

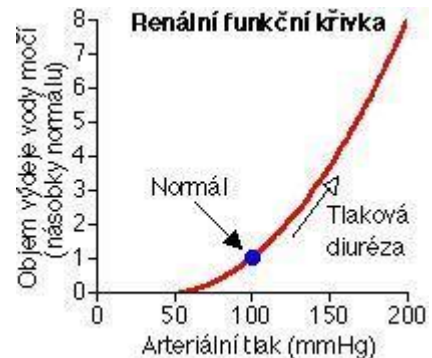
# Dlouhodobá regulace krevního tlaku

[Václav Hampel](#)

(tato přednáška hodně čerpá z vynikající knihy A. C. Guytona "Textbook of Medical Physiology" [8 vydání], W. B. Saunders, Philadelphia, 1991).

Dotazy a připomínky [e-mailem](#).

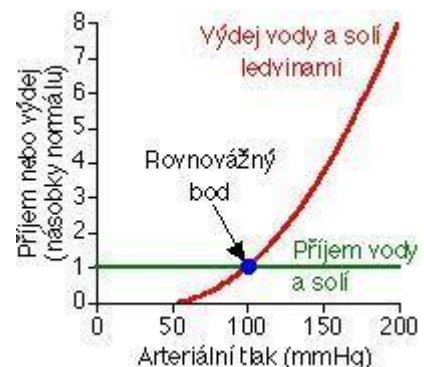
- **Tlaková diuréza** - i jen malé zvýšení arteriálního tlaku značně zvyšuje renální výdej vody ([proč?](#)); popisuje ji tzv. **renální funkční křivka** (její příklad je na tomto obrázku).
- Obdobně vypadá závislost výdeje sodíku na arteriálním tlaku (**tlaková natriuréza**).



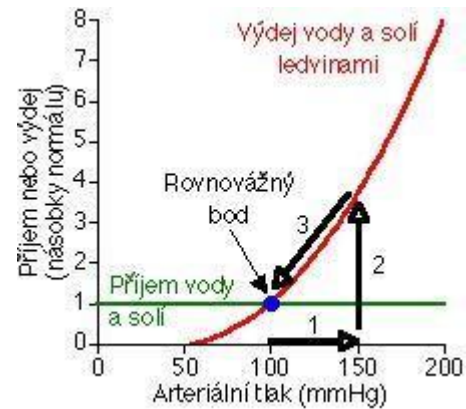
## Proč zvýšení arteriálního tlaku zvyšuje natriurézu/diurézu?:

- Čekali bychom, že vyšší arteriální tlak zvýší filtrační tlak a tedy povede k větší filtraci.
- To ale zvyšuje průtok proximálním tubulem do segmentu macula densa, což vyvolá preglomerulární vazokonstrikci (tzv. **tubuloglomerulární zpětná vazba**) a tím pokles filtračního tlaku směrem k normálu.
- Spíše se tedy uplatňuje **oxid dusnatý (NO)**, uvolňovaný z endotelu arteriol v důsledku zvýšeného mechanického namáhání endotelu při zvýšeném tlaku. NO volně difunduje do ledviny a snižuje reabsorpci sodíku v tubulech.

- **Příjem vody a solí** nezávisí na arteriálním tlaku (na tomto grafu má proto podobu **přímky rovnoběžné s osou tlaku**).
- Dlouhodobě musí být **příjem** vody a solí roven jejich **výdeji**
- Jediné místo na tomto grafu, kde je **příjem** roven **výdeji**, je **průsečík křivky výdeje** a **přímky příjmu**, tedy tzv. **rovnovážný bod**



- Renální funkční křivka ukazuje, že zvýší-li se arteriální tlak (šipka 1 na obrázku vpravo), vede to (nezmění-li se funkce ledvin) ke zvýšení **výdeje vody a solí ledvinami** (šipka 2)
- **Výdej vody a solí** proto převýší jejich **příjem**, **organismus tedy ztrácí vodu**, objem krve klesá, srdeční výdej klesá a **arteriální tlak klesá**
- Tato negativní rovnováha tekutin trvá tak dlouho, dokud arteriální tlak neklesne do té míry, že **výdej** tekutin je opět roven jejich **příjmu**, tedy do **rovnovážného bodu** (šipka 3)



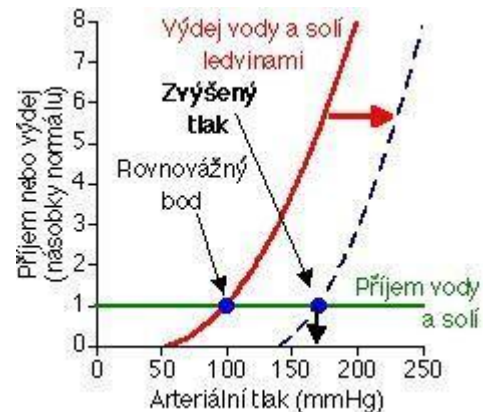
Snížení srdečního výdeje redukuje arteriální tlak dvěma mechanismy:

1. **Přímo** - Tlak je přímo úměrný průtoku, snížení průtoku snižuje tlak.
2. Prostřednictvím lokální **autoregulace** průtoku - tkáně reagují na snížení průtoku autoregulační "snahou" o jeho lokální zvýšení tím, že lokálně snižují cévní odpor. Tlak krve je přímo úměrný odporu, snížení odporu tedy snižuje tlak.

- Při poklesu tlaku probíhají tyto děje v opačném směru než při zvýšení tlaku.
- **Z dlouhodobého hlediska tedy musí arteriální tlak vždy mít právě hodnotu odpovídající rovnovážnému bodu.**

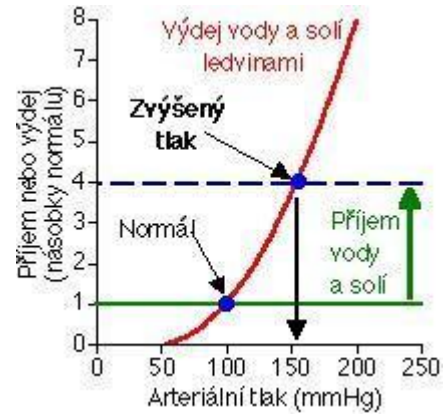
Existují pouze 2 způsoby, jak změnit hodnotu, na kterou je dlouhodobě nastaven arteriální tlak:

1. Změnit **výdej vody a solí** (posunout renální funkční křivku), anebo



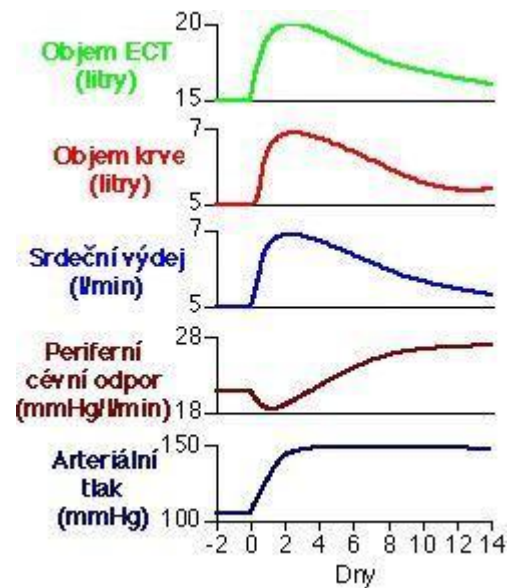
## 2. Změnit příjem vody a solí.

V obou případech se posunuje rovnovážný bod.



- Proto periferní vazokonstrikce sice působí akutní zvýšení arteriálního tlaku, ale (zůstane-li funkce ledvin nezměněná), do několika hodin se tlak normalizuje za cenu snížení srdečního výdeje.
- V mnoha případech periferní vazokonstrikce však dochází i k vazokonstrikci v ledvinách, což může posunout renální funkční křivku a tím způsobit hypertenzi.
- V takovém případě je ovšem hlavní příčinou zvýšení **renálního cévního odporu**, nikoliv zvýšení celkového periferního cévního odporu.
- Voda je relativně snadno vylučována, snadněji než sůl, proto přírůstek soli snadněji způsobí hypertenzi
- Více soli - vyšší osmolarita - stimule centra žízně (více pití) a uvolňování ADH (reabsorbce vody v ledvinných tubulech)
  
- Za **hypertenzi** se obvykle považuje arteriální tlak vyšší než cca 135/90 mmHg (střední 110 mmHg)
- Hypertenze trápí víc než 20 % dospělých
- Poškozuje endotel, což vede k proliferaci hladkého svalu, atheroskleróze, infarktu, mrtvici, chronickému srdečnímu a renálnímu selhání
  
- **Objemová hypertenze** (např. pití soli u psů s redukovanou ledvinnou tkání, tj. aby vylučování vody mohlo pokračovat jako s normálními ledvinami, je třeba vyšší tlak, t.j. renální funkční křivka se sune doprava, navíc je zvýšen i příjem soli a vody):

- Nejdříve vzrůst objemu krve a tedy srdečního výdeje a arteriálního tlaku
- Periferní odpor klesá díky baroreceptorům
- Ty se ale po pár dnech přenastaví a odpor začíná růst a srdeční výdej klesat kvůli autoregulaci
- Nakonec je objem krve a srdeční výdej skoro normální a periferní odpor zvýšený, ale to je sekundární (objem krve klesl kvůli zvýšené filtraci v důsledku zvýšeného tlaku)



- Podobně je to u primárního aldosteronismu (adrenergní tumor) - zvýšená reabsorbce sodíku a vody
- Podobně u opakovaných dialýz

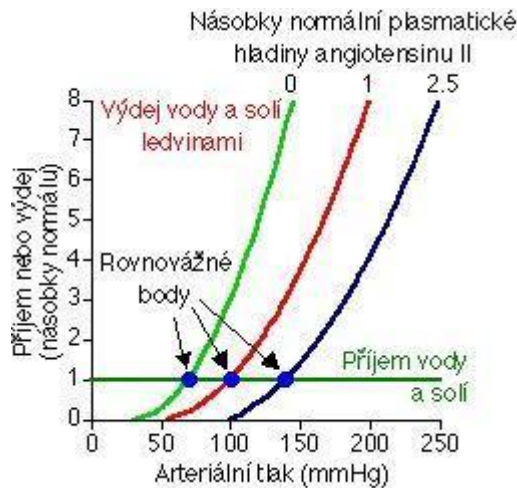
## Renin - angiotensin

- Enzym **renin** uvolňován juxtaglomerulárními buňkami ve stěnách aferentních arteriol ledvin;  
jeho uvolňování zvyšuje:
  1. Snížení reabsorbce Na v oblasti macula densa (důsledek snížené filtrace - kvůli sníženému krevnímu tlaku - nebo zvýšené reabsorbce Na v proximálnějších částech nefronu).  
POZOR - dříve se myslelo, že to je naopak, t.j. že zvýšený přísun Na k buňkám macula densa zvyšuje tvorbu reninu - to je možno najít v některých starších učebnicích, ale dnes se určitě ví, že to není pravda.
  2. Snížení intravaskulárního tlaku v juxtaglomerulárním aparátu (tzv. intrarenální baroreceptorový mechanismus).
  3. Snížená aktivita sympatiku (beta1 receptory) - významné hl. při námaze, posturálních změnách a krvácení.
  4. Snížená hladina cirkulujícího angiotensinu II (negativní zpětná vazba).
- Z angiotensinogenu v plasmě odštěpuje **angiotensin I** (10 aminokyselin)
- Ten je endoteliálním **angiotensin-konvertujícím enzymem** (ACE) konvertován na **angiotensin II** (ACE také inaktivuje bradykinin)

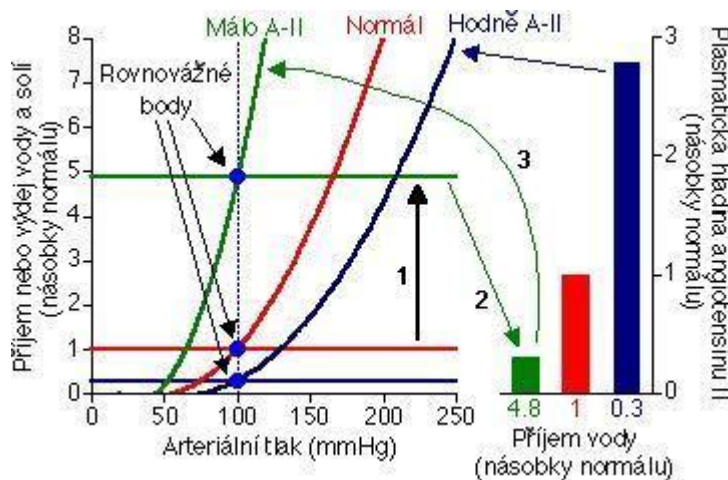
In somatic tissues, ACE is a glycoprotein of 140 kDa and has 2 homologous domains (the amino, or N-terminal, and carboxy, or C-terminal, sites) that are both catalytically

active and that both require the presence of  $Zn^{2+}$  for activity. The full-length ACE protein is anchored in the plasma membrane via a hydrophobic region near its C-terminus. ACE may be released from the cell membrane by a carboxypeptidase that cleaves the protein between Arg-663 and Ser-664 to generate the soluble or circulating form of somatic ACE. Mice genetically engineered to express only the N-terminal domain of ACE have no tissue-bound ACE and are hypotensive; this finding supports the concept that tissue-bound ACE is more important than circulating ACE in the metabolism of angiotensin I and bradykinin.

- Angiotensin II zvyšuje tlak periferní vazokonstrikcí a retencí vody a sodíku (posun renální funkční křivky), to je důsledek renální vazokonstrikce a stimulace sekrece aldosteronu  
Angiotensin II také zvyšuje citlivost tubuloglomerulární zpětné vazby



- Renin - angiotensinový systém nám umožňuje pít hodně vody a soli, aniž by se nám moc změnil arteriální tlak:



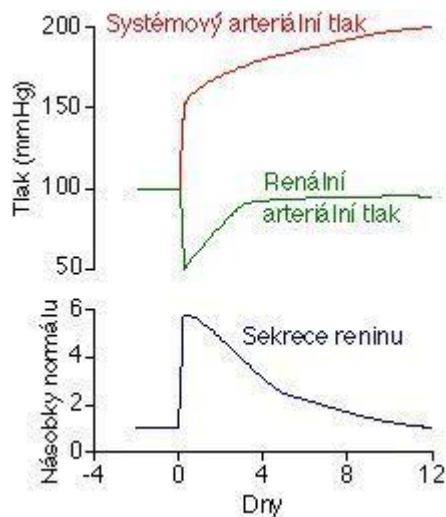
Na tomto obrázku jsou **červeně normální hodnoty**, tmavě modře hodnoty při sníženém příjmu tekutin a zeleně hodnoty při zvýšeném příjmu tekutin.

Zvýšení příjmu vody (1) působí snížení tvorby reninu a tím pokles plasmatické koncentrace angiotensinu II (2) oproti normálu. To posouvá renální funkční křivku doleva (3) od normálu, takže její průsečík s

novou (zvýšenou) hodnotou příjmu tekutin odpovídá přibližně podobné hodnotě tlaku jako **za normálních podmínek**.

Při **snížení příjmu tekutin** probíhají tyto děje v opačném směru. Plasmatická koncentrace angiotensinu II **roste** a to posunuje renální funkční křivku **doprava**, takže její průsečík s novou (sníženou) hodnotou příjmu tekutin odpovídá přibližně podobné hodnotě tlaku jako **za normálních podmínek**.

- **Koarktace aorty**: ledvina "vidí" nízký tlak, proto tvoří renin, generalizovaná vazokonstrikce zvedne tlak všude (nad koarktací hodně), až se její vlastní tlak normalizuje. Mezitím ale nastala retence vody (díky aktivovanému reninu - angiotensinu) a první fáze objemové hypertenze a nastává druhá - normalizovaný objem krve a srdeční výdej a sekundárně zvýšený periferní odpor



## Souhrn mechanismů regulace krevního tlaku

### Rychlé a krátkodobé (vteřiny - minuty):

- Baroreceptorová zpětná vazba
- Ischémický mechanismus CNS
- Chemoreceptory

### Střednědobé (minuty - hodiny):

- Renin-angiotensinová vazokonstrikce
- Přesuny tekutiny mezi cévami a intersticiem

### Dlouhodobé (hodiny - dny)

- Ledviny