

PATOGENÉZA PRIMÁRNEJ HYPERTENZIE

Marián SNINČÁK, Štefan KUJANÍK

Oddelenie vnútorných ochorení s JIS a EJ, LVN Košice, Slovenská republika

Ústav fyziológie LF UPJŠ v Košiciach, Slovenská republika

Súhrn

Primárna hypertenzia je najčastejším chronickým ochorením v priemyslových krajinách. Patogenéza esenciálnej hypertenzie zostáva predbežne ešte nejasná. Pravdepodobne je to však multifaktoriálne ochorenie, dané rôznymi vplyvmi prostredia v interakcii s ešte nedeterminovanou genetickou predispozíciou. Určitá diagnóza je možná len po vylúčení sekundárnej príčiny.

Prítomnosť len malého percenta sekundárnych foriem hypertenzie v celkovej populácii chorých s hypertenziou nás oprávňuje hľadať organickú, hmatateľnú príčinu; podozrenie má korešpondovať so striktnou adherenciou k štandardným diagnostickým procedúram a liečebné dôsledky môžu vyplývať z očakávanej diagnózy.

Kľúčové slová: Primárna hypertenzia; Hemodynamika; Patogenéza.

Primary Hypertension Pathogenesis

Summary

Primary hypertension is the most common chronic disease in industrialized countries. Primary hypertension pathogenesis still remains unclear. However, it is probably a "multifactorial" disease, influenced by various environmental factors in interaction with a so far undetermined genetic predisposition. A particular diagnosis can only be made through the exclusion of a secondary cause.

A small percentage of secondary forms of hypertension in the total population of patients with hypertension justifies us to search for an organically tangible cause of this disease. Any suspicion should correspond with the observance of a standard diagnostic procedure and the appropriate therapy should follow from the expected diagnosis.

Key words: Primary hypertension; Haemodynamics; Pathogenesis.

Prevalencia primárnej hypertenzie

Prevalencia artériovej hypertenzie bola odhadovaná približne na 10–15 % populácie industrializovaných západných krajín. Pretože však odhad bol vykonaný na základe vtedajšej definície hypertenzie ($\geq 160/95$ mm Hg), je treba predpokladať podstatne vyššiu prevalenciu hypertenzie, ak bude zahrnutá hraničná hypertenzia ($140\text{--}149/90\text{--}94$ mm Hg) a izolovaná systolická hypertenzia ($\geq 140/<90$ mm Hg), ako je v súčasnosti daná poslednými smernicami (JNC VI, 1997 a WHO/ISH, 1999). Podľa kumulatívnych 24-ročných údajov z Framinghamskej štúdie incidencia izolovanej systolickej hypertenzie (ďalej ISH) je vysoká u mužov ($533/1000$) i u žien ($418/1000$) vo veku nad 65 rokov. ISH bola najčastejším typom diagnostikovanej hypertenzie (57,4 % u mužov, 65,1 % u žien) vo veku nad 65 rokov (1). Najčastejšou príčinou trvale zvýšeného tlaku krvi

je primárna hypertenzia. Jej zastúpenie v hypertenznej populácii bolo donedávna odhadované na 95 %. Pretože však hranične zvýšené hodnoty krvného tlaku sú takmer výhradne tvorené primárnou hypertenziou, v súčasnosti môže byť podiel primárnej hypertenzie až 99 % (2).

Cieľom diferenciálnej diagnostických postupov po potvrdení prítomnosti artériovej hypertenzie je vylúčenie alebo potvrdenie existencie sekundárnej hypertenzie. Patogenéza esenciálnej (primárnej) hypertenzie predbežne nie je známa. To vysvetľuje, prečo je jej diagnóza možná len po vylúčení sekundárnej formy hypertenzie, ktoré vytvárajú asi 1 % podiel z celkovej hypertenznej populácie (2). Sekundárne formy hypertenzie sú do určitej miery modelové formy vysokého krvného tlaku, pri ktorých je príčina ochorenia známa aspoň do určitej miery. Na patogenéze esenciálnej hypertenzie sa v rôznom rozsahu zúčastňujú tie isté (ale aj iné) patogenetické mechanizmy, ktoré sa zatiaľ u jedinca s

esenciálnou hypertenziou pomerne ťažko identifikujú. Aj pri esenciálnej hypertenzii (ďalej EH) sa diagnostika upresňuje z hemodynamického a humorálneho hľadiska a je možné, že v budúcnosti sa budú dať vyčleniť rôzne formy EH a podľa týchto kritérií bude možné usmerniť i liečba u konkrétneho jedinca. V súčasnosti sa analyzujú jednotlivé patogenetické faktory najmä na experimentálnych modeloch pokusných zvierat (napr. rôznych druhov spontánne hypertenzných potkanov), aby sa doplnila mozaika našich poznatkov, ktoré bude možné využiť neskôr v klinickej praxi (3).

Mozaiková teória patogenézy hypertenzie najlepšie vystihuje stav poznatkov v súčasnosti. Len sčasti je vyplnená exaktnými vedeckými informáciami. V literatúre sa často prezentujú kontroverzné názory na podiel jednotlivých faktorov na vzniku a vývoji hypertenzie. Výskum je vo fáze analýzy jednotlivých patogenetických faktorov (kamienkov mozaiky), a preto nie je možné podať jednotný pohľad na etiológiu a patogenézu hypertenzie. Avšak to, čo je už známe, možno využiť pri diagnostike a stratifikácii liečby.

1. Hemodynamické zmeny pri esenciálnej (primárnej) hypertenzii

Hlavným hemodynamickým faktorom zvýšeného krvného tlaku na jednej strane je zvýšený výdaj srdca a na druhej strane zvýšená periférna rezistencia. S istotou sa nevie, ktorý faktor začína patogenetický proces hypertenzie. Je to pravdepodobne zvýšený razový objem srdca (4).

Iniciálne štádium EH je hemodynamicky charakterizované *zvýšeným výdajom srdca*. Tento mechanizmus zvýšenia krvného tlaku bol detekovaný u mladých pacientov s hypertenziou, prinajmenej za kludových podmienok. K ďalšiemu zvýšeniu periférnej vaskulárnej rezistencie v tomto štádiu ochorenia dochádza len dynamickou stresovou záťažou (5). Pozoruje sa u nich hyperkinetická cirkulácia, pre ktorú je typické zvýšenie prevažne systolického tlaku krvi a tachykardia. Je podmienená zvýšeným výdajom srdca pri zvýšenej kontraktilite myokardu následkom zvýšenej stimulácie sympatického nervového systému, zvýšením preloadu následkom zvýšeného krvného objemu a zvýšeného venózneho návratu následkom vazokonstrikcie pri sympatikovej stimulácii. Sklon k väčšej mase ľavej komory srdca než u rovnako starých probandov sa pozoruje

už u normotenzných potomkov hypertenzných rodičov a vo väčšine prípadov závisí od výšky krvného tlaku a trvania hypertenzie; môže preto byť najskôr dôsledkom tlakového preťaženia, resp. zvýšeného afterloadu, proti ktorému musí srdce vyvrhnúť krv, aj dôsledkom zvýšenej sympatikovej stimulácie prostredníctvom zvýšeného množstva katecholamínov pochádzajúcich z periférnych nervových zakončení sympatika, z drene nadobličiek, ale aj zo samotného srdca. U časti pacientov má podiel na zvýšenom tlaku krvi zvýšenie krvného objemu, ktorý je podmienený zvýšeným príivodom nátria, ale aj znížený počet fungujúcich nefrónov, ktorý je príčinou zníženej glomerulárnej filtrácie. Zvýšený krvný objem však nie je všeobecným znakom EH (u väčšiny pacientov je znížený). Na hemodynamických zmenách má podiel aj zvýšený venózny návrat spôsobený vazokonstrikciou a centralizáciou krvného objemu.

Vekom a trvaním hypertenzie, postupne s poklesom vývrhového objemu srdca stúpa *periférna cievna rezistencia* (nezávisle na stresovej záťaži a normalizácii alebo znížení srdcového výdaja), ktorá preberá zodpovednosť za udržiavanie zvýšeného tlaku krvi. Spočiatku sa na zvýšenej periférnej cievnej rezistencii podieľajú skôr funkčné zmeny v cievnom riečisku, predovšetkým vazokonstrikcia v odporových cievach (ktorá je stimulovaná najmä vazopresoricky pôsobiacimi hormónmi, sympatiko-adrenálnym a renín-angiotenzín-aldosterónovým systémom). Vplyvom vazopresorických hormónov, ktoré v určitej fáze začnú pôsobiť ako rastové faktory prestavby cievnej steny (pre hladké svaly ciev), neskôr začína štrukturálna prestavba ciev v zmysle hypertrófie, ktorá znižuje lumen ciev, a remodelácia alebo tzv. shrinking fenomén pri scvrknutí ciev, pri ktorom sa zmenší vonkajší i vnútorný cievny priemer (6, 7). V súvislosti s periférnou rezistenciou pri hypertenzii sa venovala veľká pozornosť najmä mikrocirkulácii. Vazokonstrikcia v oblasti rezistentných ciev môže slúžiť ochrane tkanív pred pretlakom krvi s následným poškodením. Menej pozornosti sa venovalo veľkým cievm (6). Veľké cievy majú za úlohu dopraviť krv do cieľových tkanív pri minimálnom poklese tlaku a pufrovať pulzáciu, ktorá je spôsobená intermitentnou kontrakciou srdca tak, aby tkanivá boli kontinuálne zásobované rovnomerným prúdom. Vekom sa táto funkcia vodiacich (magistrálnych) artérií znižuje a cievy sa stávajú tuhšími (8). Cievnu tuhosť je možné zmerať kombináciou dopplerovskej ultrasono-

grafie a pletyzmografie; meranie cievnej compliance má význam pri posúdení cievnych zmien pri hypertenzii a možnej regresii počas liečby. Stuhnutie cievnej steny („stiffness“) je príčinou izolovanej systolickej hypertenzie. V minulosti autori túto formu hypertenzie označovali ako tzv. pružníkovú. Stratou cievnej elasticity sa zrýchľuje aortálna pulzová vlna; časť z vývrhového objemu sa vráti z periférie, čo spolu s cievnu rigiditou prispieva k vzostupu systolickej a poklesu diastolickej zložky tlaku krvi. Ako sa ukázalo v poslednom čase, rozdiel systolického a diastolického tlaku, tzv. pulzný tlak je dôležitým rizikovým faktorom kardiovaskulárnej morbidity a mortality hypertenzíkov (8). Na udržiavanie zvýšeného tlaku krvi má podiel aj narušený baroreflexný mechanizmus. Jednotlivé komponenty rozvoja a udržiavania zvýšeného krvného tlaku u primárnej hypertenzie tak vytvárajú zložitú mozaiku rôznorodých patogenetických mechanizmov. Prehľad orgánov podieľajúcich sa na regulácii tlaku krvi je uvedený na tabuľke 1.

Tabuľka 1

Jednotlivé orgány podieľajúce sa na regulácii tlaku krvi

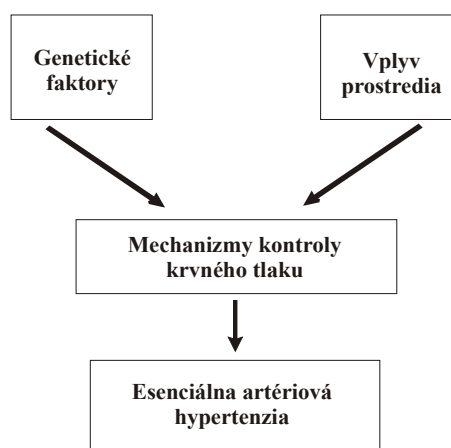
1. Centrálny nervový systém	mozgová kôra, predĺžená miecha, hypotalamus, medzimizog, hypofýza
2. Baroreceptory	karotický sinus, predsieň srdca, oblúk srdcovnice
3. Sympatický nervový systém	centrálny, periférny
4. Cievna stena (endotel, hladké svalstvo)	regulácia cievneho tónusu, štrukturálne zmeny cievnej steny
5. Obličky	exkrécia Na ⁺ , vody, produkcia renínu a depresorických látok
6. Nadobličky	katecholamíny, kortikoidy

2. Patogenéza primárnej hypertenzie

Znalosti o patogenéze a patofyziológii hypertenzie sa v posledných rokoch podstatne prehĺbili a liečebné možnosti rozšírili; zároveň však mnoho otázok ostáva nezodpovedaných a otvárajú sa nové. Po ére hemodynamickej, ktorá po zavedení katetri-

zácie určovala spôsob myslenia v kardiológii, sa so značným oneskorením v patogenéze hypertenzie uplatňuje metabolické hľadisko s vypracovaním racionálnej koncepcie liečby.

Patogenéza EH predbežne ešte zostáva nejasná. Je potrebné však poukázať, že primárna hypertenzia nemôže byť vysvetľovaná jednoduchými patogenetickými mechanizmami, ktoré by mali byť platné pre všetkých pacientov. Ide o multifaktoriálne ochorenie, kde množstvo environmentálnych činiteľov sa prelína v interakcii s ešte nie presne definovanou genetickou dispozíciou a kontrolnými mechanizmami tlaku krvi (obr. 1). Rozvrat homeostázy sodíka a sympatickej aktivity je komponentou takmer všetkých postulátov o patogenéze primárnej hypertenzie a ešte dnes podčiarkuje význam týchto faktorov na regulácii krvného tlaku. Rozsah kapitoly a jej poslanie neumožňujú zachádzať do podrobností a nemôže vyčerpať všetky aspekty problému. Môže však napomôcť orientácii o súčasných znalostiach problematiky.



Obr. 1: Interakcie genetických faktorov, vplyvov prostredia a mechanizmov kontroly tlaku krvi v patogenéze esenciálnej artériovej hypertenzie (upravené voľne podľa Campbella a Francisa)

2.1 Genetické faktory

Vysoké familiárne nahromadenie primárnej hypertenzie poukazuje stále viac na blízkosť vplyvov genetickej dispozície. Vychádzalo sa z klinickej skúsenosti, že v niektorých rodinách sa vyskytuje hypertenzia častejšie ako v bežnej populácii a v týchto rodinách sa hypertenzia dedí z pokolenia na pokolenie. Toto podozrenie bolo podporené výsledkami výskumu dvojčiat; ak sa hypertenzným rodičom narodili dvojčatá, spravidla obaja súrodenci buď mali, alebo nemali hypertenziu porovnateľného stupňa a rozsahu a nezávisle na tom, či žili v spoločnej do-

mácnosti, oddelene alebo v rozdielnych environmentálnych situáciách. Dedičnosť hypertenzie u ľudí však nepodlieha mendelovskému typu dedičnosti pravdepodobne preto, že ide o multifaktoriálne ochorenie (3).

Rozvojom molekulárnej biológie a molekulárnej genetiky sa začali štúdie na celulárnej úrovni so zameraním na detekciu defektných génov, ktoré by boli zodpovedné za metabolické zmeny vedúce k zvýšeniu krvného tlaku (defektný gén je zodpovedný za poruchu funkcie enzýmu, nahromadenie prekurzora a nedostatok konečného metabolického produktu, napr. hormónu). Pri *monogénnom* ochorení je to jednoduchšie (defektný gén je zodpovedný za poruchu funkcie enzýmu, ktorá je príčinou nahromadenia prekurzora a nedostatok konečného metabolického produktu, napr. hormónu). Ak má hormón hypotenzívny účinok (napr. niektoré prostaglandíny), môže jeho nedostatok vyvolať zvýšenie tlaku krvi, ako je to napríklad pri blokade enzýmu 11-beta-hydroxylázy, vznikne hypertenzia. Sú to celkom raritné prípady, napr. hypertenzná forma adrenogenitálneho syndrómu. Zablokovaním syntézy kortizolu poruchou 11-beta-hydroxylázy sa nevytvorí kortizol, ale androgény a prekurzory kortizolu (napr. 11-deoxykortikosterón), ktoré sa nahromadia pred touto enzymatickou blokádou a spôsobia zvýšenie TK. Syndróm možno zaradiť medzi sekundárne hypertenzie, pri ktorých je príčina ochorenia známa (3). Pri EH (10, 11), ktorá je multifaktoriálnym ochorením, je hľadanie a následné zmapovanie genetických defektov na molekulárnej úrovni neobyčajne ťažké. Je potvrdené, že nie jeden, ale najmenej päť až osem génov (napr. gén pre syntézu renínu, pre enzým konvertujúci angiotenzín, angiotenzinogén, syntézu aldosterónu etc.) môže sa podieľať na rozvoji hypertenzného fenotypu. EH má tak najskôr charakter multifaktoriálneho *polygénového* ochorenia a predbežne dnes ťažko možno predvídať, či sa rozpadne na jednotlivé monogénové anomálie (umožnilo by to v budúcnosti génovú terapiu), pretože význam jednotlivých génov a ich potenciálnej interakcie nie je súčasnosti dostatočne objasnený (2, 3). Molekulárny prístup k štúdiu dedičnosti sa zamerával na hľadanie chromozómových aberácií zodpovedných za poruchu syntézy bielkovín a za poruchu transportu cez bunkovú membránu, pretože enzýmy a väčšina hormónov s vazopresorickým a vazodepresorickým účinkom sú bielkoviny. Druhým dôležitým miestom pre uplatnenie

zvýšenej cievnej kontraktility je membránový prenos Na^+ a Ca^{2+} . Štúdie začali u spontánne hypertenzných potkanov (SHS) a neskôr aj v rodinách dedične zaťažených hypertenziou. Cieľom týchto štúdií je zmapovanie variantných lokusov chromozómov. Po kompletizácii mozaiky chromozómových aberácií pri hypertenzii možno očakávať liečebný zásah génovou manipuláciou, čo je konečným cieľom výskumu v tejto oblasti. Úspech by znamenal účinnú primárnu prevenciu vzostupu TK u dedične disponovaných jedincov a snáď i následné znížovanie výskytu hypertenzie v populácii. Na to je potrebné separovať špecifickú alelu chromozómov, ktoré sú kandidátom genetického lokusu pre hypertenziu v geneticky segregovanej populácii. V tomto smere je najviac prebádaný renínový–angiotenzínový–aldosterónový systém (RAA) a sympatiko-adrenálny systém, ako aj niektoré ďalšie vazopresorické a vazodepresorické hormóny (3). Syntéza renínu je kódovaná jedným génom identickým u človeka aj u väčšiny laboratórných zvierat, čo umožňuje aplikovať výsledky štúdií na experimentálne hypertenzných zvieratách do humánnej medicíny. Molekulárna variácia angiotenzinogénového lokusu môže byť jedným z predispozičných faktorov pre esenciálnu hypertenziu. O význame génu pre enzým konvertujúci angiotenzín (ACE) sú zatiaľ v literatúre rozporuplné informácie (nie je napr. jasné, prečo ACE-lokus súvisí s hypertenziou len u mužov, a nie u žien). V roku 1998 sa objavila jedna z prvých literárnych informácií o možnosti využitia detekcie variantu génu pre angiotenzinogén zodpovedného za esenciálnu hypertenziu. Pacienti s touto génovou malformáciou (predispozíciou) profitujú viac zo zníženého príjmu soli a redukcie hmotnosti pri poklese diastolického TK ako pacienti bez tejto patologickej alely. Tzv. genotyp AA má až 3krát častejší výskyt hypertenzie. Títo pacienti sú preto cieľovou skupinou pre primárnu prevenciu zavedeným znížením príjvodu soli a redukciou hmotnosti. Tak je pre budúcnosť naznačená cesta na detekciu soľnej senzitivity a súčasne prvý úspešný pokus o usmernenie liečby artériovej hypertenzie na základe detekcie génovej mutácie u ľudí. Génový polymorfizmus pre syntézu angiotenzinového receptora typ 1 a 2 (AT1 a AT2) nie je údajne zodpovedný za esenciálnu hypertenziu, ale za vývoj hypertrofie ľavej komory srdca. Identifikácia génov pre ACE, AT1 receptor a identifikácia C45 polymorfizmu umožní predikciu odpovede na ACE-inhibíciu. Vy-

užitie identifikácie týchto génov pre praktickú liečbu je však zatiaľ otázkou budúcnosti.

Prenos genetickej informácie pre hypertenziu sa študoval aj na sympatiko-adrenálnom systéme (3). Zvýšená aktivita enzýmov býva determinovaná geneticky, napr. dopamín-beta-hydroxylázy, fenyletanolamín-n-metyltransferázy (gén, ktorý je lokalizovaný na chromozóme 10 a je zodpovedný za aktivitu tohto enzýmu, pri experimentálnej hypertenzii sa pokladá za ďalšieho kandidáta pre prenos genetickej podmienenej hypertenzie; tento enzým metabolizuje noradrenalín na adrenalín). Variácie génov zodpovedných za receptor beta 2, alfa 2, 10 sú ďalším potenciálnym génom – kandidátom pre hypertenziu. Variant génu zodpovedného za syntézu oxidu dusného (NO) v endotelových bunkách je tiež signifikantne spojený s výskytom hypertenzie.

Zostáva však ešte mnoho nepoznaného z genetickej informácie, ktorá je zodpovedná za prenos ochorenia z pokolenia na pokolenie.

Genotyp zakódovaný v DNA sa vyvíja v priebehu tisícročí – environmentálne vplyvy sa menia veľmi rýchlo, organizmus sa im ťažko prispôbuje, a to môže prispievať k vzniku civilizačných ochorení (ku ktorým patrí aj hypertenzia).

EH je polygénnou chorobou, kde sa na genetickom pozadí zvýšenia TK uplatňuje rad génov. Tie navyše reagujú vzájomne medzi sebou, s faktormi vonkajšieho prostredia a poruchami regulačných mechanizmov. Výsledkom tejto interakcie môže byť patologické zvýšenie TK. Štúdie dvojčiat potvrdili, že približne 50 % variability TK medzi jednotlivcami je podmienené geneticky. Pokrok bol zaznamenaný v štúdiu polymorfizmu kandidátnych génov. Neprinesol však jednoznačné vysvetlenie vzniku EH. Ďalším príspevkom v analýze hereditárneho pozadia hypertenzie je rozvoj modernejších metod, ako napr. štrukturálna a funkčná genomika, analyzujúca celý genóm (a nie izolovaný gén). K rozvoju poznatkov prispela i mikroanalýza DNK čípkovou technikou, ktorá poskytuje veľké množstvo údajov o zmenách funkcie génu po expozícii buniek alebo tkaniva konkrétnym stimulom; prísľubom je i sledovanie vylučovacích máp (exclusion maps). Vytvorenie hustejších genetických máp umožní identifikáciu dosiaľ anonymných vysoko polymorfných genetických znakov vyskytujúcich sa pozdĺž celého ľudského genómu. Informácie získané pri týchto štúdiách môžu viesť v budúcnosti k nahradeniu súčasnej empirickej liečby cieľenou terapiou (farmakogenomika) založenou na genotype jednotlivých

pacientov.

Technológie na detekciu genetických anomálií nie sú však všeobecne dostupné, a preto sú úvahy o možnosti terapie hypertenzie génovou manipuláciou, i keď v genetike ide vývoj rýchlo dopredu, zatiaľ predčasné.

2.2 Environmentálne vplyvy

Vplyvy prostredia sú prístupnejšie štúdiu než genetické faktory. Dôkazy o ich dôležitosti prinášajú početné zdroje, vrátane migračných štúdií, porovnaní medzi komunitami, prospektívne populačné štúdie a randomizované štúdie zmien chovania.

2.2.1 Psychosociálne faktory

Je dobre známe, že akútny stres môže zvýšiť tlak krvi; a dlho sa uvažovalo, že chronický stres môže byť rizikovým faktorom artériovej hypertenzie. Úloha chronického stresu bola obťažne hodnotiteľná, čiastočne preto, že stres nemá rovnaký vplyv na rôznych ľuďoch, a čiastočne preto, že stres nie je ľahko a exaktne merateľný. V poslednej dobe sa používajú viac sofistikované merania, vrátane ambulantného monitorovania tlaku krvi, ktoré ukázali, že u mužov (ale nie u žien) pracovné vypätie je združené so zvýšením tlaku krvi nielen v práci ale tiež doma a počas spánku.

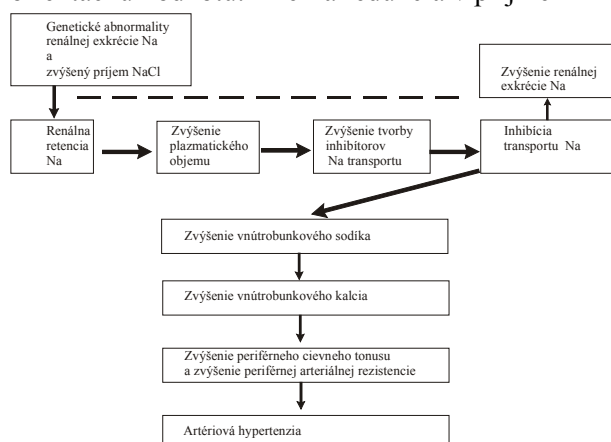
Vysoká incidencia primárnej hypertenzie v industrializovaných krajinách poukazuje na kauzálne faktory, ktoré môžu byť sumarizované v termíne „psychosociálny stres“ (2). Zahŕňa narastajúce znečistenie prostredia, tlak na osobný úspech, nedostatok možností rezolúcie konfliktov, sociálnu izoláciu spôsobenú urbanizáciou a simultánne so stratou zázemia rozsiahlejšej rodiny (12).

2.2.2 Chlorid sodný

Zatiaľčo prítomnosť artériovej hypertenzie nebola pozorovaná u niektorých domorodých ľudí (napr. kmeňov brazílskych Indiánov), ktorí majú minimálny príjem chloridu sodného, jeden nález, zvlášť v západných krajinách s vysokým denným príjmom chloridu sodného vysoko pozitívne koreluje s úrovňou krvného tlaku v populácii a frekvenciou artériovej hypertenzie (13). Táto korelácia je ešte vyššia u starších ľudí než u mladých a je potrebné dodať, že funkcia obličiek vo všeobecnosti a ich schopnosť exkrécie Na zvlášť klesá zvyšujúcim sa ve-

kom. Zvýšená koncentrácia Na aktivuje antidiuretický hormón, zvýši sa reabsorpcia vody v obličkách a intersticiálna, ale i intravaskulárna tekutina sa stane znovu izotonická; zväčší ale svoj objem a zvýrazní volumovú zložku hypertenzie. Zvýšený obsah Na v bunkách hladkej svaloviny ciev zvyšuje presorické pôsobenie vazokonstrikčných hormónov, predovšetkým mineralokortikoidov a katecholamínov. Zvyšuje sa sklon k vazospazmu a následne k zvýšeniu periférnej cievnej rezistencie (obr. 2). Aj tento mechanizmus sa zúčastňuje na zvýšení tlaku krvi. Experimentálne údaje u kryš poukazujú, že efekt vzostupu krvného tlaku vo vzťahu k NaCl nie je následkom vzostupu Na samotného, ale vyžaduje kombináciu s chloridom. Chlorid samotný, v ekvimolárnom príjme sodíka, ako napr. bikarbonátu sodného alebo Na-askorbátu, neindukoval hypertenziu (2). Zvýšený príjem však nevedie k rozvoju hypertenzie u všetkých osôb a normalizácia krvného tlaku nemôže byť dosiahnutá u všetkých pacientov s hypertenziou takouto reštrikciou príjmu. Tieto skúsenosti potvrdzujú „solnú senzitivitu“, ktorá je pravdepodobne dedičná v časti hypertenznej populácie. Pretože žiadny (14) marker (vzostup plazmatickej úrovne atriálneho natriuretického peptidu, ANP?) ani protokol, ktorý by mohol byť použitý v rutinnej praxi, neexistuje na identifikáciu hypertenzie závislej na soli, efekt soli na zvýšení hladiny hypertenzie je vysvetľovaný „ex iuvatibus“.

Niektorí (15) sa pokúsili selektovať experimentálne takýchto jedincov citlivých na soľ podľa toho, či reagovali na liečbu diuretikami, soľnou záťažou a soľným deficitom. Bilančné diéty nie je však jednoduché pripraviť, okrem toho pacienti tieto ani nedodržiavajú a vyšetrenia majú tak len orientačnú hodnotu. Mierna redukcia v príjme



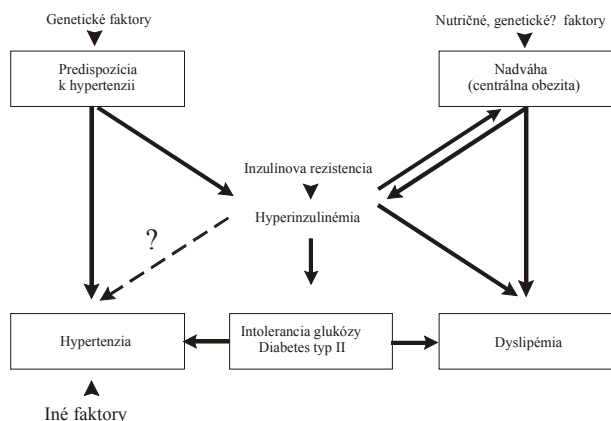
Obr. 2: Patogenéza (soľ-senzitívnej) primárnej arteriálnej hypertenzie (voľne upravené podľa Weidmanna a spol.)

NaCl na úroveň okolo 6 g/deň (t. j. cca 105 mmol) je odporúčaná pre každého hypertenzného pacienta ako iniciálny krok nefarmakologickej liečby i ako súčasť medikamentózneho liečby.

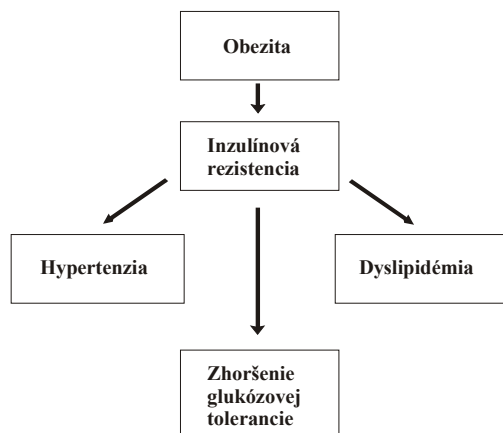
2.2.3 Inzulínová rezistencia a hyperinzulinémia

Len zriedka sa vyskytuje artériová hypertenzia ako izolované zvýšenie tlaku krvi; často sa kombinuje s rôznymi metabolickými rizikovými faktormi, ako napr. s inzulínovou rezistenciou, s obezitou, poruchami lipidového metabolizmu alebo glukózovou intoleranciou. Inzulínová rezistencia, dlho rozpoznaná u trunkálnej obezity a úplavice cukrovej nezávislej na inzulíne, je definovaná ako (progresívna) porucha inzulínom indukovaného vychytávania glukózy, ktorá sa manifestuje zvlášť v častiach skeletárnej muskulatúry. Hyperinzulinémia nachádzaná u postihnutých pacientov je chápaná ako pokus organizmu kompenzovať pokles efektu inzulínu zvýšením jeho uvoľňovania, a tak podporiť normálnu toleranciu glukózy. Je však treba poznamenať, že ostatné účinky inzulínu nie sú touto stratou účinnosti postihnuté. Inak nemožno vysvetliť zmeny pozorované pri hyperinzulinémii, ako napr. vzostup renálnej retencie Na, aktiváciu sympatického nervového systému, indukciu rozvratu lipidového metabolizmu a akceleráciu arteriosklerózy. Inzulínová rezistencia je dôsledkom genetického defektu na (post)receptorovej úrovni, avšak vo väčšine prípadov je indukovaná obezitou, chýbaním fyzickej aktivity alebo rôznou medikáciou (betablokátory, thiazidové diuretiká, steroidné hormóny etc.). Molekulárne mechanizmy odpovedajúce indukcii inzulínovej rezistencie stále ešte neboli dostatočne vysvetlené. Objav, že inzulínová rezistencia je tiež prítomná u časti pacientov s normálnou hmotnosťou s primárnou hypertenziou a že táto inzulínová rezistencia vedie k zvýšeniu sekrécie inzulínu, je relatívne nedávny a viedol k špekuláciám okolo možnosti príčinného vzťahu medzi hypertenziou a hyperinzulinémiou. Diskuzie pokračujú v dvoch smeroch; či je hypertenzia spôsobená inzulínovou rezistenciou, alebo či rozvoj hypertenzie je náhodným javom pri rozvoji inzulínovej rezistencie s následnou hyperinzulinémiou. Dobré argumenty sú nachádzané v prospech oboch hypotéz, na druhej strane postupnosť aktuálnych patofyziologických zmien ešte nebola vysvetlená; otázka, čo prišlo prvé, sliepka alebo vajce, musí ostať ešte v súčasnosti nezodpovedaná (obr. 3, 4). Avšak žiadnou cestou hyperinzulinémia automaticky neindukuje hyper-

tenziu (napr. pacienti s hyperinzulinómom) a nie vždy hypertenzný pacient má rozvinutú inzulínovú rezistenciu. Akútne hyperinzulinémia znižuje vasikulárnu kontraktilitu (16). Niektorí autori razia termín „metabolický syndróm“ alebo „syndróm X“,



Obr. 3: Príčiny a možné účinky inzulínovej rezistencie a/alebo hyperinzulinémie na faktory regulujúce krvný tlak (upravené voľne podľa Blausteina a spol.)



Obr. 4: Tzv. smrteľné kvarteto – obezita, hypertenzia, porucha tolerancie glukózy a dyslipidémia – a ich možný vzťah k inzulínovej rezistencii (upravené voľne podľa Campbella a Francisa)

ktorým sa pokúšajú vysvetliť asociáciu pozorovanú u mnohých pacientov medzi hypertenziou, hyperinzulinémiou a metabolickými lipidovými poruchami (redukcia frakcie vysokodenzitného lipoproteínu, HDL-cholesterolu, zvýšenie VLDL-lipoproteínov). Tieto termíny pokúsili spojiť túto asociáciu medzi rôznymi kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi do jednej patogenetickej entity. V pato-

fyziologických procesoch je často ťažké nájsť kauzalitu medzi javmi a je obtiažné rozhodnúť, ktorý jav je primárny a ktorý vzniká sekundárne (17, 18, 19, 20). Tento problém nie je vyriešený ani v prípade sympatikovej nervovej aktivity a inzulínovej rezistencie. Niektorí autori zastávajú hypotézu Juliusa (21), ktorá sa opiera o dôkazy, ktoré dokladajú, že zvýšená sympatická nervová aktivita je primárna a ako následok vyššieho tlaku krvi vzniká inzulínová rezistencia. Podľa Juliusa je to hypertenzia, ktorá alteruje mikrocirkuláciu v kostrových svaloch, zhoršuje prísun glukózy a inzulínu, a tak vyvoláva inzulínovú rezistenciu. Z hľadiska klinického riešenia problému nie je našťastie rozhodujúce, ktorý z javov je primárny. Nefarmakologické odporúčania zdravého životného štýlu vedú k zníženiu vysokého tónusu sympatika rovnako tak ako k zníženiu inzulínovej rezistencie, a tým k zníženiu koronárneho rizika. V liečbe hypertenzie u diabetu by sme mali dôsledne redukovať TK (pod 130/85 mm Hg) a pri výbere antihypertenzív sa rozhodovať podľa pridružených metabolických porúch a štádií orgánových zmien (22).

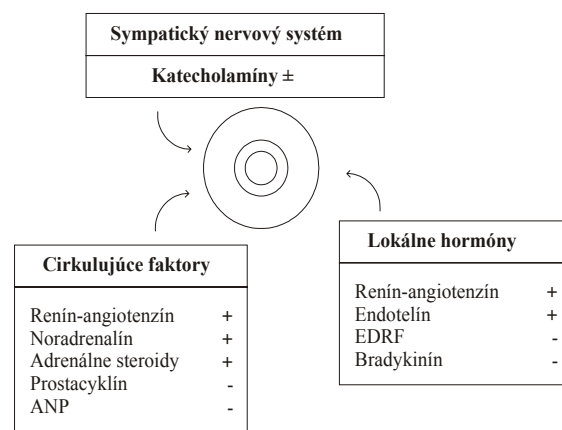
2.2.4 Obezita

Ako demonštrovali výsledky viacerých štúdií (23, 24), existuje pozitívna korelácia medzi telesnou hmotnosťou a krvným tlakom. V štúdiu INTERSALT (1991) bol tento vzťah ešte tesnejší ako vzťah medzi príjmom NaCl a úrovňou krvného tlaku. Približne 50 % obézných pacientov malo zvýšený krvný tlak, na druhej strane 50 % pacientov s primárnou hypertenziou malo nadváhu. Pokles hmotnosti vedie k poklesu krvného tlaku, a preto je súčasťou ustanovených všeobecných terapeutických opatrení pre vhodne disponovaných pacientov. Na rozvoj inzulínovej rezistencie s následnou hyperinzulinémiou je nazerané ako na významnú príčinu hypertenzie u obézných pacientov. Inzulín zvyšuje absorpciu Na v distálnom tubule nefrónu, čo vedie súčasne k zvýšeniu vodnej retencie so zvýšením intravaskulárneho volumu. V dôsledku zvýšenej sekrécie inzulínu je aktivovaný sympatický nervový systém, čo vedie k zvýšeniu hodnoty (25) bazálneho metabolizmu („dietická termogenéza“), na druhej strane tiež k zvýšeniu sekrécie noradrenalínu, zvýšeniu periférnej cievnej rezistencie (zvýšená katecholamínová senzitivita ciev). Niektorí výskumníci ukázali, že pokles aktivity Na^+/K^+ -ATP-ázy môže hrať úlohu v rozvoji alebo udržiavaní zvýše-

ných hodnôt krvného tlaku pri obezite. Je to všadeprítomný enzým bunkových membrán, ktorý katalyzuje transmembránovú výmenu kálie a sodíka, udržiava zvýšenú koncentráciu kálie v bunke a nátria v medzibunkovom priestore a v intravaskulárnej tekutine. Udržať tento koncentračný gradient medzi bunkou a medzibunkovým priestorom je pre život nevyhnutné. Proces je energeticky náročný a je pod kontrolou viacerých hormónov (krátkodobé katecholamíny, dlhodobé pod vplyvom aldosterónu, tyreoidálnych hormónov a inzulínu). Udržiavanie tejto bunkovej homeostázy je dôležité pre udržanie stáleho bunkového objemu aj pre konstričnú funkciu hladkých svalov v cievnej stene (3). Supresia $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATP}$ -ázy vedie k vzostupu dostupnosti voľného intracelulárneho kalcia (a nátria), a tak zvýšeniu tónusu hladkej cievnej muskulatúry (vazokonstrikcia v odporovej časti ciev – arteriolách – vedie k zvýšeniu periférnej cievnej rezistencie) a nakoniec k hypertenzii (26). Inhibítorom tohto enzýmu je tzv. endogénna látka podobná digitalisu (26), podobne ako exogénne srdcové glykosidy. Pri porovnaní primárnej hypertenzie u osôb s normálnou hmotnosťou, hypertenziou u obéznych sa ukazujú niektoré zvláštnosti. Kým periférna cievna rezistencia je zvýšená u hypertenzných pacientov s normálnou hmotnosťou a koreluje pozitívne s úrovňou krvného tlaku, u obéznych pacientov s hypertenziou je len mierne zvýšená periférna cievna rezistencia. Expanzia intravaskulárneho objemu so zvýšeného venózneho návratu k srdcu vedie k zvýšeniu srdcového výdaja. Výsledkom je zvýšenie orgánovej cirkulácie s reflexnou (relatívnou) vazodilatáciou, ktorá pôsobí proti zvýšeniu rezistencie obyčajne združené s primárnou hypertenziou. Periférna vaskulárna rezistencia u obéznych pacientov s hypertenziou je však ešte významnejšie vyššia v porovnaní s normotenznými osobami. Srdce, ktoré u osôb s hypertenziou a normálnou hmotnosťou má primárne len kompenzačne tlakom spôsobený zvýšený afterload, je postavené ku kombinovanému zvýšeniu pre- a afterloadu u obéznych osôb s hypertenziou. Následkom tejto konsekvencie je excentrická/koncentrická hypertrofia ľavej komory (27).

2.3 Mechanizmy kontroly tlaku krvi (porucha rovnováhy vazoaktívnych hormónov)

Obrovský počet homeostatických mechanizmov sa podieľa v komplexe udržiavania krvného tlaku a jeho zmenách.



Obr. 5: Niektoré hormonálne (cirkulačné, lokálne) vplyvy a aktivita sympatického nervového systému ako determinanty tónusu arteriol (upravené voľne podľa Campbella a Francisa)

Obrázok 5 poukazuje na niektoré z týchto systémov. Pokusy vysvetliť primárnu hypertenziu ako poruchu homeostázy známych hormonálnych systémov regulujúcich tlak krvi nemajú ale jednoznačné uspokojivé výsledky.

2.3.1 Aktivita sympatického nervového systému

V súčasnosti nemožno definitívne spoľahlivo posúdiť, ako sa stupeň aktivity sympatického nervového systému podieľa na rozvoji trvalej hypertenzie. Kým úroveň plazmatických katecholamínov závislá na veku môže byť pozorovaná u normotenzných pacientov, pacienti s primárnou hypertenziou zdá sa majú hladinu plazmatických katecholamínov nepatrne zvýšenú alebo dosahujú hornú úroveň normy pre mladších jedincov. Preto je možné predstaviť si existenciu zvýšeného sympatického tónusu pri najmenej ako vývojovú fázu (najmä v jej začiatčnom štádiu) primárnej hypertenzie. Dôkazom je i priaznivý terapeutický vplyv alfa a betablokátorov v liečbe esenciálnej hypertenzie. Zásadná otázka, predstava o existencii patogenetického subfaktora alebo len epifenoménu u primárnej hypertenzie, je však stále v súčasnosti otvorená a úplne nezodpovedaná (28). Sympatoadrenálny systém je príkladom úzkeho morfológického i funkčného spojenia nervového a endokrinného systému. Sympatikos spolu s parasympatikom sa zúčastňujú na riadení vitálne dôležitých funkcií a vzájomným pôsobením vytvárajú dynamickú rovnováhu. Sympatoadrenálny systém sa zúčastňuje na patogenéze hypertenzie najmä v jej začiatčnom štádiu. U pacientov s juvenilnou hypertenziou boli zistené zvýšené hodnoty katecholamínov v porovnaní s rovnako starými

jedincami v pokoji, ale najmä po fyzickej a psychickej záťaži. Po fyzickej námahe na bicyklovom ergometri sa zvýšili prevažne hodnoty adrenalínu a paralelne sa zvýšila plazmatická renínová aktivita a koncentrácia aldosterónu v krvi; stúpol systolický, ale klesol diastolický TK. Počas psychickej záťaže sa zistilo zvýšenie prevažne noradrenalínu súčasne so zvýšením diastolického TK (29). Preto je u pacientov s artériovou hypertenziou so zvýšenou sympatikoadrenálnou aktivitou liečba adrenergými blokátormi nielen klinicky úspešná, ale i teoreticky odôvodnená.

Adrenalín pôsobí najmä na betaadrenergné receptory v srdci, zvyšuje vývrhový objem i srdcovú frekvenciu; zvyšuje prevažne systolický TK. Po fyzickej záťaži pôsobením adrenalínu na betareceptory v cievach môže vzniknúť vazodilatácia; z toho vyplýva priaznivý vplyv pravidelného telesného tréningu na cievnu vazodilatáciu v odporovom riečisku (môže byť účinným prostriedkom nefarmakologickej liečby hypertenzie).

Noradrenalín svojim pôsobením prevažne na alfa receptory v hladkých svaloch odporových ciev spôsobuje prechodnú a neskôr trvalú vazokonstrikciu. Súčasne pôsobí ako rastový faktor hladkého svalstva v cieve s jej postupnou hypertrófiou a remodeláciou. Zvýšená periférna rezistencia sa stáva trvalou, stráca sa postupne pružnosť ciev (compliance) a zvýšenie diastolického krvného tlaku je trvalé.

U pacientov v začínajúcom štádiu esenciálnej hypertenzie sú zvýšené hodnoty katecholamínov v plazme, v trombocytoch a zvýšené hodnoty katecholamínov a ich metabolitov v moči; popritom je zvýšená aj senzitivita cievnej steny na presorické podnety.

Znížená variabilita srdcovej frekvencie je nepriamym ukazovateľom zvýšenej sympatickej aktivity. Variabilita srdcovej frekvencie je znížená u hypertonikov, ale aj u normotonikov, u ktorých sa neskôr vyvinie hypertenzia (30). Súvisí to s autonómnou dysreguláciou, ktorá je vo včasnom štádiu hypertenzie. Dá sa vyšetriť spektrálnou analýzou ambulantného EKG a u pacientov s diabetes mellitus je signálom zvýšeného rizika kardiovaskulárnej mortality, predovšetkým na poruchy rytmu srdca. Pozitívny nález pomôže pri výbere adekvátnej liečby antihypertenzívami.

Diabetici s artériovou hypertenziou majú predĺžený QT interval na EKG ako prejav poruchy sympatickej aktivity v porovnaní s jedincami bez hypertenzie (31).

Význam sympatikového nervového systému v patogenéze hypertenzie je nesporný; svedčia o tom doterajšie štúdie u ľudí aj u spontánne hypertenzných potkanov. Nezvratným dôkazom je priaznivý liečebný vplyv alfa a a betablokátorov v liečbe esenciálnej hypertenzie (3).

Význam sympatoadrenálneho systému potvrdzujú aj novšie štúdie. V subpopulácii Tecumseh sa ukázalo, že v počiatočnom štádiu hypertenzie je zvýšená koncentrácia noradrenalínu; zvýšená sympatická aktivita v priebehu ochorenia postupne klesá. Paralelne s vývojom cievnych štrukturálnych zmien sa trvalo zvyšuje periférna rezistencia a hypertenzia sa stáva stabilnou (32).

V počiatočnom štádiu esenciálnej hypertenzie majú úlohu psychologické faktory (napr. potlačená agresivita), ktorá cez sympatikový nervový systém vedie k vývoju iniciálneho štádia hypertenzie u jedincov s genetickou dispozíciou hypertenzie. Títo chorí majú zvýšenú koncentráciu noradrenalínu a zvýšenú pulzovú frekvenciu (33).

Zvýšená sympatoadrenálna aktivita je aj u tzv. „nondepperov“, pacientov, ktorým v noci neklesne TK v rámci diurnálnej variácie (v noci je za normálnych okolností TK nižší a nižšie sú aj hodnoty katecholamínov) a títo majú zvýšené kardiovaskulárne riziko.

U hypertonikov je zvýšená aj svalová sympatická aktivita (MSNA) v závislosti na závažnosti hypertenzie. Pri sekundárnej hypertenzii je MSNA rovnaká ako u hypertonikov (34).

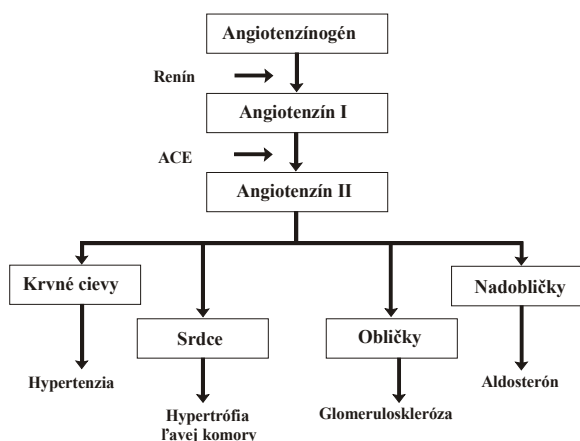
2.3.2 Renín–angiotenzín–aldosterónový systém (RAA)

Renín–angiotenzín–aldosterónový systém sa zúčastňuje na homeostáze vody a elektrolytov v organizme a na regulácii krvného tlaku.

Renín sa tvorí v juxtaglomerulárnom systéme obličiek ako odozva na pokles renálnej obličkovej perfúzie, depléciu Na a zvýšenie sympatickej nervovej aktivity. Spôsobuje premenu angiotenzinogénu (ktorý vzniká v pečeni) na decapeptid angiotenzín I. Ten sa pôsobením enzemu konvertujúceho angiotenzín (ACE) mení na angiotenzín II, ktorý stimuluje syntézu a uvoľňovanie aldosterónu z kôry nadobličiek. Premena angiotenzínu I (AI) na angiotenzín II (AII) sa deje aj alternatívnou cestou pôsobením chymázy a čiastočne katepsínu. Angiotenzín II je efektorová komponenta celého systému s početnými dôležitými účinkami na krvné cievy

(kontrakcia), srdce (hypertrófia), obličky (glomeruloskleróza) a kôru nadobličiek (uvoľňovanie aldosterónu) (obr. 6).

Systém RAA reguluje krvný tlak za fyziologických podmienok. Pri hypovolémii sa zvýši syntéza



Obr. 6: Renín–angiotenzínový systém a účinky angiotenzínu II (upravené voľne podľa Campbella a Francisa)

renínu a ten aktivuje celý systém RAA a hypovolémia sa upraví. Záujem v poslednej dobe je sústredený v tomto smere na dôkaz, že renín môže byť syntetizovaný v početných tkanivách mimo obličiek, vrátane nadobličiek, srdca, stene krvných ciev a mozgu. Systém RAA sa však uplatňuje aj v patogenéze hypertenzie (35). Renín a AI má zanedbateľný, AII významný presorický účinok priamym pôsobením na vazokonstrikciu prostredníctvom AT receptorov; u zdravých osôb spätným pôsobením na obličky aldosterón spôsobuje retenciu nátría a exkréciu draslíka – čím udržiava homeostázu organizmu. Hyperosmolárny stav aktivuje vazopresín, ktorý retinuje vodu v organizme, ktorá sa podieľa na zvýšení TK. Okrem toho zvýšený obsah Na v cievnej stene zvyšuje senzitivitu hladkých svalov ciev na presorické podnety katecholamínov, čo zvyšuje periférnu rezistenciu a zvyšuje TK. AII zvyšuje aj kontraktilitu myokardu a vývrhový objem srdca. Pôsobí prostredníctvom AT1 receptorov (ktoré sprostredkujú všetky známe účinky AII) a AT2, ktoré blokujú bunkovú proliferáciu hladkých svalov ciev a pravdepodobne aj znásobujú sodíkovú exkréciu (36, 37). Renínová aktivita u normotónikov klesá vekom. Najvyššia je pri renovaskulárnej hypertenzii, najnižšia pri primárnom hyperaldosteronizme. Bolo dokázané, že z celkovej populácie osôb s primárnou hypertenziou môžu byť identifikované podskupiny jedincov s rozdielnou aktivá-

ciou renín–angiotenzín–aldosterónového systému.

Zatiaľčo zvýšená plazmatická renínová aktivita je nachádzaná častejšie medzi mladšími pacientami, tendencia u starších jedincov s prítomnou primárnou hypertenziou smeruje k poklesu aktivity. Rozdelenie na „nízko“, „stredne“ a „vysokorenínovú hypertenziu“ neprinieslo signifikantný príspevok k porozumeniu patogenézy primárnej hypertenzie alebo k rozhodujúcemu praktickému využitiu. Hladina plazmatického renínu javí známky širokej variácie. „Nízkorenínová hypertenzia“ je obvykle považovaná za volum-dependentnú hypertenziu (ich renínová hladina je potlačená), kdežto vysoká hladina renínu u „vysokorenínovej hypertenzie“ môže odrážať zvýšenú aktivitu sympatického nervového systému. Je dosť zaujímavé, že farmakologická inhibícia angiotenzín konvertujúceho enzýmu vedie k poklesu tlaku krvi dokonca tiež u „nízkorenínovej hypertenzie“. U čemochov a vo vyššom veku je prítomná vysoká prevalencia „nízkorenínovej hypertenzie“ a bolo poukazované na to, že tieto skupiny môžu reagovať najlepšie na diuretiká. V každodennej klinickej rutinej praxi však základné renínové parametre sú sotva kedy požadované, alebo potrebné. Génové varianty zodpovedné za syntézu renínu, angiotenzínu, receptora ACE, AT I a ATII sprostredkujú aspoň čiastočne vplyv dedičnosti na vývoj artériovej hypertenzie.

2.3.3 Natriuretické peptidy

Zvýšené plazmatické hladiny atriálneho a mozgového natriuretického peptidu sú očakávané u hypertenzných pacientov (38) so zvýšením srdcového preloadu (expandovaný intravaskulárny volum) a/alebo redukovanej kardiálnej funkcie (kongestívne zlyhanie srdca etc.). Normálne plazmatické hladiny natriuretických hormónov sú nachádzané u pacientov s hypertenziou bez poškodenia cieľových orgánov. Na rozdiel od endogénneho digitalisu – podobného faktoru, efekt na $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATP}$ -ázu nebol dokázaný.

2.3.4 Endogénny digitalisu podobný faktor/natriuretický hormón

Zvýšenie intracelulárnych koncentrácií iónov Na^+ a Ca^{2+} , nachádzané prinajmenšom u časti pacientov s primárnou hypertenziou, bolo opakovane spájané (medzi inými faktormi) s existenciou natriuretického hormónu. Tento hormón skrížene reaguje RIA s digoxínom (endogénny digitalisu podobný

faktor; nie identický s natriuretickým peptidom) a bol detekovaný u zdravých osôb a u pacientov s hypertenziou. Väčšina autorov (3) sa však v súčasnosti prikláňa k názoru, že ide o dve na sebe nezávislé látky. Je predpokladané, že tento hormón, ktorý môže byť tvorený v hypotalame alebo nadobličkách, je secernovaný do krvi vo vysokom množstve u osôb s vysokým príjmom NaCl a reprezentuje kompenzačný humorálny systém pre geneticky determinovanú poruchu renálnej exkrécie sodíka. Je predpoklad, že okrem inhibície renálneho transportu Na^+ s následnou natriurézou tento hormón zrejme inhibuje membránovú Na^+/K^+ -ATP-ázu cievnej hladkej svalnatúry. Podnetom pre jeho tvorbu je zvýšená tenzia v srdcových predsieniach pri zvýšení centrálného objemu. Pri volumovom preťažení vyvoláva natriurézu. Supresia tohto transportného systému spôsobuje – podľa posledných domnievok – zvýšenie intracelulárnej koncentrácie Na a pokles koncentrácie draslíka v rezistenčných cievach (39). V dôsledku toho dochádza k poklesu membránového potenciálu so zvýšením influxu voľných Ca^{2+} iónov; táto ich zvýšená intracelulárna dostupnosť vysvetľuje zvýšenú arteriolárnu vaskulárnu rezistenciu a následne zvýšený krvný tlak (40) u primárnej hypertenzie (obr. 4).

2.3.5 Endotelín

Keďže endotelíny sú mohutné vazokonstriktory, už od ich objavenia sa predpokladalo, že budú mať významnú úlohu v patogenéze arteriovej hypertenzie. Výsledky viacerých experimentálnych a humánných štúdií sú však dosť rôznorodé a jednoznačný kauzálny vzťah k vzniku arteriovej hypertenzie dokázaný nebol.

U pacientov s primárnou hypertenziou zvýšená plazmatická hladina endotelínu bola pozorovaná len v koexistencii s arteriosklerotickým poškodením cieľového orgánu (41, 42). Pretože však tento prísne vazokonstriktórne pôsobiaci peptid je primárne parakrinne alebo autokrinne účinkujúci hormón, výška periférne determinovanej plazmatickej hladiny nemôže odrážať lokálnu sekreciu a aktivitu endotelínu. Na niektorých zvieračích modeloch arteriálnej hypertenzie (napr. spontánne hypertenzných krýs) použitie antagonistov endotelínových receptorov spôsobovalo pokles krvného tlaku. Zatiaľ existuje pomerne málo humánných štúdií s aplikáciou antagonistov endotelínu. Haynes a spol. (43) demonštrovali, že antagonista oboch typov receptorov en-

dotelínu (A a B) TAK 044 redukoval cievnu rezistenciu a tlak krvi (porovnateľne s enalaprilom) a viedol k poklesu hladiny plazmatického endotelínu. Bosentan okrem toho zlepšil hemodynamiku u pacientov so srdcovým zlyhaním (43, 44). Doteraz najväčšia štúdia v skupine 293 chorých s miernou a strednou esenciálnou hypertenziou dokumentovala signifikantný pokles TK po bosentane, čo môže svedčiť pre to, že endotelín-1 sa môže podieľať na zvýšení tlaku krvi u týchto osôb (45). Tieto pozorovania potvrdili, že endotelín u ľudí sa podieľa, pri najmenej za určitých podmienok, a v zvieračích modeloch geneticky determinovaných foriem hypertenzie, v patogenéze arteriovej hypertenzie. Použitie antagonistov endotelínových receptorov si však vyžaduje ďalšie dlhodobé experimentálne a humánne štúdie (46).

Záver

Komplex patogenetického poňatia primárnej hypertenzie neznamena len, že ide o multifaktoriálne podmienené ochorenie. Ide zrejme o genetické odchylky na bunecnej báze, ktoré vyvolávajú zmeny štruktúry cievnej steny a následne zmeny funkčné a organické. Teda o syndróm, v ktorom vysoký tlak krvi je jedným z príznakov. Liečba a prevencia bude zameraná nielen na príznaky a následky, ale i na príčiny (47).

PodĎakovanie

Za grafickú úpravu autori úprimne ďakujú spolupracovníkovi MUDr. Róbertovi Kardoššovi.

Literatúra

1. WILKING, SVB., et al. Determinants of isolated systolic hypertension. *JAMA*, 1988, vol. 260, p. 3451–3455.
2. STIMPEL, M. *Arterial hypertension*. Berlin, New York, Walter de Gruyter, 1996. 356 p.
3. BALAŽOVJECH, I. *Arteriálna hypertenzia*. Martin, Osveta, 1999. 384 s.
4. JULIUS, S. Transition from high cardiac output to elevated vascular resistance in hypertension. *Am. Heart J.*, 1988, vol. 116, p. 600–606.
5. LUND-JOHANSEN, P. Twenty-year follow up of hemodynamics in essential hypertension during rest and exercise. *Hypertension*, 1991, vol. 18 (suppl III), p. 54–61.
6. FOLKOW, B. „Structural factor“ in primary and secondary Hypertension. *Hypertension*, 1990, vol. 16, p. 89–101.
7. HEAGERTY, AM., et al. Small artery Structure in Hypertension. Dual processes of remodeling and growth. *J. Hypertension*, 1993, vol. 21, p. 391–397.
8. BENETOS, A., et al. Large artery stiffness in Hypertension. *J. Hypertension*, 1997, vol. 15 (suppl. 2), p. S 89–S 97.

9. CAMPBELL, RWF. – FRANCIS, GS. *International Handbook of Hypertension*, Warwick Printing Company, 1997. 103 p.
 10. GANTEN, D. – SCHMIDT, S. – PAUL, M. Genetics of primary hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1994, vol. 24 (suppl 3), p. S 45–S 50.
 11. HARRAP, S. Hypertension: genus versus environment. *Lancet*, 1994, vol. 344, p. 167–171.
 12. CAROLL, D., et al. Pressor reactions to psychological stress and prediction of future blood pressure: data from the Whitehall II study. *Br. Med. J.*, 1995, vol. 310, p. 771–776.
 13. ELLIOTT, P. Observational studies of salt and blood pressure. *Hypertension*, 1991, vol. 17 (suppl I), p. 3–8.
 14. STIMPEL, M. – KAUFMANN, W. – WAMBACH, G. Atrial natriuretic peptide (ANP) in essential hypertension: humoral marker for salt sensitivity and hypertensive heart disease at a clinically asymptomatic state? (in German). *Kardiologie*, 1988, vol. 77 (suppl 2), p. 92–98.
 15. GALETTI, F., et al. Evaluation of Protocol for the Assessment of Salt Sensitivity. *Amer. J. Hypert.*, 1997, vol. 10, p. 462–466.
 16. WEIDMANN, P., et al. Potential causes of insulin resistance and possible effects of insulin resistance and/or hyperinsulinaemia on blood – pressure – regulating factors. *J. Hypertens.*, 1995, vol. 13 (suppl. 2), p. S 65–S 72.
 17. MORRIS, AD. – PETRIE, JR. – CONNELL, JMC. Insulin and hypertension. *J. Hypertens.*, 1994, vol. 12, p. 726–736.
 18. DAVIDSON, MB. Clinical implications of insulin resistance syndromes. *Am. J. Med.*, 1995, vol. 99, p. 420–426.
 19. FERRANNINI, E., et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 1987, vol. 317, p. 350–356.
 20. KAHN, CR. Causes of insulin resistance. *Nature*, 1995, vol. 373, p. 384–385.
 21. JULIUS, S. Current Trends in the Treatment of Hypertension. *Amer. Hypert.*, 1997, vol. 10, p. 300 S–305 S.
 22. ROSOLOVÁ, H. Hypertenze a diabetes mellitus – patofyziologie a rizika. *Vnitř. Lék.*, 1999, roč. 45, č. 11, s. 655–660.
 23. KANNEL, W., et al. Relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension: The Framingham Study. *Ann. Intern. Med.*, 1967, vol. 67, p. 48–59.
 24. STAMLER, J., et al. Findings of the international cooperative INTERSALT study. *Hypertension*, 1991, vol. 17, (suppl. I), p. 9–15.
 25. LANDESBURG, L. Diet, obesity and hypertension: An hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q. J. Med.*, 1986, vol. 236, p. 1081–1090.
 26. MULWANY, MJ. Effect of Electrolyte Transport on the Response of Arteriolar Smooth Muscle. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1998, vol. 6, p. 582–587.
 27. LAVIE, CJ. – VENTURA, HO. – MESSERLI, FH. Cardiac structural adaptation to obesity, primary hypertension, and combined obesity – hypertension. *Postgraduate Med.*, 1992, vol. 91, p. 131–143.
 28. GOLDSTEIN, DS. Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review. *Hypertension*, 1983, vol. 5, p. 86–99.
 29. BALAŽOVJECH, I. Katecholamíny pri arteriálnej hypertenzii. *Folia Fac. Med.*, 1989, vol. 27, s. 9–200.
 30. SINGH, PP. Reduced Heart rate Variability and New Onset of Hypertension. *Hypertension*, 1998, vol. 32, p. 293–297.
 31. KRAHULEC, B. – ŠTRBOVÁ, L. – BALAŽOVJECH, I. Autonomic neuropathy and hypertension increase QT dispersion in diabetics. In Bacharová, L., McFarlane, PX. (eds). *Electrocardiology*, 1997, World Sci. Publ. Co., 1998, vol. 117, p. 117–120.
 32. JULIUS, S. Hyperkinetic Borderline Hypertension in Tecumseh Michigan. *J. Hypertens.*, 1991, vol. 9, p. 77–84.
 33. SCHERWOOD, A. – HINDERLITER, AL. – LIGHT, KC. Psychosocial determinants of Hyperreactivity to stress in borderline hypertension. *Hypertension*, 1995, vol. 25, p. 384–390.
 34. MANCIA, G. The sympathetic nervous system in Hypertension. *Hypertension*, 1997, vol. 15, no. 12, p. 1553–1565.
 35. LARAGH, JH. The Renin System and four Lines of Hypertension Research. *Hypertension*, 1992, vol. 20, p. 267–279.
 36. GOODFRIED, TL. – ELLIOTT, ME. Angiotensin Receptors and their Antagonosis. *Drug Ther.*, 1996, vol. 334, p. 1649–1654.
 37. TSUZUKI, S. Angiotensins II type 2 receptors inhibits Cell proliferation and activates tyrosine Phosphatase. *Hypertension*, 1996, vol. 28, p. 916–918.
 38. JANUSZEWICZ, A. The natriuretic peptides in hypertension. *Curr. Opin. Cardiol.*, 1995, vol. 10, p. 495–500.
 39. WOOLFSON, RG. – POSTON, L. – De WARDENER, HE. Digoxin – like inhibitors of active sodium transport and blood pressure: the current status. *Kidney Int.*, 1994, vol. 46, p. 297–309.
 40. BLAUSTEIN, MP. – HAMLIN, JM. Sodium transport Inhibition, Cell Calcium and Hypertension. *Amer. J. Med.*, 1984, p. 45–49.
 41. LÜSCHER, TF. – SEO, B. – BÜHLER, F. Potential role of endothelin in hypertension. Controversy on endothelin in hypertension. *Hypertension*, 1993, vol. 21, p. 752–757.
 42. SCHIFFRIN, EL. Endothelin: potential role in hypertension and vascular hypertrophy. *Hypertension*, 1995, vol. 25, p. 1135–1145.
 43. HAYNES, WG., et al. Systemic endothelin receptor blockade decreases peripheral vascular resistance and blood pressure in humans. *Circulation*, 1996, vol. 93, p. 1860–1870.
 44. SCHIFFRIN, EL. Endothelin and endothelin antagonists in hypertension. *J. Hypertens.*, 1998, vol. 16, p. 1891–1895.
 45. KRUM, H., et al. The effect of endothelin receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. *New Engl. J. Med.*, 1998, vol. 338, no. 19, p. 784–790.
 46. LAŽÚROVÁ, I. – KRAMER, HJ. Endotelíny – fyziológia, patofyziológia a význam pri arteriálnej hypertenzii. *Vnitř. Lék.*, 2000, vol. 46, č. 10, s. 719–723.
 47. JERIE, P. Co je arteriální hypertenze? Bilance padesáti let výzkumu a racionální léčby. *Čas. Lék. čes.*, 1998, roč. 137, č. 24, s. 739–742.
- Korespondence: Plk. doc. MUDr. Marian Sninčák, CSc.
Letecká vojenská nemocnica
Vnútorné oddelenie s JIS a EJ
Murgašova 1, 040 86 Košice
Slovenská republika
e-mail: snincak@orangemail.sk
- Do redakce došlo 4. 4. 2003