

# Obsah

Předmluva .....	5
<b>Část I. Cirkulace.....</b>	<b>13</b>
<b>1 Poznámky z biofyziky hemodynamiky a regulace tlaku .....</b>	<b>13</b>
1.1 Krevní tlak.....	13
1.1.1. Střední plicní tlaky .....	13
1.1.2 Úloha kapacitního oddílu oběhové soustavy .....	16
1.2 Hemodynamický tok .....	17
1.2.1 Mikrocirkulace .....	17
1.3 Hemodynamický odpor.....	18
1.3.1 Lokální odpor v jednotlivých orgánech .....	19
1.4 Vztahy mezi krevním tokem, tlakem a odporem .....	19
1.4.1 Srdce jako zdroj tlakového gradientu.....	20
1.4.2 Zprostředkující činnost srdce.....	21
1.4.3 Postavení lokální regulace průtoku krve jednotlivými orgány .....	22
<b>2 Přímé determinanty krevního tlaku a jejich postavení.....</b>	<b>23</b>
<b>3 Regulace periferního odporu – regulace přívodu krve do tkání .....</b>	<b>27</b>
3.1 Lokální tkáňová autoregulace průtoku krve.....	27
3.2 Krátkodobé a dlouhodobé procesy tkáňové autoregulace.....	28
3.3 Místní mediátory regulace tkáňové rezistence .....	29
3.3.1 Vazoaktivní faktory uvolňované z endotelu.....	29
3.3.2 Dysfunkce endotelu .....	31
3.3.3 Radikál oxid dusnatý, NO .....	31
3.3.4 Oxid uhelnatý, CO .....	34
3.3.5 Iontové kanály ovlivňující tonus cév .....	34
3.4 Přestavba cévního systému.....	37
3.5 Klinické příklady uplatnění dlouhodobé lokální tkáňové regulace .....	40
<b>4 Nadstavěné nervové okruhy regulace přívodu krve do tkání.....</b>	<b>43</b>
4.1 Noradrenergní receptory sympatiku .....	45
4.2 Dopamin a dopaminergní receptory .....	45
4.3 Reflexní nervová regulace periferního odporu .....	48
<b>5 Regulace krevního tlaku .....</b>	<b>51</b>
5.1 Krátkodobě působící mechanismy .....	51
5.2 Střednědobě působící mechanismy .....	53
5.3 Dlouhodobě působící mechanismy .....	53
5.4 Transplantační pokusy svědčící o primární úloze ledvin v dlouhodobé regulaci arteriálního tlaku.....	54
5.5 Dlouhodobá regulace krevního tlaku a podmínky vzniku jeho trvalých poruch .....	56
5.6 Cirkadiánní kolísání krevního tlaku.....	57

<b>Část II. Ledviny .....</b>	<b>61</b>
<b>6 Hlavní transportéry sloužící zpětné tubulární resorpci iontů sodíku v ledvinách..</b>	<b>61</b>
6.1 Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPáza.....	61
6.2 Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> -výměnný systém (NHE) .....	62
6.3 Elektrogenní Na <sup>+</sup> -HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> -kontransportér (NBC) .....	64
6.4 Na <sup>+</sup> -fosfát-kotransportní systém .....	65
6.5 Hlavní Na <sup>+</sup> -kontransportní systémy solutů v proximálním tubulu.....	65
6.6 Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -Cl <sup>-</sup> -kotransportní systém citlivý k furosemidu (NKCC) .....	65
6.7 Na <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup> -kotransportér specifický pro ledviny a citlivý k thiazidům (NCC) .....	68
6.8 Epiteliální kanál pro Na <sup>+</sup> ionty regulovaný aldosteronem a citlivý k amiloridu (ENAC) .....	69
6.9 Transportní systémy K <sup>+</sup> iontů nespřážené s Na <sup>+</sup> .....	71
6.10. Transportní systémy Ca <sup>++</sup> iontů .....	73
<b>7 Regulace průtoku krve ledvinami .....</b>	<b>75</b>
7.1. Autoregulace průtoku krve ledvinami.....	75
7.1.1 Rozdíly mezi aferentní a eferentní arteriolou.....	78
7.2 Autoregulace stálé rychlosti glomerulární filtrace .....	79
7.2.1 Juxtaglomerulární komplex a tubuloglomerulární zpětná vazba .....	80
7.2.2 Purinergní systém .....	83
7.2.3 Krátkodobé a dlouhodobé funkce macula densa .....	85
7.2.4 Glomerulotubulární bilance transportu iontů sodíku a vody .....	89
7.2.5 Měření velikosti reabsorpce v proximálním tubulu.....	90
7.3 Průtok krve dření .....	92
<b>Část III. Tlaková diuréza .....</b>	<b>95</b>
<b>8 Tlaková diuréza a ledvinová funkční křivka .....</b>	<b>95</b>
8.1 Příklady experimentů dokumentujících vztah mezi renálním perfuzním tlakem a natriurézou.....	97
8.2 Mechanismy tlakové diurézy.....	97
8.2.1 Modulace tlakové diurézy .....	100
8.3 Obecné klinické souvislosti.....	100
8.3.1 Nemožnost vyvolání hypertenze izolovaným nárůstem periferní rezistence nebo izolovaným zmešením kapacity cirkulace.....	101
8.3.2 Nemožnost vyvolání hypertenze izolovaným zvýšením systolického objemu ...	103
8.4 Charakteristiky ledvinové funkční křivky.....	103
8.4.1 Ovlivnění sklonu křivky .....	106
<b>9. Fyziologické faktory určující polohu a sklon funkční křivky ledvin .....</b>	<b>109</b>
9.1 Purinergní systém .....	109
9.2 Radikál oxid dusnatý, NO .....	109
9.3 Angiotenzin a renin-angiotenzinový systém (RAS) .....	111
9.3.1 Hepato-reno-pulmonální plazmatická kaskáda RAS a lokální RAS .....	111
9.3.2 Intrarenální renin-angiotenzinový systém.....	117

9.4 Antidiuretický hormon (ADH, arg-vazopresin) .....	124
9.5 Endotelin.....	125
9.6 Aldosteron .....	127
9.7 Eikosanoidy a další produkty metabolismu kyseliny arachidonové .....	129
9.8 Atriopeptidy a urodilatin .....	132
9.9 Guanyliny.....	133
9.10 Kalikrein-kininový systém .....	135
9.11 Oxid uhelnatý, CO .....	136
9.12 Biogenní aminy a sympatický nervový systém .....	136
9.12.1 Noradrenalin a adrenalin .....	136
9.12.2 Dopamin .....	138
9.12.3 Imidazolinové receptory.....	141
9.13 Napěťově řízené kalciové kanály plazmatických membrán hladkého svalstva ledvinových cév a jejich blokátory .....	142
9.14 NMDA-receptory .....	143
<b>Část IV. Hypertenze .....</b>	<b>149</b>
<b>10 Dlouhodobé poruchy tlakové diurézy a renální funkční křivky.....</b>	<b>149</b>
<b>11 Mechanismy vzniku hypertenze primárně neprovázené vazokonstrikcí – hypertenze volumového typu.....</b>	<b>151</b>
11.1 Primární hyperaldosteronismus, mineralokortikoidní hypertenze.....	151
11.1.1 Kongenitální adrenální hyperplázie provázená hypertenzí.....	154
11.1.2 Hyperaldosteronismus příznivě ovlivnitelný glukokortikoidy .....	154
11.1.3 Zdánlivá ztráta specifčnosti mineralokortikoidních receptorů – pseudo-hyperaldosteronismus způsobený defektem 11 $\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenázy .....	156
11.2 Poruchy transportních systémů pro Na <sup>+</sup> v ledvinových tubulech .....	156
11.2.1 Liddleův syndrom – pseudohyperaldosteronismus způsobený mutací $\beta$ - nebo $\gamma$ -podjednotky epiteliálního Na <sup>+</sup> -kanálu .....	157
11.2.2 Porucha výměnného transportního systému Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> .....	158
11.2.3 Defekty cytoplazmatických složek transportních systémů – abnormální stimulace Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPázy mutovaným adducinem.....	158
11.2.4 Defekty cytoplazmatických regulačních složek transportních systémů – mutace serin/treoninových proteinkináz WNK.....	159
11.3 Primární zvýšená sekrece antidiuretického hormonu – syndrom nadměrné sekrece ADH .....	160
11.4. Poruchy peritubulární dřeňové hemodynamiky a tlaku .....	161
<b>12 Formy hypertenze vyznačující se sníženým filtračním koeficientem .....</b>	<b>165</b>
12.1 Snížení počtu funkčních nefronů – redukce ledvinového parenchymu .....	165
12.2 Preeklampsie.....	166
12.2.1 Molekulární porucha mineralokortikoidního receptoru jako příčina preeklampsie.....	167
12.2.2 Další molekulární poruchy s možným uplatněním při preeklampsii.....	168

<b>13 Mechanismy primárně provázené zvýšením periferní rezistence – hypertenze vazokonstrikčního typu .....</b>	<b>169</b>
13.1 Vazokonstrikční hypertenze s účastí systému RAS.....	169
13.1.1 Varianta „jedna ledvina – jedna stenóza“ (model s jednou ledvinou) .....	169
13.1.2 Varianta „dvě ledviny – jedna stenóza“ (model se dvěma ledvinami, z nichž pouze jedna je ischemická) .....	172
13.1.3 Klinické varianty modelů Goldblattovy hypertenze .....	173
13.1.4 Přenesení hypertenze transplantací neischemizované ledviny chronického Goldblattova modelu 2K1C normotenzivnímu příjemci .....	174
13.1.5 Zvýšený odpor malých intraparenchymálních aferentních cév (představa „tisíců mikrosvorek“) .....	175
13.1.6 Primární zvýšená sekrece reninu - tumory produkující renin .....	175
13.1.7 Genetické predispozice pro hypertenzi v systému RAS.....	176
13.1.8 Interakce genetických vloh .....	177
13.2 Zvýšená sekrece katecholaminů - feochromocytom .....	178
13.3 Zvýšená sekrece endotelinu-1: hemangioendoteliom .....	178
<b>Část V. Neurogenní hypertenze a hypertenze při obezitě .....</b>	<b>181</b>
<b>14 Neurogenní hypertenze.....</b>	<b>181</b>
14.1 Dlouhodobé dráždění eferentních sympatických renálních nervů .....	182
14.2 Genetické abnormality adrenergických receptorů v ledvinách .....	183
14.3 Genetické abnormality metabolismu dopaminu a dopaminergních receptorů....	184
<b>15 Obezita, metabolické faktory a hypertenze .....</b>	<b>187</b>
15.1 Obezita .....	187
15.1.1 Zvýšený tkáňový průtok krve .....	187
15.1.2 Mechanismy vzniku hypertenze při obezitě .....	187
15.1.3 Úloha sympatiku při vzniku hypertenze spojené s obezitou .....	189
15.1.4 Aktivace RAS při obezitě .....	192
15.1.5 Změny ledvinových cév při obezitě.....	194
15.1.6 Změny intrarenálních tlaků .....	194
15.1.7 Klinické souvislosti.....	194
15.2 Hyperinzulinémie .....	195
<b>Část VI. Sůl-senzitivní a sůl-nesenzitivní (rezistentní) hypertenze .....</b>	<b>199</b>
<b>16 Klasifikace typů hypertenze a dynamika jejich vývoje .....</b>	<b>199</b>
16.1 Zastoupení sůl-senzitivních a sůl-rezistentních jedinců v populaci .....	200
16.2 Diagnostika citlivosti k soli .....	201
16.3 Klasifikace sůl-senzitivní a sůl-rezistentní formy poruchy regulace tlaku podle průběhu renální funkční křivky.....	202
16.3.1 Hypertenze se skloněnou renální funkční křivkou, citlivá k příjmu soli.....	202
16.3.2 Hypertenze se strmou renální funkční křivkou, necitlivá k příjmu soli .....	204
16.3.3 Hypertenze s nevyjasněnou funkční křivkou .....	207
16.3.4 Smíšené hypertenze s kombinovaným postižením funkční renální křivky.....	208

16.3.5 Nemodulující hypertenze.....	209
16.4 Obecný popis vývoje hypertenze objemového typu .....	211
16.5 Obecný popis vývoje hypertenze vazokonstrikčního typu. ....	218
16.6 Citlivost k soli jako nezávislý rizikový faktor komplikací primární hypertenze.....	219
16.7 Citlivost k soli a poruchy cirkadiálního rytmu kolísání arteriálního tlaku .....	220
<b>17 Hypotéza ouabainových inhibitorů.....</b>	<b>225</b>
<b>Část VII. Laboratorní modely .....</b>	<b>229</b>
<b>18 Experimentální laboratorní modely poruch regulace krevního tlaku .....</b>	<b>229</b>
18.1 Genetické modely .....	229
18.1.1 Klasické genetické modely .....	229
18.1.2 Stručný přehled metod identifikace genů určujících výšku krevního tlaku .....	232
18.1.3 Umělé laboratorní zvířecí modely vytvářené genetickými manipulacemi .....	234
18.2 Transplantační modely .....	235
18.3 Operační (jiné než transplantační) modely .....	235
18.4 Humorální modely .....	236
18.5 Modely neurogení hypertenze .....	236
18.6 Využití primátů v experimentálním studiu hypertenze .....	237
<b>Část VIII. Rizikové faktory a prevence hypertenze .....</b>	<b>241</b>
<b>19 Rizikové faktory hypertenze .....</b>	<b>241</b>
19.1 Genetické rizikové faktory primární arteriální hypertenze .....	241
19.1.1 Pohlaví.....	243
19.2 Rizikové faktory zevního prostředí a metabolické faktory .....	244
19.2.1 Obsah sodných iontů v potravě .....	244
19.2.2 Dietní faktory působící proti nepříznivým účinkům soli .....	248
19.2.3 Obezita .....	250
19.2.4 Tělesná aktivita .....	251
19.2.5 Stres .....	251
19.2.6 Alkohol a kouření.....	253
<b>20 Prevence primární hypertenze .....</b>	<b>257</b>
20.1 Epidemiologická povaha zevních faktorů způsobujících primární hypertenzi.....	258
20.2 Nepravděpodobnost úspěchu omezené zdravotnické intervence .....	259
20.2.1 Omezené možnosti individuálního přístupu.....	259
20.2.2 Statistická východiska prevence .....	260
20.3 Dietní doporučení příjmu soli.....	261
20.4 Psychologie příjmu soli a její kulturní postavení .....	261
20.5 Strategie snížení příjmu soli: průmysl a zákony .....	262
20.5.1 Intervence ze strany průmyslového sektoru .....	263
20.5.2 Intervence ze strany zákonodárných aktů .....	264
20.6 Redukce váhy, fyzická aktivita a další rizikové faktory .....	264