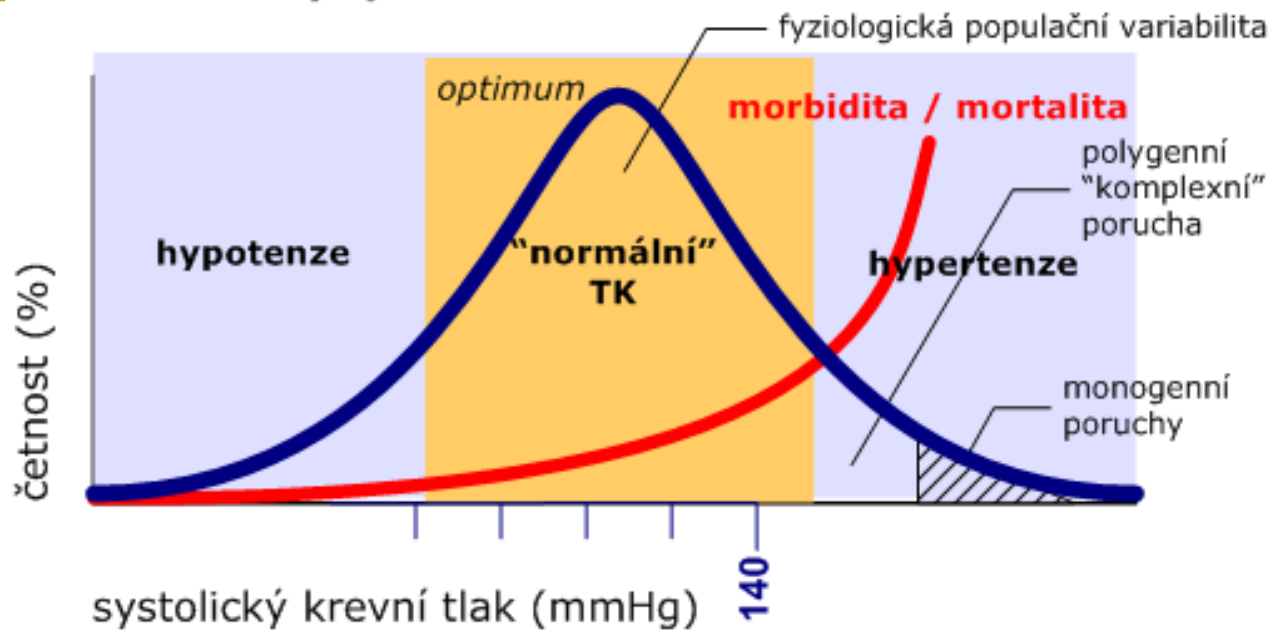


# Krevní tlak

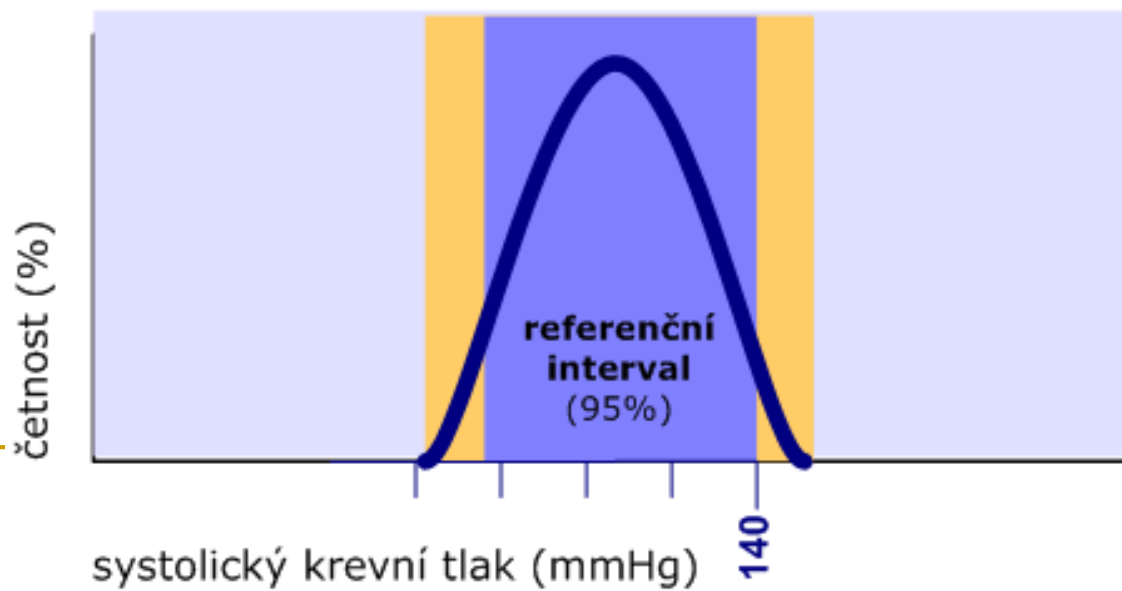


- TK je **spojitý znak** s charakteristickou **populační distribucí**
- stanovení hranice “normality” je vždy konvenční → “**referenční interval**” (zahrnuje 95% zdravé populace, zbylých 5% ne)
  - u parametrů s normální distribucí populační průměr  $\pm 2SD$
  - u ostatních parametrů např. medián [2.5%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

## A. veškerá populace



## B. zdravá populace



# Systemová arteriální hypertenze

- **esenciální/primární/idiopatická (95%)** = známe řadu patogenetických mechanismů ale vlastní etiologická příčina je nejasná
  - hl. patogenetické komponenty jsou:
    - porucha regulace hospodaření s Na v ledvině
    - ↑ sympatická aktivita
- **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

Normal



Cushing's



# Kritéria esenciální hypertenze (EH)

- **TK  $\geq$  140/90 mmHg** u dospělého **bez ohledu na věk** v klidu ( $>10$  min) opakovaně min. 2× ze 3 měření v odstupu několika dní
  - 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**
  - mírná 140 – 179 / 90 – 104 mmHg
  - středně závažná 180 – 199 / 105 - 114 mmHg
  - těžká  $\geq 200/115$  mmHg
  - izolovaná systolická hypertenze SBP  $>160$  při DBP  $<90$  mmHg
  - rezistentní  $\geq 140/90$  při kombinaci 3 antihypertenziv

# Stadia – dle závažnosti orgánových změn

- **I. stadium** - prosté zvýšení TK bez klinicky prokazatelných orgánových změn
- **II. stadium** - přítomnost orgánových změn bez poruchy jejich funkcí
  - hypertrofie LK na EKG nebo echokardiogramu
  - Mikroalbuminurie
  - kalcifikace aorty či jiných tepen
  - změny velkých tepen při USG vyšetření
  - na očním pozadí hypertenzní angiopatie až angioskleróza
- **III. stadium** - těžké orgánové změny s poruchou jejich funkce
  - levostranné srdeční selhání
  - urychlení koronární aterosklerózy s různými projevy ICHS
  - aneuryzmata a disekce aorty
  - CMP včetně tranzitorních ischemických atak (TIA)
  - renální insuficience až selhání
- **IV. stadium** - maligní hypertenze (maligní zvrát)
  - vyskytuje se především u neléčené nebo nedostatečně kontrolované hypertenze
  - charakterizováno vzestupem TK často na hodnoty vyšší než 230/130 mmHg s rychlou progresí orgánových změn a jejich selháním

# Metabolický syndrom

- EH 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 souvýskytu = **metabolický syndrom**



# Etiopatogeneze EH

- EH má několik patogenetických komponent, které se v rozvinuté formě podílejí na manifestaci EH, u různých lidí ale pravděpodobně různou měrou = **HETROGENNÍ ONEMOCNĚNÍ** (které asi nebude v budoucnu léčeno u všech stejně - FARMAKOGENETIKA)
  - vše co ovlivňuje **srdeční výdej**
  - vše co ovlivňuje **cirkulující volem**
  - vše co ovlivňuje **periferní rezistenci**
  - vše co ovlivňuje **poddajnost, hypertrofii a remodelaci cév**
  - ostatní
    - snížený počet nefronů
    - fetální programování



# Etiopatogeneze EH

## □ srdeční výdej

- zvýšená aktivita sympatického nervového systému
- snížená citlivost k inzulínu
- snížená senzitivita baroreflexu
- aktivace osy hypotalamus - hypofýza (ACTH) - nadledvina (glukokortikoidy a aldosteron)
- větší levá komora

## □ 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)

## □ periferní rezistence

- 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, tromboxan A<sub>(TXA)</sub>) a vazodilatačních mediátorů (NO, adenosin)

## □ poddajnost, hypertrofie a remodelace cév

- růstové faktory jejich receptory
- oxidační stres
- změněné transportní procesy na buněčné membráně (Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> transport)

# Patogeneze EH



není jasné co se uplatňuje jako primární faktor a co jako sekundární

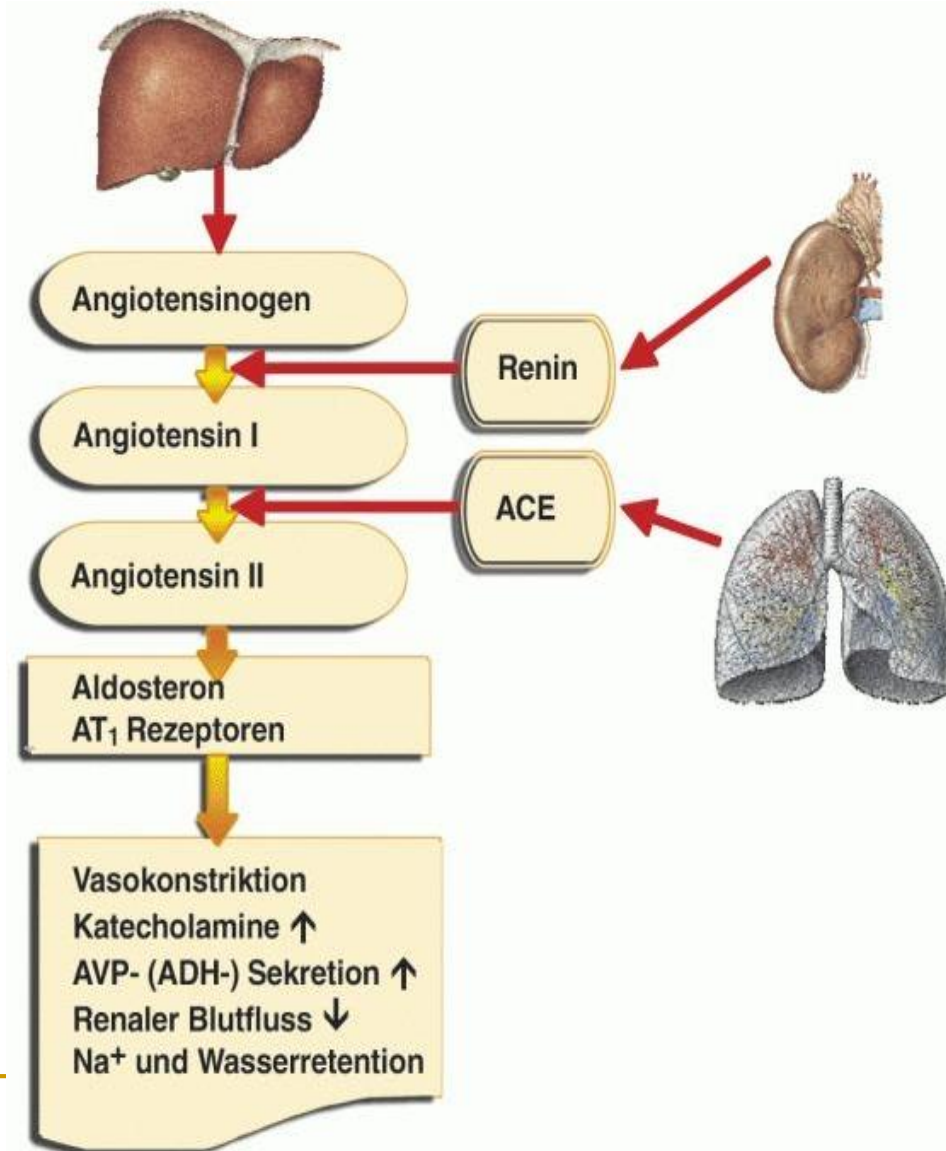
- ❑ a) např. primární zvýšení srdečního výdeje (CO) musí být provázeno změnou periferní rezistence aby nedošlo k hyperperfuzi tkání
  - $\uparrow$  CO se zřejmě více uplatňuje v počátku onemocnění u mladších osob
    - ❑ dobře reagují na  $\beta$ -blokátory
- ❑ b) nebo prim. změna perif. rezistence musí být provázena zvýšením CO, aby nedošlo k hypoperfuzi tkání
  - zvýšená periferní rezistence je časem běžná u většiny hypertoniků
  - ale u normotonických potomků hypertoniků se nalézají větší levá komora – zřejmě jako kompenzace  $\uparrow$  perif. rezistence

# Patogeneze EH - komponenty

- 1) inzulinová rezistence
  - inzulin má anti-natriuretický efekt
    - stimuluje  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-ázu → zvýšená reabsorbce Na v prox. i dist. tubulu
  - inzulin zvyšuje aktivitu SNS
    - tedy ↑ CO, perif. rezistence a vazokonstrikce v ledvině, sekrece reninu
- 2) sympatický nervový systém
  - kontroluje průtok (tedy srdeční výdej) i rezistenci
  - noradrenalin z adrenergických nerv. zakončení a cirkulující adrenalin z dřeně nadledvin
    - $\alpha$ 1-receptory - konstrikce perif. arteriol
      - včetně afferentní a efferentní arterioly → pokles RBF a GFR → zvýšená resorbce Na
    - $\beta$ 1-receptory - v srdci ionotropní a chronotropní účinek
    - $\beta$ 1-receptory - v ledvině stimulují uvolnění reninu z granulárních JG-bb. a tím aktivaci systémového RAS

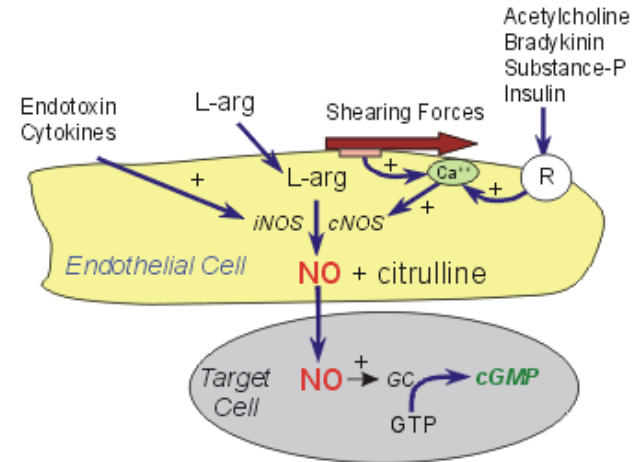
# Patogeneze EH - komponenty

- 3) RAS - kaskáda enzymatických reakcí vedoucích k vytvoření ATII
  - systémový efekt
    - vazopresorický efekt
      - aktivace PLC → PIP2 štěpen na IP3 a DAG → mobilizace intracelulárního Ca
    - stimulace uvolňování aldosteronu v kůře nadledvin
  - lokální účinek systémového ATII + zejm. lokálně tvořený AGT → ATII
    - dlouhodobější efekt zejm. v cévní stěně, myokardu a ledvině
      - hypertrofie a remodelace cévní stěny a myokardu
      - v ledvině hypertrofie glomerulů a proliferace mesangia

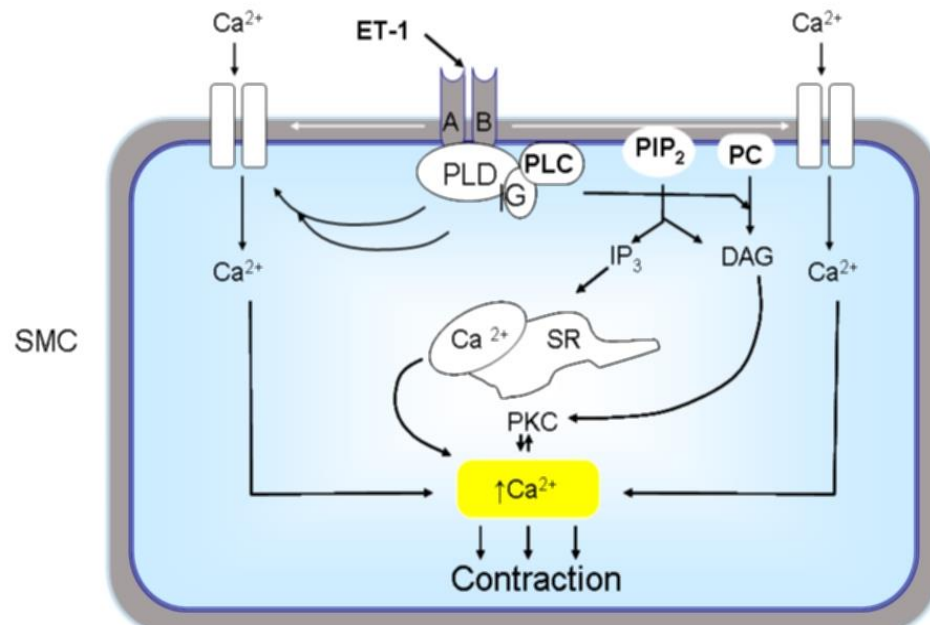


# Patogeneze EH - komponenty

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



## ET-1 Mechanism of Action



# Genetika EH

- 20-40% variability TK je určeno geneticky
- pohlavně (muži > ženy) etnicky (černoši > běloši) rozdílná prevalence
- z toho, co je známo o patogenezi EH se odvíjí i výběr “kandidátních genů”
  - symp. NS, RAAS (renin, AGT, ATR1, ACE, ...), endokrinní i parakrinní vazopresorické (endotelin, TXA) a vazodilatační mediátory (NO), ...
- 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** (AME – apparent mineralocorticoid excess)
    - 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- $\beta$ -hydroxylázy nebo 17- $\alpha$ -hydroxylázy)

# 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 (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
- hypertenze může být i kompenzačním mechanismem proti ztrátám soli při primárně dysfunkční reabsorpci Na



## ■ chron. stres

- zpočátku reaktivní  $\uparrow$  TK vede k remodelaci cévní stěny a tím fixaci hypertenze
  - prokázáno např. studii srovnávajícími skupiny osob stejného věku a pohlaví ale různých profesí (= úrovně stresu) žijících ve stejném prostředí (jeptišky, letečtí dispečeri)

## ■ nárůst tělesné váhy / nadváha / obezita

## ■ alkohol ?



# EH jako rizikový faktor

- hypertenze je jednoznačným RF kardiovaskulární a cerebrovaskulární mortality a RF selhání ledvin
  - **vzestup o každých 20mmHg STK a 10mmHg DTK zdvojnásobuje riziko**
- významně potencuje proces aterogeneze – mechanické poškození endotelu usnadňuje působení všech ostatních faktorů
- při již rozvinuté ateroskleróze napomáhá její akutní manifestaci (ruptura plátu)





# 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

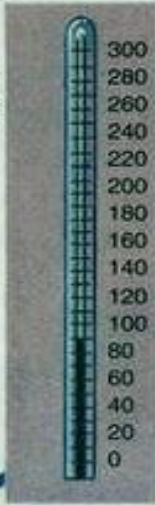
## ■ 3) ambulantní monitorování TK (AMTK neboli “Holter”)




- 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



# Sphygmomanometer

column of mercury indicating pressure in mm Hg

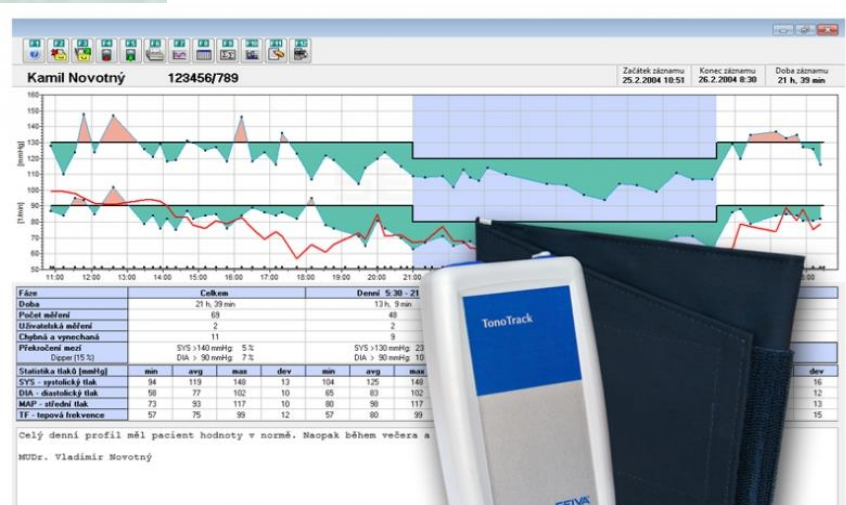


-  No sounds (artery is closed)
-  Sounds heard (artery is opening and closing)
-  No sounds (artery is open)

← systole  
← diastole

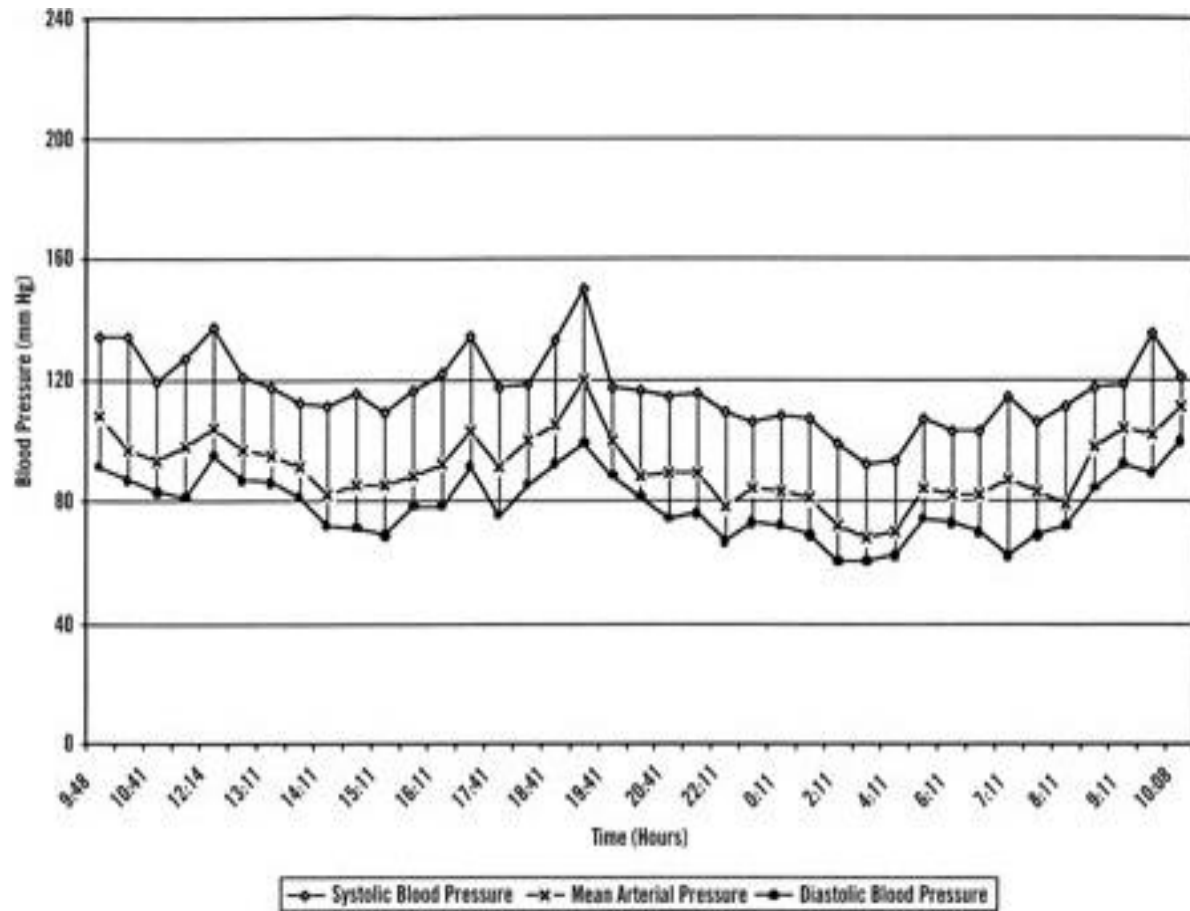
sounds are heard with stethoscope

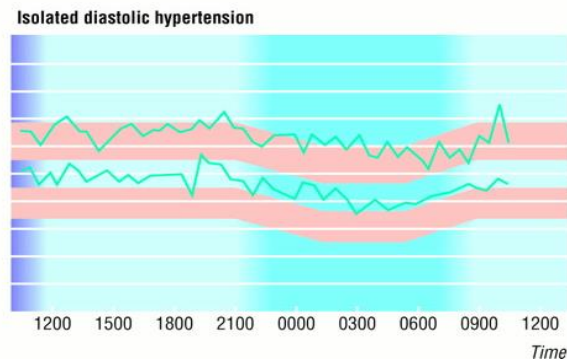
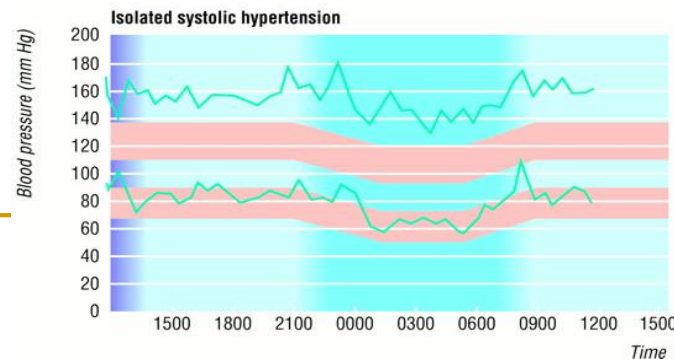
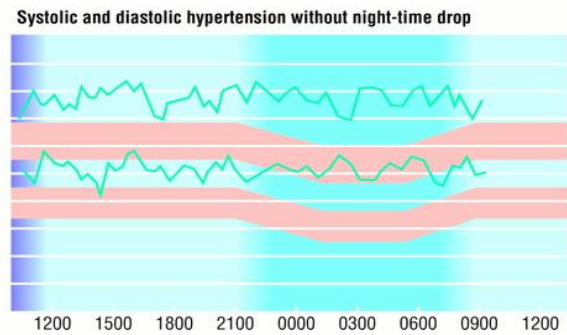
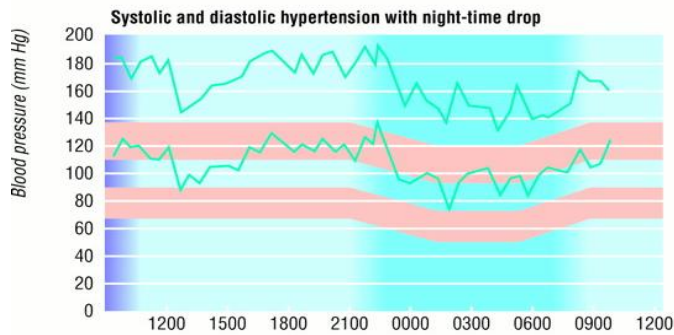
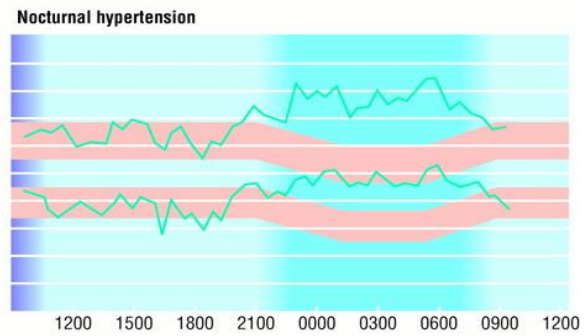
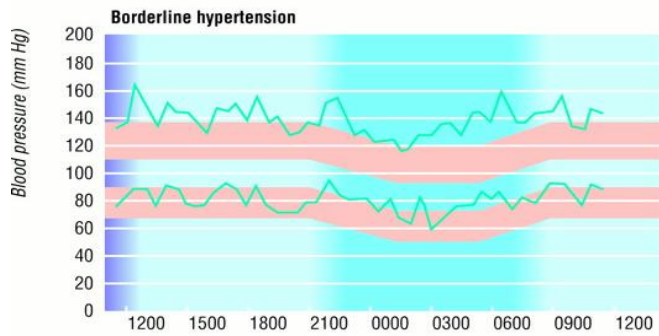
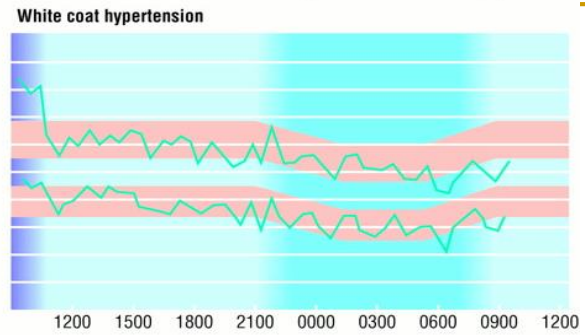
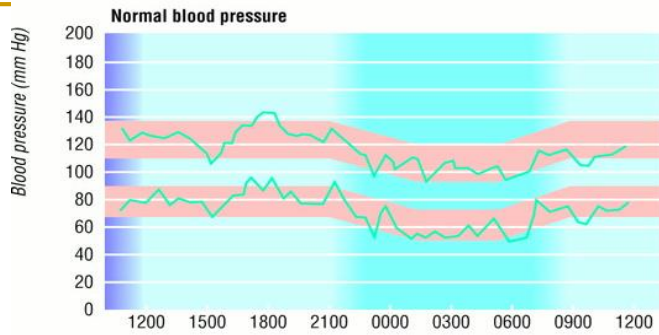
- inflatable rubber cuff
- artery
- air valve
- squeezable bulb inflates cuff with air



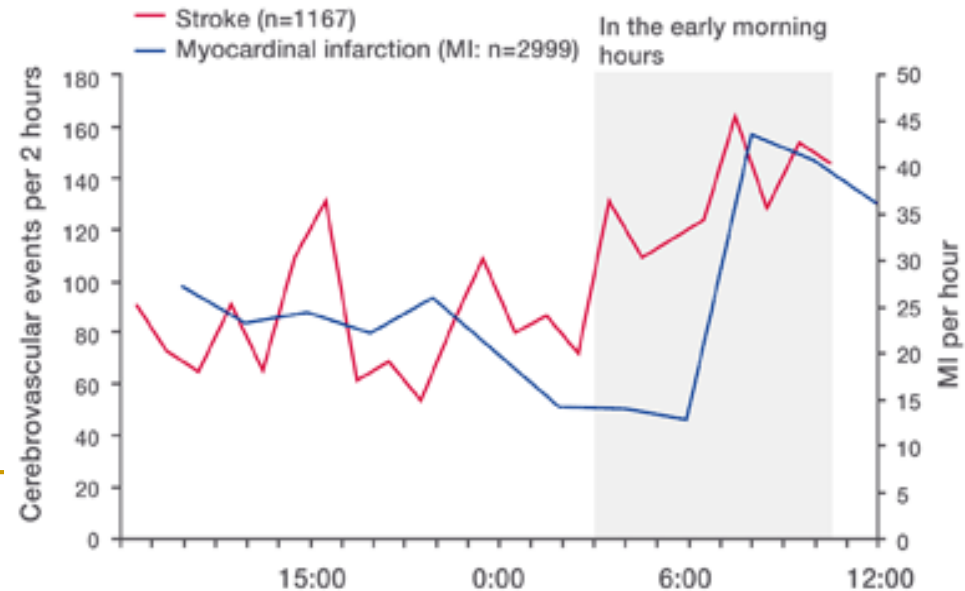
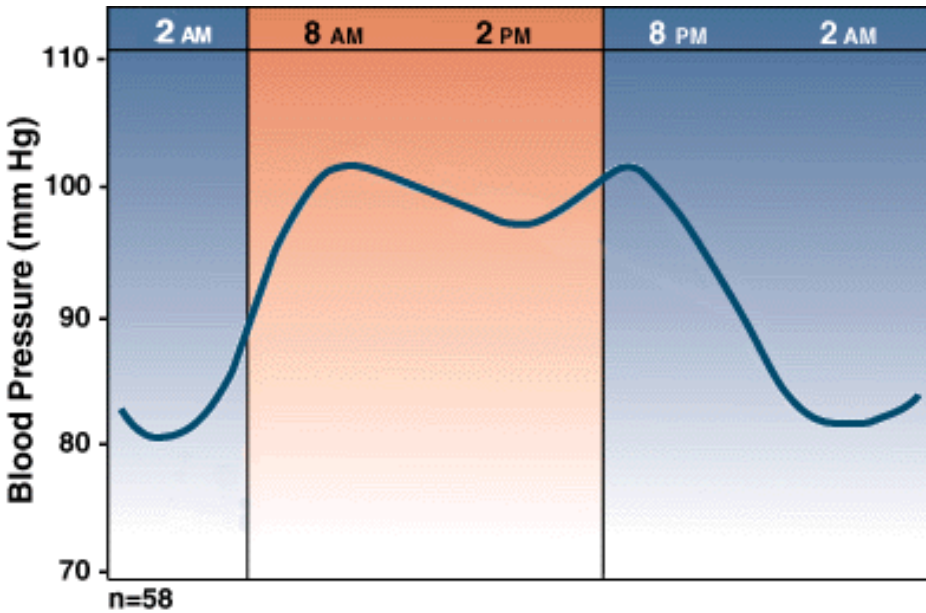
# „Holter“ - interpretace

- průměrné hodnoty
  - < 135/85 během bdění
  - < 120/70 ve spánku
  - celodenní průměr < 130/80
- přesahy (více než 15% hodnot)
  - > 140/90 během bdění
  - > 120/80 ve spánku





# Cirkadiánní rytmicita TK



---

# Praktikum

- Jednorázové a ambulantní vyšetření TK, změny při izometrické a aerobní zátěži
  - Cíle:
    - seznámit se s principem a smyslem ambulantního monitorování TK (Holter) a jeho interpretací
    - zopakovat princip měření TK rtuťovým manometrem
    - zhodnotit efekt izometrické a aerobní fyzické aktivity na změny TK
      - tenzometr vs. dřepy
-