

# Hypertenzia

## Prednášky z patologickej fyziológie

Študijné materiály z patologickej fyziológie,  
© Oliver Rácz

1

---

---

---

---

---

---

---

---

## Osnova

- Repetitórium fyziológie a základné pojmy
- Mikrocirkulácia, perfúzia a tlak krvi
- Regulátory perfúzie a tlaku krvi
- Ústredná úloha obličiek v regulácii objemu tekutín a krvného tlaku
- Hypertenzia – klasifikácia, formy
- Primárna hypertenzia (hypertenzná choroba)
- Sekundárne formy hypertenzie
- Monogénové hypertenzie a genomické pozadie bežnej hypertenzie

2

---

---

---

---

---

---

---

---

## Repetitórium fyziológie, základné pojmy - 1

- Čo je krvný tlak (BP, blood pressure) ?
  - Hybná sila krvného toku na prekonanie hemodynamického (periférneho) odporu
  - Sila, ktorou pôsobí krv na steny ciev a na krv v artériách
  - $P = F/S = N/m^2$  (Pascals, Pa)
  - $1 \text{ mmHg} = 0,133 \text{ kPa}$
  - **Pre organizmus je podstatná perfúzia = dodávka kyslíka a živín**

3

---

---

---

---

---

---

---

---

## Repetitóriium fyziológie, základné pojmy - 2

### ● Determinanty TK

- Činnosť srdca - pozor, § 22
- Cirkulujúci objem
- Pružnosť a napätie cievnej steny (odpor)

### ● Ktoré tlaky, kde ?

- STK, DTK, stredný artériový tlak
- Stredný plniaci tlak

4

---

---

---

---

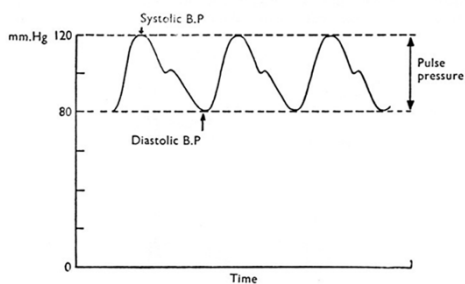
---

---

---

---

## Krvný tlak



5

---

---

---

---

---

---

---

---

## Repetitóriium - 3

### ● Stredný artériový TK

- =  $DTK + (STK - DTK)/3$
- 150/90; Stredný =  $90 + (60/3) = 110$
- =  $MO * TPR$   
(total peripheral resistance = **mikrocirkulácia!**)
- Periférna rezistencia je opak prietoku !
- Determinantom MO je žilový návrat !

### ● Stredný plniaci tlak je cca 7 mmHg

- Experiment: v artériach pri zastavení srdca (vleže)
- Rozhoduje o náplni pravej komory = **venózný návrat**

6

---

---

---

---

---

---

---

---

## Kde sa nachádza krv ?

Oblasť	%
Srdce	7
Príčný obeh	9
Artérie	13
Arterioly a kapiláry	7
Venuly, žily, v. cava	64

7

---

---

---

---

---

---

---

---

## Mikrocirkulačné repetitívum

- Mikrocirkulácia
  - Odporové arterioly  $\varnothing$  0,5 – 0,15 mm
  - 4 – 5 vetvení až na terminálne arterioly  $\varnothing$  10  $\mu$ m
  - Kapiláry
- Rýchlosť toku v aorte ( $\varnothing$  3 – 4 cm<sup>2</sup>) 0,2 – 0,3 m/s
- V kapilárach 0,3 mm/s  $\approx$  3000 – 4000 cm<sup>2</sup>
- Len tretina je otvorená  $\approx$  1000 cm<sup>2</sup>
- Hemodynamický odpor je priamo úmerný dĺžke cievy a nepriamo úmerný štvrtéj mocnine polomeru cievy
- Zmena polomeru 1,2-krát – odpor klesá na polovicu, ale pri 1,8 až na desatinu (a opačne)

8

---

---

---

---

---

---

---

---

## Mikrocirkulačné repetitívum

- Hemodynamický odpor je priamo úmerný dĺžke cievy a nepriamo úmerný štvrtéj mocnine polomeru cievy
- Zmena polomeru 1,2-krát – odpor klesá na polovicu, ale pri 1,8 až na desatinu (a opačne)

R = 1 mm, prietok = 1 ml/min



R = 2 mm, prietok = 16 ml/min



9

---

---

---

---

---

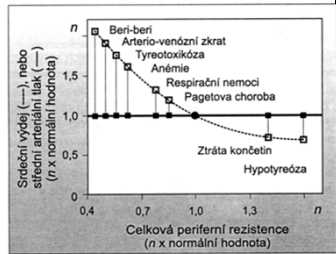
---

---

---

### Príklady tkanivovej autoregulácie bez zmien TK

- Hypoxia
  - Vazodilatácia
  - Žilový návrat
  - Srdcový výdaj
  - Hyperkinetická cirkulácia bez hypertenzie
- A-V skraty
  - Pokles TPR
- Amputácia DK
  - Nárast TPR



10

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Prehľad regulátorov krvného tlaku

- Baroreceptory
- Chemoreceptory
- *Ischemická odpoveď CNS*
- *Iné (Bainbridge, Bezold – Jarisch)*

**RÝCHLY NÁSTUP, OBMEDZENÁ ÚČINNOSŤ**

11

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Prehľad regulátorov krvného tlaku

- Tlaková relaxácia cievnej steny
- Presuny tekutín (Frank – Starling)
- Renín – angiotenzín – aldosterónový systém (a natriuretické hormóny)
- Antidiuretický hormón

**STREDNE DLHÁ REAKCIA, OBMEDZENÁ ÚČINNOSŤ**

12

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Snímka 10

---

T1 Tündérke; 16. 10. 2005

## Prehľad regulátorov mikrocirkulácie

- Nesmierne zložité mechanizmy
  - Metabolické – hypoxia, ATP, pH a i.
  - Para-, autokrinné – NO, CO (endotel)
  - Iónová rovnováha (kontraktilita svalových buniek)
  - Transportné systémy, kanály, ich regulátory a receptory
- Tkanivovo špecifické

**Regulácia „individuálneho odberu“  
Signály pre nadradené systémy**

13

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Prehľad regulátorov krvného tlaku

**DLHODOBÁ, SKORO NEOBMEDZENÁ  
ÚČINNOSŤ**

**OBLIČKY – REGULÁCIA OBJEMU**

- Dôkazy – krížové transplantácie obličiek HT a NT potkanov, ľudské transplantácie obličiek

14

---

---

---

---

---

---

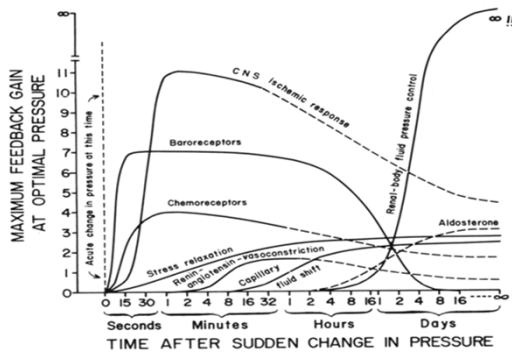
---

---

---

---

## Porovnanie účinnosti regulátorov krvného tlaku




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Goldblatt a jeho pokusy



- Bright 1832: Large, heavy heart and scarred kidney
- Harry Goldblatt, a recipient of final-year prize at McGill, 1916
- Kritizoval vedenie fakulty, že spia na vavrínoch
- Cleveland 1928 - 1934
- Goldblatt H et al: Studies on experimental hypertension I. J Exp Med 59, 1934, 347-379
- Clamp on a. renalis

16

---

---

---

---

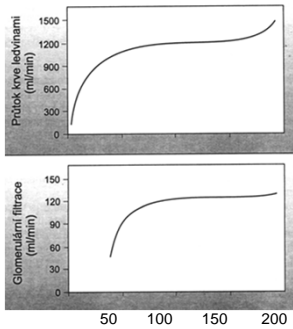
---

---

---

---

## Autoregulácia prietoku krvi a glomerulárnej filtrácie v obličkách



17

---

---

---

---

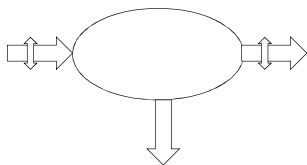
---

---

---

---

## Stálu filtráciu zabezpečí regulácia tonusu vas afferens a efferens



18

---

---

---

---

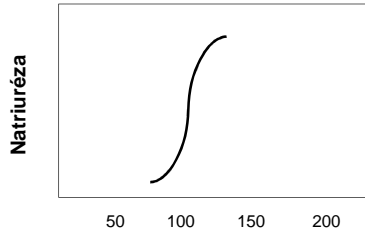
---

---

---

---

## Filtrácia nezávisí od tlaku, diuréza a natriuréza áno !!!



19

---

---

---

---

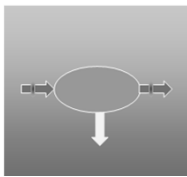
---

---

---

---

## Stály prietok - variabilný výdaj



- Prietok je okolo 1,3 litre/min  $\approx$  25 % MO
- V dennom filtráte (180 l) je  $\approx$  25 mol = 0,5 kg sodíka (*kilo soli*)
- Vylúči sa  $\approx$  250 mmol, 5 g, 1 %
- Rezorbcia
  - 2/3 v prox. tubuloch
  - 1/4 v Henleho kľučke
  - 1/12 v dist. tubuloch

20

---

---

---

---

---

---

---

---

## Tlaková diuréza a obličková funkčná krivka

- Prietok krvi obličkami a glomerulárna filtrácia nezávisí od tlaku
- Diuréza a natriuréza závisí
- Nárast tlaku o 10 – 20 mmHg – dvojnásobná diuréza
- Rýchla reakcia – do 1 minúty
- Najdôležitejší prvok – reabsorbcia sodíka
- Mechanismus nie je plne objasnený (juxtaglomerulárny aparát má významné miesto)

21

---

---

---

---

---

---

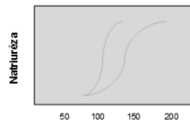
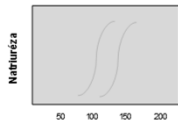
---

---



## Hypertenzia je vždy spojená so zmenou tlakovej krivky !!!

- Hypertenzia nie je „choroba“ srdca
- Hypertenzia nie je „choroba“ periférnej rezistencie
- Hypertenzia je porucha rovnováhy objemu tekutín – obličky nevedia vylúčiť vodu a soli pri normálnom tlaku



---

---

---

---

---

---

---

---

## Definícia a diagnostika hypertenzie

- Scipione Riva-Rocci: Un nuovo sfigmomanometro. *Gazetta Med Torino*, 47, 981 – 1001, 1896
- Trvalé a opakovanými meraniami potvrdené zvýšenie krvného tlaku  $\geq 140$  mmHg a diastolického krvného tlaku  $\geq 90$  mmHg, alebo užívanie antihypertenznej liečby
- Klasické tlakomery, digitálne a 24 monitorovanie
- *Lege artis* (white coat a iné chyby)
- *Merať u každého* (The Chernobyl Effect)

Kujaník Š: Meriame správne krvný tlak?, *Med. Monitor* 2008, 18, 182-189

23

---

---

---

---

---

---

---

---

## Klasifikácia hypertenzie

- Podľa hodnoty tlaku, p.  $\Rightarrow$
- Podľa etiológie (patogenézy)
  - Primárna (hypertenzná choroba)
  - Sekundárne formy hypertenzie
- Podľa štádia choroby p.  $\Rightarrow$  stratifikácia r.
  - Len hypertenzia
  - Manifestné poškodenie orgánov – hypertrofia srdca, nefropatia a zmeny na očnom pozadí = remodelácia malých ciev)
  - Zlyhanie srdca, zlyhanie obličiek, mozgové cievne príhody

24

---

---

---

---

---

---

---

---

### JNC VII 2003

KATEGÓRIA	sTK	dTK
Normálny	< 120	< 80
Prehypertenzia	120 - 139	80 - 89
Hypertenzia I	140 – 159	90 – 99
Hypertenzia II	≥ 160	≥ 100

25

---

---

---

---

---

---

---

---

### Cirkadiánne zmeny TK

- 24 hodinové monitorovanie
- Pokles po 20 hod.
- 23 – 05 hod. až o 20 % (20 – 30 mmHg)
- Nárast ráno, maximum pred obedom
- Obličky alebo katecholamíny ?
- Nový pojem – *non-dippers*, *zlá prognóza*
- Prekvapenie pri zlej liečbe – *nočné hypotenzie*

26

---

---

---

---

---

---

---

---

### Výber z epidemiológie HT

- 20 a viac % dospeljej populácie
- (*nárast tlaku vekom a nárast počtu hypertonikov*)
- Často nedostatočne liečení
- Nárast v detskom a mladom veku
- Súvislosť s príjmom NaCl - na základe štúdií domorodcov z Novej Guiney a Amazónie
- Deficit Ca, Mg
- Súvislosť s obezitou

27

---

---

---

---

---

---

---

---

## Epidemiologické omrvinky

- Podľa veku:
  - 2. a 3. decénium < 10 %
  - 4. a 5. decénium  $\cong$  25 %
  - 6. a neskôr  $\cong$  33 %
- Podľa pohlavia
  - Do 50 r. ž<m 0,6 – 0,7
  - Po 50 r. ž>m 1,1 – 1,2
- Podľa hmotnosti
  - Normálna hmotnosť 8 – 15 %
  - Obezita 15 – 35 %

28

---

---

---

---

---

---

---

---

## Primárna hypertenzia

- Príčina a patogenéza nie je objasnená
  - Naše staré primitívne nevedecké vysvetlenie (Oliver a Peter)
  - Poruchy v tlakovej natriuríze / diuréze ?
  - Zmena funkčnej krivky – poloha a strmosť
  - Kuchynská soľ ?
  - Dysfunkcia endotelu ?
- Hypertenzia ako „komplexná“ choroba
  - > Monogénové choroby (aj HT)
  - > Choroby zapríčinené vonkajšími faktormi
  - > Genetické pozadie a vonkajšie prostredie

29

---

---

---

---

---

---

---

---

## Komplexná choroba

- Polymorfizmus génov
  - Renín, ACE, AT
  - NOS
  - Kalikreín
  - Endotelín
  - Na-K ATPase
  - Aducín
  - Viac ako 50
- Vonkajšie faktory
  - Nadbytok NaCl
  - Stres
  - Nedostatok Ca, Mg
  - Obezita
  - Fajčenie, alkohol
  - A mnohé iné

30

---

---

---

---

---

---

---

---

### Problémy s genómovým pozadím komplexných chorôb

- Sila podnetu (gény s malým a veľkým účinkom)
- Výskyt alely v populácii (1-2 % alebo 30-40 %)
- Epistáza
  - ⊗ A = 1, B = 2
  - ⊗ koľko je A+B?
  - ⊗ V genetike od -10 do 10!
- Presné definície fenotypu a vonkajších faktorov
  - Presne vieme definovať Hb S, cystickú fibrózu (?), atď.
  - Je každá hypertenzia rovnaká??? (aj časom sa mení)

31

---

---

---

---

---

---

---

---

### Monogénové hypertenzie – 1 problémy s aldosterónom

- Niektoré formy kongenitálnej adrenálnej hyperplázie (AR)
- Hyperaldosteronizmus reagujúci na glukokortikoidy (AD)
  - Gén pre enzým tvorby aldosterónu je napojený na regulačnú sekvenciu pre GK. Tvorba MK kontrolovaný ACTH. Renín a angiotenzín nízke, hypokaliémia
- Pseudohyperaldosteronizmus spôsobený defektom 11- $\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenázy
  - Mineralokortikoidný receptor reaguje na kortizol
- Mutácia génu pre mineralokortikoidný receptor
  - Ser810Leu, receptor reaguje na progesterón, ktorý je počas gravidity zvýšený – vysvetlenie preeklampsie (EPH gestózy)

32

---

---

---

---

---

---

---

---

### Monogénové hypertenzie – 2 problémy s transportom sodíka

- Neadekvátna stimulácia Na-K ATPázy pri mutácii génu pre aducin – cytoskeletový proteín  
*A iné podnety stimulujúce transportér ???*
- Liddleov syndróm (AD). Gain of function mutácia génu jednej z podjednotiek sodíkového kanála ENaC  
Táto mutácia je častá u hypertonikov v Afrike?
- Cys825Thr polymorfizmus génu pre  $\beta$  podjednotku jedného z G proteínov aktivujúcich Na/H antiportéru
- Iné mutácie Na-transportných systémov  
Podstata citlivosti na zvýšený prívod NaCl???

33

---

---

---

---

---

---

---

---

### Monogénové hypertenzie – 3 iné možnosti

- Polymorfizmus génu pre ACE. Veľký gén s 26 exónmi na 17. chromozóme.
  - Inzercia/delécia 287 bp v 16. intróne.
  - ID a DD majú vyššiu aktivitu ACE ako II
  - Epistatická interakcia s inými génmi – napr. s génom pre angiotenzínový receptor. Marker alebo kauzalita?
- Polymorfizmus génu angiotenzinogénu
  - Met235thr – vyššie riziko koronárnych príhod, hypertenzie. Bez citlivosti na soľ
  - G/A -6
- Polymorfizmus génu pre NOS
  - NO je dôležitým antagonistom angiotenzínu a iných vazokonstrikčných podnetov. Mediátor tlakovej diurézy.
- A mnohé iné

34

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Monogénové hypertenzie – na čo sú dobré?

- Mutácia – zriedkavé monogénové formy HT
- Polymorfizmy – možno v pozadí esenciálnej hypertenzie
- Lenšie pochopenie regulácie krvného tlaku

Monogénové hypertenzie – 1  
problém s adaptáciou

• Vplyv je na hypertenziu, kardiálne hypertrofiu

• Mutácia v intróne génu pre ACE (17q23) je viazaná na hypertenziu a kardiálnu hypertrofiu

• Polymorfizmus v ACE (17q23) je viazaný na hypertenziu a kardiálnu hypertrofiu

• Polymorfizmus v ACE (17q23) je viazaný na hypertenziu a kardiálnu hypertrofiu

• Mutácia génu pre ACE (17q23) je viazaná na hypertenziu a kardiálnu hypertrofiu

• Mutácia génu pre ACE (17q23) je viazaná na hypertenziu a kardiálnu hypertrofiu

Monogénové hypertenzie – 2  
problém s transportom sodíka

• Mutácia v intróne génu pre ACE (17q23) je viazaná na hypertenziu a kardiálnu hypertrofiu

• Polymorfizmus v ACE (17q23) je viazaný na hypertenziu a kardiálnu hypertrofiu

• Polymorfizmus v ACE (17q23) je viazaný na hypertenziu a kardiálnu hypertrofiu

• Mutácia génu pre ACE (17q23) je viazaná na hypertenziu a kardiálnu hypertrofiu

• Mutácia génu pre ACE (17q23) je viazaná na hypertenziu a kardiálnu hypertrofiu

35

---

---

---

---

---

---

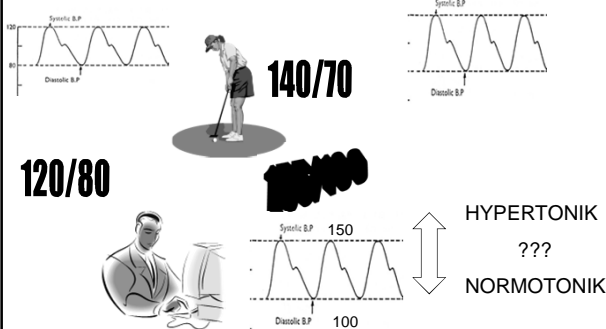
---

---

---

---

### Reakcia obehu na telesnú a psychickú záťaž



36

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## „Obličková“ teória primárnej hypertenzie

- Kľúčové miesto obličiek v regulácii cirkulujúceho objemu (funkčná krivka obličiek – filtrácia NEZÁVISÍ od tlaku, diuréza a natriuréza ZÁVISIA).
- Hypertenzia sa začína zmenou funkčnej krivky ???

37

---

---

---

---

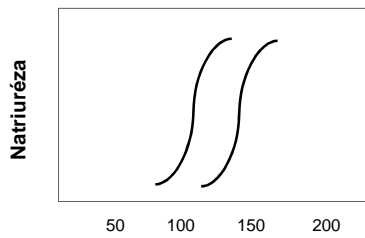
---

---

---

---

## Zmena polohy funkčnej krivky



38

---

---

---

---

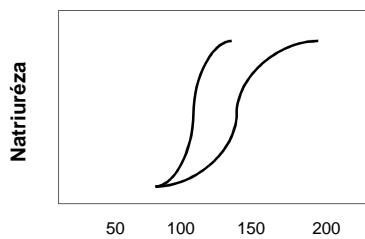
---

---

---

---

## Zmena sklonu funkčnej krivky



39

---

---

---

---

---

---

---

---

## Sekundárne hypertenzie - 1

- Obličkové - najčastejšie
  - Renoparenchýmové (glomerulonefritída, chronické zlyhanie, polycystické obličky)
  - Renovaskulárne (stenóza alebo fibromuskulárna dysplázia a. renalis, tumor s produkciou renínu)
- Endokrinné
  - Feochromocytóm – paroxyzmálna HT
  - Conn (???), Cushing, kongenitálna adrenálna hyperplázia
  - Akromegália
- HT v gravidite, EPH gestóza (preeklampsia)

40

---

---

---

---

---

---

---

---

## Sekundárne hypertenzie - 2

- Kardiovaskulárne
  - Koarktácia aorty (horná časť, potom sa fixuje)
  - Izolovaná systolická („pružníková“) pri rigidite steny veľkých ciev
  - Izolovaná systolická pri aortálnej insuficiencii a AV fistulách
- Neurogénne
  - Vzostup intrakraniálneho tlaku – prechodne
  - Kvadruplégia (neviem prečo)
  - Otrava olovom
- Iatrogénne

41

---

---

---

---

---

---

---

---

## Sekundárne hypertenzie - ???

- Kam zaradiť hypertenziu
  - Obéznych ľudí ?
  - Pri inzulínovej rezistencii ?
  - Pri diabetes mellitus 2. typu ?
  - Pri syndróme spánkového apnoe ?
- Kam zaradiť stresovú hypertenziu ?
- Lazúrová – Connov syndróm je oveľa častejší, ako je to v učebniciach

42

---

---

---

---

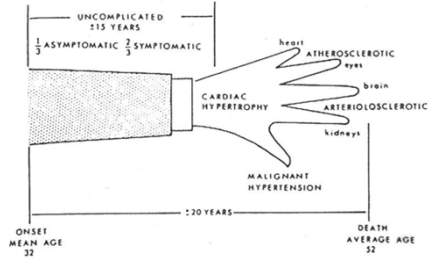
---

---

---

---

## Natural history of hypertension



43

---

---

---

---

---

---

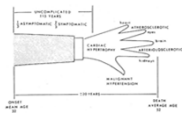
---

---

---

---

## Natural history of hypertension



Áno, ale...

**Najviac úmrtí v aktívnom veku má za následok hraničné a mierne zvýšenie krvného tlaku:**

**Mierne zvýšenie rizika\*veľký počet postihnutých\*(od mladosti)**

44

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Stratifikácia rizika HT (Jonáš, 2001)

Štádium HT	Riziková skupina A (žiadne RF ani OP alebo KKVO)	Riziková skupina B (aspoň 1 RF, okrem DM, nemá OP/KKVO)	Riziková skupina C (OP, KKVO a DM iné RF áno/nie)
horná hranica normálu (130-139/85-89)	zmena živ.štýlu	zmena živ. štýlu	farmakoterapia
štádium 1 (140-159/90-99)	zmena živ. štýlu do 12 mesiacov	zmena živ. štýlu do 6 mesiacov	farmakoterapia
štádium 2-3 (≥160/≥100)	farmakoterapia	farmakoterapia	farmakoterapia

RF = rizikový faktor, OP = orgánové poškodenie  
KKVO = klinické kardiovaskulárne ochorenie  
DM = diabetes mellitus

45

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



Faktory ovplyvňujúce prognózu  
1 – KVS rizikové faktory

● **I. faktory použité na stratifikáciu rizika**

- ↑ sTK a dTK
- vek m > 55, ž > 65 r.
- fajčenie
- cholesterol > 6,5 mmol/l
- diabetes mellitus
- + RA KVS chorôb

● **II. Ostatné prognostické faktory**

- ↓ HDL CH ↑ LDL CH
- pGT
- tučnota
- ↑ fibrinogén
- riziková socioekonomická, etnická skupina
- rizikový zemepisný región

46

---

---

---

---

---

---

---

---

Faktory ovplyvňujúce prognózu  
2 – poškodenie orgánov (PO)

- **hypertrofia ľavej komory (EKG, USG)**
- **proteinúria a/alebo ↑ kreatinín**
- **USG alebo RTG potvrdené aterosklerotické plaky (a. carotis, iliaca, femoralis, aorta)**
- **generalizované lebo fokálne zúženie retinálnych artérií**

47

---

---

---

---

---

---

---

---

Faktory ovplyvňujúce prognózu  
3 – pridružené klinické stavy

● **cerebrovaskulárne ochorenia**

- ischemická NCMP
- TIA
- hemoragická NCMP

● **ochorenia srdca**

- infarkt myokardu
- angina pectoris
- srdcové zlyhanie
- revaskularizácia srdca

● **ochorenia obličiek**

- diabetická nefropatia
- obličková nedostatočnosť
- mikroalbuminúria u DM

● **cievne ochorenie**

- disekujúca aneuryzma
- symptomatické cievne ochorenie

● **pokročilá retinopatia**

- krvácanie alebo exsudácia
- edém papily

48

---

---

---

---

---

---

---

---

## Bez liekov?

- Zníženie hmotnosti o 10 kg      5 – 20 mmHg
- Zdravá výživa                      8 – 14
- Znížený prívod soli (na 6 g)      2 – 8
- Telesná aktivita                    4 – 9
- Obmedzená konzumácia  
alkoholu                              2 – 4
- SPOLU?                                13 – 35 ? NIE

ALE AJ TAK TO JE NAJÚČINNEJŠIA  
PREVENČIA A LIEČBA NA ZAČIATKU HT

49

---

---

---

---

---

---

---

---