

Zatiaľ čo etiopatogenéza sekundárnych foriem **artériovej hypertenzie** predstavuje pomerne dobre prebádané a väčšinou dobre ovplyvniteľné a odstrániteľné príčiny a mechanizmy vzostupu a udržiavania

vysokého krvného tlaku

, v prípade

primárnej artériovej hypertenzie

ide o komplex faktorov dedičnosti, vrátane konštitúcie, životného štýlu a vplyvu vonkajšieho prostredia. Dnes sa opúšťa termín

„esenciálna“ hypertenzia

ako pojem, spojený s predstavou „neznámej príčiny a mechanizmu vzniku“ choroby a do popredia sa dostáva termín

primárna artériová hypertenzia

ako pojem vyjadrujúci účasť viacerých známych etiologických činiteľov a patofyziologických mechanizmov, ktoré sa u každého jedinca s ňou podieľajú na vzniku a udržaní vysokého krvného tlaku v rozličnej miere. Poznanie týchto mechanizmov sa priamo premieta do praktických odporúčaní pre nefarmakologickú (odporúčania na liečebnú zmenu životného štýlu) i farmakologickú (voľba skupiny antihypertenzív podľa prevažujúceho patofyziologického mechanizmu, ktorý chceme ovplyvniť) liečbu. Primárna hypertenzia je aj z terminologického hľadiska logickým protikladom sekundárnej hypertenzie, charakteristickej v mnohých prípadoch možnosťou definitívneho vyliečenia po odstránení jednotlivéj vyvolávajúcej príčiny (etiopatogenéza najčastejších a najdôležitejších foriem sekundárnej hypertenzie sa spomína v kap. 7). Dnes by pacient namiesto: „Máte vysoký krvný tlak, ktorého konkrétnu príčinu nepoznáme“ mal od lekára počuť: „Máte vysoký krvný tlak, spôsobený v rôznej miere viacerými známymi príčinami, ktoré sa s vašim aktívnym pričinením pokúsime priaznivo ovplyvniť“.

V etiológii primárnej **artériovej hypertenzie** a okrem iných faktorov uplatňuje dedičnosť (pohlavie), vek, zmeny konštitúcie (telesnej hmotnosti), stravovacie návyky (vrátane zvýšeného konzumu alkoholu), psychosociálne a kognitívne vplyvy.

K najdôležitejším etiologickým faktorom a patofyziologickým mechanizmom vzniku **primárnej hypertenzie**

patria nasledujúce:

- Zvýšená aktivita sympatického nervového systému. Je charakteristická najmä pre počiatočnú fázu primárnej artériovej hypertenzie a prejavuje sa zvýšením frekvencie tepu, minútového srdcového objemu a periférnej cievnéj rezistencie. Zvýšený tonus sympatika sa dokázal v rôznych orgánoch a tkanivách (obličky, srdce, kostrové svalstvo). Predpokladá sa účasť geneticky podmieneného zníženia kapacity nor-adrenalinového transportného systému, ktorý má za úlohu transport noradrenalínu, uvoľneného do synaptickej štrbiny späť do

nervového zakončenia sympa-tika. To vedie k zvýšenej expozícii adrenergnych receptorov noradrenalinu a k nadmernej sympatikovej stimulácii. U pacientov s artériovou hypertenziou bieleho plášťa (pod-kap. 5.1.1) sa dlhodobo dokázala zvýšená sekrécia katechola-mínov počas dňa. Hypertenzia bieleho plášťa býva často pred-zvesťou neskoršieho rozvoja manifestnej artériovej hypertenzie. V niektorých pozorovaniach sa ukázalo, že zvýšenú sympatickú aktivitu sprevádzala znížená produkcia oxidu dusnatého, čo svedčí pre poruchu rovnováhy vazokonstrikčných a vazodilatačných mechanizmov.

Chronický stres. Zatiaľ čo akútna stresová situácia môže zvýšením aktivity sympatika vyvolať akútnu hypertenznú reakciu, chronický stres u geneticky predisponovaných osôb vyvoláva trvalý vzostup krvného tlaku. Viaceré pozorovania poukázali na význam rozdielnych individuálnych mechanizmov vnímania a zvládnutia chronického psychického stresu pre zmeny krvného tlaku a pre rozvoj chronickej artériovej hypertenzie. Niektoré dlhodobé pozorovania ukazujú, že opakované stavy časovej tiesne a netrpezlivosti môžu predstavovať rizikové faktory neskoršieho rozvoja artériovej hypertenzie s typickou závislosťou od dĺžky expozície týmito situáciami. Akútna reakcia krvného tlaku na psychický stres sa podľa veku a východiskovej hodnoty tlaku ukázala byť predpovedným faktorom neskoršej manifestnej artériovej hypertenzie. Ukázal sa aj súvis vysokých nárokov v práci a krátkeho času na rozhodnutia s vysokým krvným tlakom a zvýšenou mortalitou na srdcové choroby.

- Systém renín-angiotenzín-aldosterón (RAA). Väčšina pacientov s primárnou hypertenziou má normálnu plazmatickú renín-novú aktivitu (PRA). Len časť, najmä mladších pacientov s primárnou hypertenziou, má zvýšenú PRA, pravdepodobne ako dôsledok zvýšenej aktivity sympatika, ktorý stimuluje sekréciu renínu v juxtaglomerulovom aparáte obličky. Význam systému RAA je jednoznačný pri niektorých sekundárnych formách artériovej hypertenzie (napr. renovaskulárna hypertenzia, primárny hyperaldosteronizmus). Angiotenzín II (AT II) je najsilnejšia endogénna vazokonstrikčná látka. Účinkom na receptory 1. typu pre AT II (AT1-receptory) v rozličných tkanivách spôsobuje vazokonstrikciu odporových ciev, stimuluje sekréciu aldosterónu, čím podporuje retenciu sodíka a vody, vyvoláva pocit smädu a stimuluje sekréciu antidiuretického hormónu a centrálnie stimuluje sympatikus. Okrem systémových účinkov angiotenzínu II je dôležitá aj jeho lokálna (tkanivová) produkcia premenou angiotenzínu I pomocou iných enzýmov, než je ACE (napríklad chymáza). Tkanivové účinky AT II (ale aj aldosterónu, cytokínov a rastových faktorov, uvoľňovaných pri stimulácii systému RAA) zodpovedajú za rozvoj poškodenia orgánov (srdce, obličky, cievy), ktoré sprevádza artériovú hypertenziu (hypertrofia ľavej komory a remodelácia srdca, fibróza obličiek, artérioskleróza). Dôkazom významu systému RAA v patogenéze artériovej hypertenzie je aj antihypertenzívny a ochranný (orgánovoprotektívny) účinok látok, ktoré ovplyvňujú aktivitu systému RAA, ako sú inhibítory ACE a blokátory AT1 receptorov angiotenzínu II (kap. 6). Okrem priameho ovplyvnenia sérovej koncentrácie AT II (inhibítory ACE) alebo stimulácie receptorov angiotenzínu II (blokátory AT1-receptorov angiotenzínu II) tieto látky pravdepodobne znižujú krvný tlak aj svojím centrálnym sympatikolytickým účinkom.

- Obezita (pre mnohých pacientov je zrozumiteľnejší rýdzo slovenský ekvivalent tučnota) je najčastejšie sa vyskytujúci rizikový faktor artériovej hypertenzie. Až 75 % hypertonikov má zvýšenú telesnú hmotnosť. Index telesnej hmotnosti pozitívne koreluje s výškou krvného tlaku. Tento vzťah sa pozoroval už u detí. Vo Framinghamskej štúdii sa u normotenzných probandov pri vzostupe telesnej hmotnosti o 5 kg pozoroval vzostup systolického krvného tlaku o 4,5 mm Hg. Podľa sledovaní u žien (Nurses Health Study) zvýšil vzostup telesnej hmotnosti po 18. roku veku o 2 až 4,9 kg riziko rozvoja artériovej hypertenzie o temer 30 % a vzostup hmotnosti o 5 –

9,9 kg o 74 percent. Kilogram hmotnosti (tukového tkaniva) navyše znamená zvýšenie rizika artériovej hypertenzie o 5 %. Obezita sa spája so zvýšenou aktivitou sympatika, so zvýšením reabsorpcie sodíka v obličkách, expanziou cirkulujúceho objemu, zvýšením tepového a minútového objemu srdca a so zvýšenou citlivosťou (reakciou zmien krvného tlaku) na prívod soli. U obeznych významne stúpa intravaskulárny objem (pri ťažkej obezite až o 40 %), čo spolu so vzostupom srdcovej frekvencie vedie k zvýšeniu minútového objemu srdca. Pozoruje sa aj zvýšená aktivita systému RAA a hyperinzulinémia (dôsledok inzulinovej rezistencie). Hyperinzulinémia môže spôsobovať retenciu sodíka priamou stimuláciou reabsorpcie sodíka v tubuloch obličky a aj priamu stimuláciu sympatika. Stimuláciu sympatika sprostredkuje aj hormón leptín, uvoľňovaný adipocytmi (hyperleptinémia pri obezite) priamym centrálnym účinkom. Priaznivý účinok redukcie zvýšenej telesnej hmotnosti u hypertonikov na krvný tlak doložili viaceré pozorovania. Zistilo sa, že úbytok 1 kg telesnej hmotnosti (tukového tkaniva) vedie k poklesu systolického krvného tlaku o približne 0,5 – 1,0 mm Hg.

- Telesná aktivita (činnosť so zvýšeným výdajom energie) a kardiorespiračná trénovanosť (schopnosť zvýšiť dodávku kyslíka pracujúcim svalom pri zvýšenej fyzickej aktivite) majú inverzný vzťah k výške krvného tlaku, výskytu artériovej hypertenzie i k riziku kardiovaskulárnych chorôb. Prospektívne štúdie potvrdili zvýšený výskyt artériovej hypertenzie u jedincov s nízkou telesnou aktivitou. Klinické štúdie dokázali, že telesná aktivita významne znižuje systolický aj diastolický krvný tlak.

- Dedičnosť. Frekvencia výskytu artériovej hypertenzie u členov niektorých rodín v porovnaní s inými s rovnakým socioekonomickým pozadím a životným prostredím, pozorovania výskytu artériovej hypertenzie u biologických a adoptívnych súrodencov alebo jej častejší výskyt u oboch monozygotných než dizygotných dvojčiat naznačujú významnejší vplyv genetických faktorov. Niektoré molekulárnogenetické výskumy ukázali možnosť genetickej poruchy pri primárnej artériovej hypertenzii, ktorá má za následok zvýšenú retenciu sodíka a vody a zvýšenú citlivosť na prívod soli. Táto polygénová forma poruchy sa vyskytuje asi u 30 – 40 % hypertonikov. Naproti tomu sa identifikovali zriedkavé formy artériovej hypertenzie s monogénovou poruchou, pri ktorých je príčinou hypertenzie porucha na úrovni jediného génu. Patrí k nim napríklad Liddleho syndróm (zriedkavá forma hyperaldosteronizmu v dôsledku internalizácie epiteliálneho sodíkového kanála v distálnom tubule), glukokortikoidmi suprimovateľný hyperaldosteronizmus (parciálna fúzia dvoch génov pre 11beta-hydroxylázu) alebo syndróm zjavného (presnejšie zdanlivého, čo je iný ekvivalent anglického výrazu „apparent“) nadbytku mineralokortikoidov (deficit 11beta-hydroxylázy, ktorá chráni mineralokortikoidové receptory pred stimuláciou kortizolom, klinicky imituje primárny hyperaldosteronizmus). Tieto poruchy sa radia k sekundárnym formám artériovej hypertenzie.

- Príjem kuchynskej soli a citlivosť na soľ. V relatívne krátkom období vývoja ľudstva nastal dramatický vzostup príjmu kuchynskej soli. Odhaduje sa, že za ostatných 2000 rokov z približne 5 miliónov rokov histórie vývoja ľudstva (asi 60 generácií zo 170 000) sa prudko zmenil nízky príjem sodíka v strave (asi 1 g/24 h) na vysoký. Dnes predstavuje priemerný denný príjem NaCl v priemyselne vyspelých krajinách, charakterizovaných vysokou prevalenciou artériovej hypertenzie, až 10 – 13 g za deň. Jasne sa preukázalo, že v populáciách s pretrvávajúcim extrémne nízkym príjmom sodíka (brazílski Indiáni, obyvatelia severnej Číny, vidiecka populácia v Keni) sa artériová hypertenzia nielenže nevyskytuje vôbec alebo len veľmi zriedka, ale krvný tlak nestúpa ani s vekom. Preukázala sa závislosť výskytu artériovej hypertenzie a výšky krvného tlaku od príjmu kuchynskej soli. Pri príjme asi 3 – 4 g NaCl (50 – 70 mmol Na)

denne sa pozorovala zvýšená prevalencia artériovej hypertenzie a vzostup krvného tlaku s vekom. Predsieňový nátriuretický peptid (ANP) predstavuje protiváhu aktivite systému RAA a sympatika a vyrovnáva zvýšenie intravaskulárneho objemu pri zvýšenom príjme sodíka a jeho zníženej exkrécii obličkami. Súčasne je však porušená funkcia sodíkovej pumpy aj na membránach hladkých svalových buniek cievnej steny s následným zvýšením intracelulárnej koncentrácie sodíka. Vďaka prepojeniu transportu sodíka a vápnika stúpa koncentrácia intracelulárneho vápnika, zvyšuje sa tonus cievnej steny, reaktivita hladkej svaloviny na vazokonstrikčné podnety a pohotovosť ku kontrakcii. Systém RAA sa vyvíjal ako dôležitý mechanizmus homeostázy cirkulujúceho objemu v podmienkach nízkeho prívodu vody a nátria. Znížený prívod sodíka vedie k aktivácii systému RAA, ktorá má zabezpečiť zníženie strát sodíka pri stabilných hodnotách krvného tlaku. Pri príjme sodíka viac než 50 – 70 mmol je aktivita systému RAA potlačená k bazálnym hodnotám. Zvýšený prívod sodíka môže centrálnie stimulovať sympatikový nervový systém a zvyšovať tlakovú odpoveď na noradrenalín. U jedincov so zvýšenou citlivosťou na príjem kuchynskej soli (NaCl) sa prejavuje zvýšený vzostup krvného tlaku v porovnaní s jedincami rezistentnými na kuchynskú soľ. Citlivosť je pravdepodobne spojená so zvýšenou odpoveďou na noradrenalín a s poruchou regulácie (expresie) adrenergických receptorov. Zvýšenou citlivosťou na kuchynskú soľ sa vyznačujú najmä pacienti s rodinnou anamnézou artériovej hypertenzie, starší hypertonici, hypertonici s diabetes mellitus, s obezitou a s renálnou insuficienciou, ako i medikamentózne liečení hypertonici (s výnimkou liečby antagonistami kalcia) (kap. 6).

- Alkohol. Výskyt artériovej hypertenzie u ťažkých alkoholikov opísal Lian už v roku 1915. V poslednom období vzťah medzi nadmernou konzumáciou alkoholu a výskytom artériovej hypertenzie potvrdilo viacero sledovaní, napríklad pozorovania rozdielov vo výskyte artériovej hypertenzie u dvojčiat s rozdielnou mierou konzumácie alkoholu. Zdá sa, že rizikovú hranicu predstavuje konzumácia 20 – 30 g absolútneho alkoholu denne u žien a 30 – 40 g u mužov. Ako mechanizmy a faktory, ktorými opakované vyššie dávky alkoholu zvyšujú krvný tlak, sa predpokladá stimulácia sympatika, systému RAA, inhibícia syntézy oxidu dusnatého, deplécia vápnika a magnézia. Vo viacerých klinických štúdiách sa potvrdil účinok zníženia príjmu alkoholu na pokles krvného tlaku. Uvádza sa, že zníženie príjmu o 8 – 10 g absolútneho alkoholu (asi 3 dl piva, 2,5 dl vína alebo 0,4 dl koncentrátu) vedie k poklesu systolického a diastolického krvného tlaku asi o 1 mm Hg.

2.1 Závery pre prax

- V etiopatogenéze primárnej artériovej hypertenzie sa u postihnutého jedinca v rôznej miere uplatňujú viaceré známe faktory dedičnosti, vplyvy vonkajšieho prostredia a životného štýlu, ktoré spoločne prispievajú k pretrvávaniu hyperaktívacie sympatikového nervového systému, systému RAAS a k endotelovej dysfunkcii a udržiavaniu vysokého krvného tlaku.

Etiopatogenéze sekundárnych artériových hypertenzií sa uplatňuje presne definovaná vrodená alebo získaná porucha, ktorej ovplyvnením alebo odstránením možno chorobu kauzálne liečiť alebo významne potlačiť jeho prejavy.

Etiopatogenéza vysokého krvného tlaku

Napísal Administrator

Piatok, 18 Máj 2007 13:22 - Posledná úprava Utorok, 18 Máj 2010 13:30
