

## VÝZNAM HYPERAKTIVITY SYMPATIKU U KARDIOVASKULÁRNÍCH CHOROB

doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc., MUDr. Tomáš Kára, MUDr. Petr Fráňa,  
MUDr. Ivan Řiháček, MUDr. Marek Orban

I. interní-kardioangiologická klinika LF MU a Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

Tento stručný přehled shrnuje důkazy o klíčové roli zvýšené aktivity sympatiku ve vzniku a přetrvávání kardiovaskulárních nemocí. Výsledky experimentálních výzkumů jednoznačně podporují názor, že zvýšená aktivita sympatiku je těsně spojena s patogenezí řady koronárních rizikových faktorů včetně zvýšené koagulace, vaskulární hypertrofie, hypertrofie levé komory, inzulínové rezistence a dyslipidémie.

**Klíčová slova:** autonomní nervový systém, tachykardie, renin-angiotenzinový systém, metabolický syndrom.

### THE IMPORTANCE OF SYMPATHETIC HYPERACTIVITY IN CARDIOVASCULAR DISEASES

This brief review summarizes proofs of the key role of increased sympathetic activity in origin and outlasting of cardiovascular disorders. Results of experimental studies support unambiguously an idea, that an increased sympathetic activity is closely connected to pathogenesis of lots of coronary risk factors including increased coagulation, vascular hypertrophy, left ventricle hypertrophy, insulin resistance and dyslipidemias.

**Key words:** autonomic nervous systém, tachycardia, renin-angiotensin systém, metabolic syndrom.

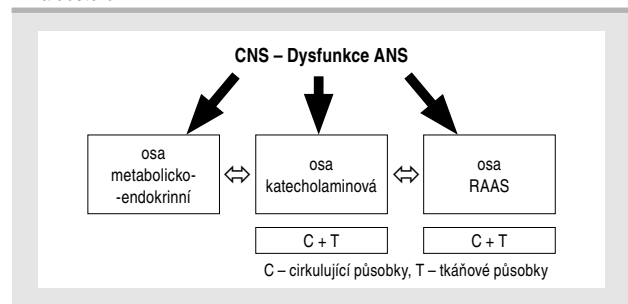
V současné době dochází k přehodnocování klasických rizikových faktorů a hledají se nové souvislosti, které by umožnily lépe popsat komplexnost dějů vedoucích ke vzniku esenciální hypertenze, metabolických poruch a kardiovaskulárních chorob vůbec (1). Mezi systémy, které hrají základní roli v tomto komplexním pohledu na rizikové faktory, patří aspekty neurohumorální (2, 3). V oblasti neurohumorálního řízení zastává důležitou roli autonomní nervový systém (ANS). V organismu je široce zastoupený a účastní se prakticky všech podstatných fyziologických procesů. Je tvořen dvěma částmi – sympatikem (SNS) a parasympatikem. Zastává funkci regulační (vliv na jednotlivé orgány) a dále funkci integrační (koordinuje činnost jednotlivých orgánů navzájem). Kombinací regulačních a integračních funkcí zabezpečuje ANS stabilitu organismu jako celku (4). Opakovaně bylo prokázáno, že dlouhodobě působící stres spolu s dalšími rizikovými faktory (tělesná inaktivita, nadměrný přísun kalorií atd.) vede ke zvýšené stimulaci autonomních nervových center v oblasti hypotalamu. Dochází k poruše rovnováhy mezi tonem sympatiku a parasympatiku, výrazně se zvyšuje aktivita sympatiku. Odtud je tato nadměrná aktivita sympatiku přenášena do periferie prostřednictvím tří základních os:

1. osa hypotalamo-hypofyzární
2. osa katecholaminová
3. osa sympatikus-renin-angiotenzin II (schéma 1).

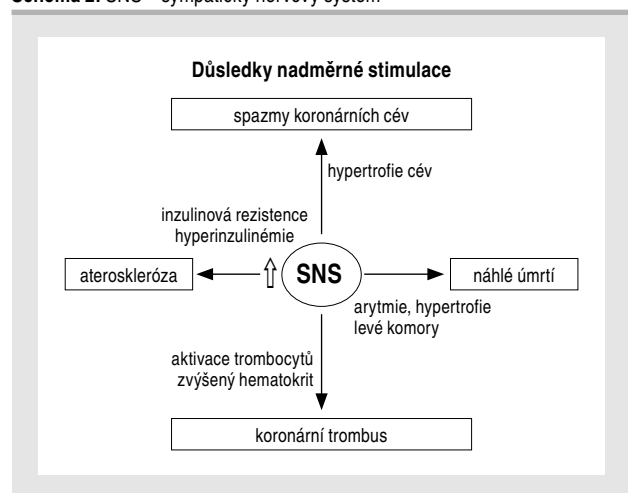
Zvýšená aktivita sympatiku je konstantně spojena se snížením aktivity parasympatiku. SNS působí presoricky, má anti-diuretický a antinatriuretický efekt. Sympatikus zmenšuje průsvit cév, zvyšuje periferní vaskulární rezistenci a tím systémový krevní tlak. Dále působí zvýšení tepové frekvence a kontraktility srdeční. Vede ke vzniku hypertrofie levé komory srdeční, ke vzniku hypertrofie stěn cév a glomerulů. Snížená schopnost organismu vychytávat glukózu tj. inzulínová rezistence a zvýšená aktivita SNS se vyskytují současně a vysvětlují koincidenci hypertenze a metabolických poruch. Existuje řada důkazů, že zvýšená aktivita SNS je společný rizikový faktor pro vysokou kardiovaskulární morbiditu a mortalitu

u osob s arteriální hypertenzí, se srdečním selháním a diabetem mellitem. Zvýšená aktivita sympatiku, ať už izolovaná nebo v kombinaci se sníženou aktivitou parasympatiku, vede k možnosti náhlé smrti, srdeční a cévní hypertrofii, vyššímu hematokritu, zvýšené aktivitě trombocytů a metabolickému hypertenznímu syndromu (schéma 2). Zvýšená aktivita sympatiku je často doprovázena aktivitou renin-angiotenzinového systému. Tato neurohumorální interakce dále zvyšuje koro-

**Schéma 1.** CNS – centrální nervový systém, RAAS – systém renin-angiotenzin-aldosteron



**Schéma 2.** SNS – sympatický nervový systém



nární riziko (5). Základním klinickým projevem zvýšeného tonu sympatiku je zvýšená srdeční frekvence.

### Tachykardie jako rizikový faktor

V epidemiologických studiích zrychlená tepová frekvence (TF) výrazně koreluje se zvýšenou koronární morbiditou a mortalitou (6). Velká část této mortality připadá na náhlou smrt. Platí i opak: lidé s pomalejší TF žijí déle. Kritická hodnota TF se v tomto směru pohybuje kolem 75/min. Zvýšení TF u hypertenze je zpočátku způsobeno zvýšením tonu sympatiku a snížením tonu parasympatiku. V pozdějších fázích hypertenze je zvýšení TF dáno především poklesem tonu parasympatiku. Význam klidového měření TF potvrdila i Framinghamská studie, která prokázala, že lidé se srdeční frekvencí pod 76/min mají přibližně o 40% větší šanci dožít se pětasedmdesáti let než lidé se TF nad touto hranicí. Studie GISSI-2 hodnotila jednotlivé nezávislé rizikové faktory ve vztahu k půlroční mortalitě u 10 000 pacientů s akutním infarktem myokardu. Jako nejdůležitější prognostický faktor vysoké hospitalizační a půlroční mortality se ukázala hodnota srdeční frekvence při přijetí nad 100/min (relativní riziko 4,54). Avšak i pacienti s hodnotou srdeční frekvence 80–100/min měli vyšší riziko hospitalizační a půlroční mortality (2,97) než pacienti s dysfunkcí levé komory (1,83), recidivou infarktu myokardu (1,68), známkami srdečního selhání (1,65), věkem nad 70 let (1,62), komorovou ektopií (1,55) a hypertenzí (1,42) (7). V experimentálních studiích blokáda parasympatických receptorů značně zvýšila pohotovost k arytmiím. Sklon k arytmiím je dále umocňován současnou stimulací sympatiku. Poškození stěn velkých cév se nevztahuje pouze ke zvýšenému krevnímu tlaku, ale také k přiměřenému působení sil utvářených pulzujícím průtokem. Toto poškození je úměrné TF. Lze tedy konstatovat, že hodnocení tepové frekvence a její reakce na zátěž (statickou, dynamickou, ortostatickou) představuje jednoduché, ale přitom velmi cenné ukazatele stavu sympatické tonizace, které lze provádět v běžné ambulantní praxi.

### Prokoagulační stav

Zvýšený tonus sympatiku také významně koreluje s vyššími hodnotami hematokritu. Velký počet hypertoniků mužského pohlaví má zvýšený hematokrit. Ve studii Tecumseh byl zvýšený hematokrit spojen s vyšší hladinou noradrenalinu v plazmě a zrychlenou TF (8). Vysoký hematokrit je u hypertenze způsoben výrazným snížením objemu plazmy (9). Infúze sympatomimetických aminů způsobuje okamžitý pokles objemu plazmy. Sympatomimetika patrně způsobí okamžitý vzestup kapilárního tlaku, který vede k přesunu plazmy do intersticiálního prostoru. Ke vzestupu kapilárního tlaku dochází alfa-adrenergní postkapilární vazokonstrikcí. U pacientů s vysokým hematokritem je zvýšená viskozita krve. Vyšší aktivita SNS podporuje sklon k trombóze několika mechanismy: zvyšuje viskozitu plazmy, agregaci destiček a snižuje fibrinolytické schopnosti organismu. Katecholaminy také vyvolávají zvýšenou produkci leukocytů, což je známý mechanismus, kterým kouření stimuluje koagulační procesy. V klinických a epidemiologických studiích jsou vysoká viskozita krve a vysoký hematokrit spojeny s hypertrofií levé komory a zvýšeným koronárním rizikem (9). U hypertenze byla popsána

zvýšená aktivita trombocytů, která pozitivně koreluje se zvýšenými hladinami adrenalinu v plazmě (10). Tato měření nebyla jako možný nástroj k předpovědi koronárního rizika zatím ve velkých studiích odzkoušena. Nicméně je zřejmé, že zvýšená aktivita trombocytů usnadňuje vznik kardiovaskulární trombózy. Tento názor nepřímo podporuje opakovaně prokázaný význam antiagregační terapie v prevenci kardiovaskulární morbidity a mortality.

### Zvýšená aktivita sympatiku jako trofický faktor

Vztah mezi velikostí hypertrofie levé komory a krevním tlakem je nevýrazný dokonce i ve studiích hodnotících tlak pomocí ambulantního monitorování krevního tlaku (ABPM). To podněcuje myšlenku, že na rozvoji hypertrofie levé komory se mohou podílet i jiné faktory. Stimulace sympatikem podporuje kardiální (11) a vaskulární (12) hypertrofii. I když hypertrofie krátkodobě posiluje funkční výkonnost kardiovaskulárního systému, dlouhodobě přináší negativní prognostické důsledky. Hypertrofický myokard se stává tužším a zhoršuje se tak plnění komor a funkce v diastole. Po určité době se stává zásobování hypertrofického myokardu krví nedostatečným, což může eventuálně zapříčinit ischemickou chorobu srdeční. Proto nepřekvapuje, že hypertrofie levé komory je nezávislým a významným faktorem ovlivňujícím kardiovaskulární mortalitu (13). Vaskulární hypertrofie je důležitá vzhledem k tomu, že ztluštělá lamina muscularis (media) zmenšuje průsvit cév. Při vazodilataci je tento fakt hemodynamicky nevýznamný. Na druhé straně při vazokonstrikci stěna takto hypertrofované cévy abnormálně a nadměrně zasahuje do lumen a vyvolává tak prudký vzestup vaskulární rezistence. To akceleruje vazokonstrikční odpověď a zesiluje hypertenzi. I v případě velmi mírné hypertenze způsobuje infúze noradrenalinu nebo angiotenzinu do brachiální tepny nadměrnou vazokonstrikci. Hypertrofie koronárních arterií zvyšuje jejich pohotovost ke spazmu. Vzhledem k zesílení stěny je narušena schopnost vazodilatace hypertrofických koronárních tepen. Nedostatečná schopnost vazodilatace je navíc zhoršována dysfunkcí endotelu, která je způsobena vysokým krevním tlakem. Tyto mechanismy vedou k podstatnému snížení rezervy koronárního řečiště i u hypertenzních pacientů bez aterosklerotického poškození velkých koronárních tepen.

### Inzulinová rezistence a metabolický syndrom

Zvýšená hladina plazmatického inzulinu nalačno je známkou inzulinové rezistence, tj. stavu, kdy dochází ke snížení utilizace glukózy zprostředkované inzulinem. U osob s inzulinovou rezistencí je potřeba k udržení normální glykémie vyšší hladina inzulinu. Inzulinová rezistence je těsně spojena s dyslipidemií. Zvýšená inzulinémie je nezávisle na dyslipidemií významným koronárním rizikovým faktorem (14). Vysoké hladiny plazmatického inzulinu jsou u hypertoniků častým nálezem. Předpokládalo se a experimentálně bylo ověřeno, že alfa-adrenergní vazokonstrikce může zapříčinit inzulinovou rezistenci. Inzulinem zprostředkovaná utilizace glukózy probíhá z větší části v buňkách kosterního svalstva. Alfa-adrenergní vazokonstrikce snižuje krevní průtok kosterními svaly a snižuje tak utilizaci glukózy v metabolicky aktivních myocytech. Vzhledem k nižší utilizaci glukózy dochází ke zvýšení sekrece inzulinu

pankreatem ve snaze zvýšit clearance glukózy. Zvýšená nabídka inzulínu vede k poklesu počtu inzulínových receptorů. Výsledným stavem je hyperinzulinémie s hraniční glykémii. Zvýšená koncentrace inzulínu vede centrálně ke zvýšení sympatické aktivity. Hyperinzulinémie stimuluje v játrech syntézu částic VLDL (lipoprotein o velmi nízké densitě), ze kterých vzniká LDL-cholesterol. Na druhé straně s koncentrací inzulínu koreluje zvýšená degradace HDL-cholesterolu. Vzestup LDL a pokles HDL jsou známými rizikovými faktory pro aterosklerózu. Zdůvodnění tohoto konceptu je detailně popsáno v literatuře (15) a je založeno na následujících pozorováních:

- u inzulín-rezistentních stavů s hypertenzí, obezitou a diabetem 2. typu byla popsána nižší denzita kapilár v kosterních svalech
- antihypertenzní léky způsobující vazokonstrikci zhoršují inzulínovou rezistenci a naopak antihypertenziva s vazodilatačním účinkem zlepšují inzulínovou senzitivitu
- fyzické cvičení zlepšuje inzulínovou senzitivitu a zvyšuje denzitu kapilár v kosterním svalstvu. Hyperinzulinémie, hypertriglyceridémie, snížená koncentrace HDL-cholesterolu, zvýšený krevní tlak, centrální obezita tvoří základ tzv. metabolického kardiovaskulárního syndromu (synonyma: Reavenův syndrom, syndrom inzulínové rezistence, metabolický syndrom X).

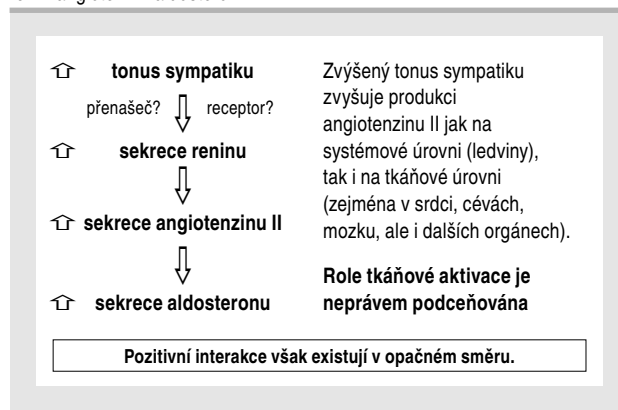
#### Interakce sympatického a renin-angiotenzinového systému

Podobně jako mnoho dalších systémů, které regulují důležité funkce organismu, tak i sympatický a renin-angiotenzinový systém se vzájemně ovlivňují a zesilují svoje účinky (schéma 3). Sympatická stimulace beta-adrenergických receptorů v ledvinách zvyšuje uvolňování reninu, jehož důsledkem je vzestup hladiny angiotenzinu II a aldosteronu. Angiotenzin II má jednak přímý vazokonstrikční účinek, jednak na centrální a periferní úrovni zvyšuje aktivitu sympatiku, čímž vzniká pozitivní zpětná vazba (schéma 4). Dále angiotenzin II vede k reabsorpci sodíku a vody v ledvinách jak přímo, tak i stimulací uvolnění aldosteronu. Tyto účinky jsou ještě zesíleny vlivem na paraventriculární orgány, které vedou ke zvýšení příjmu tekutin a soli v potravě, čímž vzniká „bludný kruh tělesného sodíku a vody“. Retenci může po přechodnou dobu zabránit zvýšená hladina natriumuretického sí-

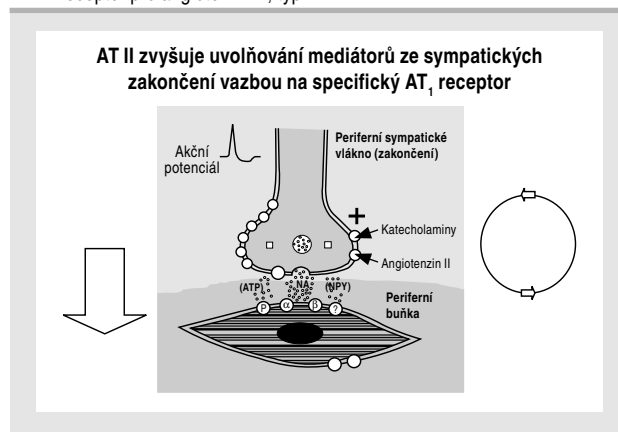
#### Literatura

- Souček, M., Kára, T. (2000): Význam sympatického nervového systému u hypertonií. *Interní medicína pro praxi*, 2: 15–17.
- Jenšovský, J. (1999): Kardiovaskulární důsledky neurohumorální odpovědi na stres. *Kardiologická revue*, 2: 63–66.
- Hunt, S. C., Williams, R. R. (1999): Genetics and family history of hypertension. In: *Hypertension Primer*. Williams and Wilkins, Baltimore, 218–221.
- Kára, T., Souček, M. (1999): Sympatikus a nadprodukce angiotenzinu II: existuje souvislost? *Kardiologická revue*, 2: 67–69.
- Julius, S. (1988): Interaction between renin and the autonomic nervous system in hypertension. *Am. Heart J.*, 116, 611–616.
- Palatini, P., Julius, S. (1997): Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens.*, 15: 1–15.
- Zuanetti, G., Mantini, L., Hernández-Bernal, F. (1998): Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insight from the GISSI-2 study. *Eur Heart J (Suppl F)*: 19–26.
- Smith, S. D., Julius, S., Jamerson, K. et al. (1994): Hematocrit levels and physiologic factors in relationship to cardiovascular risk in Tecumseh, Michigan. *Hypertension*, 12: 455–462.
- Julius, S., Pascual, A., Reilly, K. et al. (1971): Abnormalities of plasma volume in borderline hypertension. *Arch. Intern Med.*, 127: 116–119.

**Schéma 3.** Interakce mezi sympatickým nervovým systémem a systémem renin-angiotenzin-aldosteron



**Schéma 4.** ATP – adenosintrifosfát, NA – noradrenalin, NPY – neuropeptid Y, AT1 – receptor pro angiotenzin II, typ 1



ňového peptidu, který se uvolňuje v důsledku zvýšené roztažnosti síni (důsledek zvětšeného extravaskulárního volumu). I tento ochranný mechanismus však většinou působí pouze přechodnou dobu. Účinná regulace krevního tlaku je v tuto chvíli možná již pouze ledvinami pomocí tzv. tlakové natriurézy. Jakmile se však vyčerpají kompenzační mechanismy tlakové natriurézy, je vznik hypertenze neodvratný. S ohledem na tyto skutečnosti nepřekvapuje, že pacienti se zvýšenou plazmatickou reninovou aktivitou mají rovněž zvýšené hodnoty noradrenalinu (16).

- Kjeldsen, S. E., Gjesdal, K., Eide, I., et al. (1983): Increased beta-thromboglobulin in essential hypertension: interactions between arterial plasma adrenaline, platelet function and blood lipids. *Acta Med Scand.*, 213: 369–373.
- Dzau, V. K. (1989): Short- and long-term determinants of cardiovascular function and therapy: contributions of circulating and tissue renin-angiotensin systems. *J Cardiovasc Pharmacol.*, 14 (Suppl 4): S1–S5.
- Simpson, P. (1983): Norepinephrine-stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an alpha-1 adrenergic response. *J. Clin Invest.*, 72: 732–738.
- Levy, D., Garrison, R. J., Savage, D. D. et al. (1990): Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart Study. *N Engl J Med.*, 322: 1561–1566.
- Rosolová, H. (1998): Úloha sympatické nervové aktivity u esenciální arteriální hypertenze. *Cor et Vasa*, 40: 273–275.
- Julius, S., Gudbrandsson, T., Jamerson, K. et al. (1991): The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J. Hypertens.*, 9: 983–986.
- Jamerson, K., Julius, S., Gudbrandsson, T. et al. (1993): Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm. *Hypertension*, 21: 618–623.