

CURS 5

FIZIOPATOLOGIA HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Planul CURSULUI:

1. Definiția și determinanții TA - Scurt rapel fiziologic
2. Mecanismele REGLĂRII TA și CONTRIBUȚIA lor la HTA
3. HTA PRIMARĂ și SECUNDARĂ

1. TENSIUNEA ARTERIALĂ – SCURT RAPEL FIZIOLOGIC

I. Definiții

Tensiunea arterială (TA) sau *presiunea arterială* (PA) este **forța pe care o exercită curgerea pulsatilă a sângelui asupra pereților arteriali** și care este responsabilă de *perfuzia normală a țesuturilor*.

■ Tensiunea arterială **SISTOLICĂ** (TAS):

- reprezintă valoarea maximă a TA atinsă în cursul *sistolei ventriculare*
- depinde de **volumul sistolic** (*direct proporțional*) și de **elasticitatea aortei** (*invers proporțional*)
- crește progresiv pe măsura *învieții* datorită scăderii elasticității arteriale - de aceea **HTA sistolică izolată** este frecvent întâlnită la **subiecții vârstnici**

■ Tensiunea arterială **DIASTOLICĂ** (TAD):

- reprezintă valoarea minimă a TA corespunzătoare *diastolei ventriculare*
- depinde de **rezistența vasculară periferică** (*direct proporțional*)

II. Determinanții MAJORI

Determinanții majori ai tensiunii arteriale sunt: *debitul cardiac* (DC) și *rezistența vasculară periferică* (RVP), conform relației:

$$TA = DC \times RVP$$

A. Debitul CARDIAC

- **Definiție** – volumul de sânge expulzat de un ventricul în decurs de *un minut*
- **Factori determinanți** – DC variază *direct proporțional* cu **produsul** dintre **volumul sistolic** (VS) și **frecvența cardiacă** (FC):
 - *volumul sistolic* – variază direct proporțional cu *inotropismul* (contractilitatea cardiacă) și *presarcina* (întoarcerea venoasă) și invers proporțional cu *postsarcina* (rezistența vasculară periferică)
 - *frecvența cardiacă* – depinde de *inervația vegetativă cardiacă* (stimularea simpatică crește FC iar cea parasimpatică/vagală scade FC) și de *nivelul secreției de catecolamine*

B. Rezistența VASCULARĂ PERIFERICĂ

- **Definiție** – forța care se opune *curgerii sângelui în sistemul vascular*
- **Factori determinanți** – RVP variază *direct proporțional* cu **vâscozitatea sângelui** (η) și **lungimea vasului** (L) și *invers proporțional* cu **raza vasului la puterea a 4-a** (r^4)

Sectorul vascular cu cea mai mare rezistență la curgere este cel **arteriolar**. Ca urmare, RVP depinde de **tonusul musculaturii netede arteriolare**, iar acesta poate fi controlat prin:

- a) Mecanismul de autoreglare
- b) Mecanisme nervoase
- c) Mecanisme hormonale (umorale)

a) Mecanismul de **AUTOREGLARE** a **TONUSULUI VASCULAR**

- **Rol** – adaptează perfuzia tisulară la *necesitățile metabolice locale* în condițiile unor *variații ale PA medii* între **60 și 180 mmHg**
- **Mecanisme:**
 - **metabolic** – *scăderea* perfuziei tisulare (hipoxia tisulară) determină **eliberarea metabolitelor vasodilatatori locali** (ex., lactat, adenozină, K^+) care scad rezistența locală și readuc perfuzia tisulară în limite normale

- ② **endotelial** – scăderea perfuziei tisulare (hipoxia tisulară) determină **eliberarea mediatorilor vasodilatatori locali** (oxid nitric/NO și prostaciclina/PGI₂) care scad rezistența locală și readuc perfuzia tisulară în limite normale
- ③ **miogen** – creșterea perfuziei tisulare determină prin **mecanism direct** (activarea canalelor de Ca²⁺ operate mecanic) **contractia musculaturii netede vasculare** care crește rezistența locală și readuce perfuzia tisulară în limite normale.

b) Mecanismele **NERVOASE** ale reglării **TONUSULUI VASCULAR**

- **Rol** – controlează tonusul vascular prin **2 componente**:
 - **simpatică** – efect vasoconstrictor prin stimularea receptorilor α_1 -adrenergici
 - **parasimpatică** – efect vasodilatator prin stimularea eliberării de NO endotelial

c) Mecanismele **HORMONALE** (umorale) ale reglării **TONUSULUI VASCULAR**

- **Rol** – controlează tonusul vascular prin eliberarea a **2 tipuri de factori**:
 - **vasoconstrictori** – *sistemici* (ex., angiotensina II, catecolaminele) și *locali* (ex., ET-1, TxA₂, PG din grupul F, serotonina)
 - **vasodilatatori** – *sistemici* (ex., peptidele natriuretice) și *locali* (ex., NO, PGI₂, PG din grupul E, kininele)

Observație! Disfuncția endotelială, definită drept eliberarea predominantă a *factorilor vasoconstrictori*, contribuie la agravarea HTA și la lezarea organelor „țintă” (HTA complicată).

2. Mecanismele **REGLĂRII TENSIUNII ARTERIALE** și **CONTRIBUȚIA** lor la HTA

- Reglarea TA se realizează prin **3 tipuri de mecanisme**: *nervoase, hormonale (umorale) și renale*:
 - reglarea pe **termen scurt și mediu** a TA (minute, ore, zile) are la bază **mecanismele nervoase și hormonale (umorale)**
 - reglarea pe **termen lung** a TA (săptămâni, luni) are la bază **mecanismele renale**

A. Mecanismele **NERVOASE** ale reglării TA

- Mecanismele nervoase ale reglării TA au la bază activitatea **baroreceptorilor** și **chemoreceptorilor** de la nivelul *zonelor reflexogene sino-carotidiene și aortice* și presupun declanșarea unor **reflexe depresoare** sau **presoare**.

a) Reflexele **BARORECEPTOARE** sino-carotidiene și aortice

- **Caracteristică** – sunt reflexe *depresoare* declanșate de *creșterea TA*
- **Mecanismul DEPRESOR**:
 - *creșterea frecvenței de descărcare a baroreceptorilor arteriali* **inhibă** aria vasomotorie presoare (simpatică) și **stimulează** aria vasomotorie depresoare (parasimpatică) de la nivelul bulbului
 - *reducerea tonusului simpato-adrenergic* determină **scăderea DC** (prin scăderea FC și a contractilității) și **scăderea RVP** (prin vasodilatație)
- **Rol**: intervin în **reglarea rapidă și de scurtă durată** a TA
- **Contribuția la HTA**:
 - sunt **ineficiente în prevenirea instalării HTA cronice** datorită fenomenului de „resetare” a baroreceptorilor la valorile ridicate ale TA (fenomenul debutează după 24-48 de ore de la instalarea creșterilor presionale)

b) Reflexele **CHEMORECEPTOARE** sino-carotidiene și aortice

- **Caracteristică** – sunt reflexe *presoare* declanșate de *hipoxemie* ($\downarrow$ PaO₂), *hipercapnie* ($\uparrow$ PaCO₂) și *acidoză* ($\downarrow$ pH-ului)
- **Mecanismul PRESOR**:
 - *creșterea frecvenței de descărcare a chemoreceptorilor arteriali* **stimulează** aria vasomotorie presoare (simpatică) și **inhibă** aria vasomotorie depresoare (parasimpatică) de la nivelul bulbului
 - *creșterea tonusului simpato-adrenergic* determină **creșterea DC** (prin creșterea FC și a inotropismului) și **creșterea RVP** (prin vasoconstricție)
- **Rol**: intervin în principal în **reglarea ventilației pulmonare**
- **Contribuția la HTA**:
 - pot **agrava o HTA preexistentă** cum ar fi: *HTA sistemică* la pacienții cu apnee obstructivă în somn și *hipertensiunea pulmonară (HTP)* la pacienții cu BPOC

B. Mecanismele HORMONALE (UMORALE) ale reglării TA

- Mecanismele hormonale (umorale) ale reglării TA cuprind:
 - a) **Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)** cu efecte sistemice și locale
 - b) **Peptidele natriuretice** – sunt responsabile de contracararea efectelor sistemului RAA
 - c) **Catecolaminele** eliberate de la nivelul medulo-suprarenalei (MSR) – potențează efectul presor al sistemului nervos simpatic
 - d) **Hormonul antidiuretic (ADH)** – potențează mecanismul presor al sistemului RAA, prin retenție hidrică și efect vasoconstrictor limitat la nivelul circulației splanhnice
- a) **Sistemul RENINĂ-ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON (RAA)**
 - **Clasificare** – se descriu **2 sisteme RAA** care intervin în reglarea TA:
 - ① **Sistemul RAA clasic: contribuția la HTA**
 - este **principalul sistem** responsabil de creșterea TA prin **vasoconstricție** și **retenție hidro-salină**
 - ② **Sistemele RAA locale: independente de sistemul RAA clasic**
 - sunt descrise la nivel: *vascular, miocardic, cerebral, renal, suprarenal și în țesutul adipos*
 - sunt responsabile de producerea *angiotensinei II tisulare* - considerată **maladaptativă** deoarece contribuie la **remodelarea cardiovasculară** și respectiv, la **progresiunea HTA**
 - **Etapele ACTIVĂRII SISTEMULUI RAA:**
 - I. Formarea angiotensinei I (AI)**
 - sub acțiunea *reninei* eliberată de la nivelul aparatului juxtaglomerular renal (dar și local), angiotensinogenul (α_2 -globulină de origine hepatică) este transformat în **angiotensină I inactivă**
 - II. Formarea angiotensinei II (AII)**
 - sub acțiunea *enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)*, cu acțiune maximă la nivelul *endoteliului capilarelor pulmonare*, angiotensina I este transformată în **angiotensină II**, responsabilă de efectele **NEFAVORABILE** ale activării SRAA: **vasoconstrictor, anti-natriuretic, pro-fibrotic și pro-inflamator**
 - III. Formarea angiotensinei III (AIII) și a angiotensinei (1-7)**
 - angiotensina II este metabolizată sub acțiunea a 2 enzime:
 - ✓ **aminopeptidaza A (APA)** cu formarea **angiotensinei III (AIII)**
 - ✓ **enzima de conversie a angiotensinei-2 (ECA-2)** cu formarea **angiotensinei (1-7)**
 - AIII și heptapeptidul Ang (1-7), sunt responsabile de efectele FAVORABILE ale sistemului RAA („brațul protector” al sistemului RAA): **vasodilatator, natriuretic, anti-fibrotic și anti-inflamator**
 - **Stimularea eliberării de RENINĂ** – este reglată prin **3 mecanisme**:
 - **baroreceptor** – declanșat de *scăderea presiunii de perfuzie renală*
 - **chemoreceptor** – declanșat de *scăderea concentrației de Na^+ la nivelul maculei densa*
 - **nervos** – declanșat de *creșterea stimulării simpatic locale și creșterea concentrației catecolaminelor în sânge* (acționează la nivelul receptorilor β_1 -adrenergici exprimați de aparatul juxtaglomerular renal)
 - **Receptorii ANGIOTENSINEI II** – există **2 tipuri de receptori** exprimați în principal la nivel *vascular, renal și cardiac (dar și al corticosuprarenalei-CSR, sistemului nervos simpatic periferic și în creier)*:
 - **receptorii AT_1** – mediază efectele nefavorabile ale **AII**
 - **receptorii AT_2** – mediază efectele favorabile ale **AII** via **AIII**
 - **Efectele SISTEMICE ale ANGIOTENSINEI II** – creșterea TA pe termen **scurt** prin:
 - **arterioloconstricție sistemică** – mediată de **2 mecanisme**:
 - ✓ *direct* – prin creșterea RVP
 - ✓ *indirect* – prin stimularea eliberării de noradrenalină la nivelul terminațiilor nervoase simpatic periferice
 - **stimularea secreției de ALDO din corticosuprarenală (CSR)**
 - **retenție hidrosalină (de sare și apă)** – prin **2 mecanisme**:
 - ✓ *direct* – prin creșterea reabsorbției de Na^+ la nivelul *tubului contort proximal*

✓ *indirect* – prin creșterea eliberării de ALDO de la nivelul CSR și respectiv, *creșterea reabsorbției de Na⁺* la nivelul nefronului *distal*

- **creșterea eliberării de ADH**
- **stimularea senzației de sete**

▪ **Efectele LOCALE ale ANGIOTENSINEI II** – creșterea TA pe termen **lung** prin:

- **efect proliferativ și profibrotic** – All exercită efect *mitogen* și *trofic* la nivelul *vaselor* și *inimii*, fiind responsabilă de *remodelarea cardio-vasculară* caracterizată prin:
 - ✓ proliferarea celulelor musculare netede vasculare
 - ✓ proliferarea fibroblaștilor cu sinteză de collagen
 - ✓ hipertrofia cardiomiocitelor
- **efect proinflamator** – agravarea disfuncției endoteliale prin creșterea *expresiei moleculelor de adeziune* la nivelul celulelor endoteliale
- **lezarea organelor țintă**

Observație!

Actual, terapia medicamentoasă a HTA constă în blocarea efectelor nefavorabile ale All prin utilizarea inhibitorilor ECA și a blocanților receptorilor AT-1 ai angiotensinei; utilizarea blocanților receptorilor AT₁ favorizează *metabolizarea All pe calea „brațului protector” al sistemului RAA*, ceea ce previne instalarea *afecărilor de organ țintă mediată de hipertensiune (AOTMH)*.

b) Peptidele NATRIURETICE

- **Definiție** – principalii factori hormonal (umoral) responsabili de **contracarea efectelor sistemului RAA**
- **Clasificare:**

- **peptidul natriuretic ATRIAL** („Atrial Natriuretic Peptide”, ANP) – este secretat la nivelul *atriului drept*, în condițiile creșterii presiunii de umplere atrială și determină scăderea TA prin *creșterea natriurezei și diurezei, vasodilatație și inhibiția eliberării de ADH*
- **peptidul natriuretic derivat din CREIER** („Brain Natriuretic Peptide”, BNP) – este eliberat de la nivelul *cardiomiocitelor ventriculare*, în condiții de insuficiență cardiacă, determină scăderea TA prin *creșterea natriurezei și diurezei*, fiind considerat un *marker diagnostic și terapeutic al insuficienței cardiace*
- **peptidul natriuretic de tip C** – este eliberat de la nivelul *endoteliului vascular* și determină scăderea TA prin *vasodilatație*

C. Mecanismele RENALE ale reglării TA

Rinichiul intervine în reglarea pe termen lung a TA prin *controlul volumului sectorului hidric extracelular*, aspect ce poate fi redat sub forma a relației presiune arterială medie-natriureză numită **curba presiune-natriureză** (Fig.1).

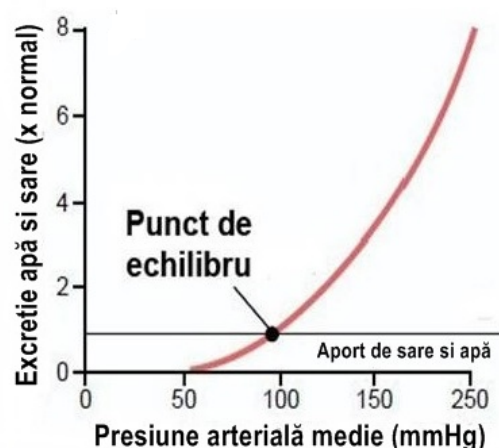


Figura 1. Rolul rinichiului în REGLAREA TA – Curba presiune-natriureză.

- **Principiu** – dacă aportul de sare și apă rămân constante, *excreția renală de Na⁺ și H₂O* (Fig.1) sunt strict dependente de presiunea arterială medie după urmează:

- la o presiune arterială medie de ~ 100 mmHg – aportul de sare și de apă și excreția renală de Na⁺ și apă se intersectează într-un punct de echilibru (la această presiune excreția renală de Na⁺ și H₂O echilibrează aportul de sare și apă), iar debitul urinar este normal
- la o presiune arterială medie > 100 mmHg – excreția renală de Na⁺ și apă cresc de câteva ori pentru a readuce presiunea arterială medie la valoarea normală a punctului de echilibru (de ~ 100 mmHg)

3. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ (HTA)

I. Definiție și epidemiologie

- **Definiție** – creșterea persistentă a valorilor TAS ≥ 140 mmHg și/sau a valorilor TAD ≥ 90 mmHg (valori care reprezintă și țintele terapiei antihipertensive)
- **Epidemiologie:**
 - HTA este considerată cea mai frecventă afecțiune de pe glob – există în lume peste 1 miliard de pacienți hipertensivi (> 75% din populația vârstnică), dintre care mulți sunt asimptomatici pentru o lungă perioadă de timp
 - prevalența HTA crește cu odată cu vârsta și este mai frecventă la populația de culoare
 - sub vârsta de 50 ani, prevalența este mai ridicată la sexul masculin, dar după vârsta de apariție a menopauzei la femei, raportul se inversează
 - are o dublă calitate: de boală și în același timp de factor de risc major pentru boala coronariană, accidentul vascular cerebral, insuficiența cardiacă, boala arterială periferică și boala cronică de rinichi (screening-ul valorilor tensionale reprezintă o prioritate în prevenția cardiovasculară)

II. Clasificare

a. Clasificarea ETIOPATOGENICĂ:

- HTA primară (95% din cazuri) cu etiologie necunoscută
- HTA secundară (5% din cazuri) cu etiologie cunoscută

b. Clasificarea pe CATEGORII în funcție de VALORILE TENSIONALE – Tabel 1

Tabel 1. Clasificarea pe categorii a VALORILOR TENSIUNII ARTERIALE (Ghidul pentru Managementul Hipertensiunii Arteriale, 2018 (European Heart Journal 2018;39:3021-3104).

Categorie	TAS (mmHg)		TAD (mmHg)
TA optimă	< 120	și	< 80
TA normală	120-129	și/sau	80-84
TA normal înaltă	130-139	și/sau	85-89
HTA grad 1 (ușoară)	140-159	și/sau	90-99
HTA grad 2 (moderată)	160-179	și/sau	100-109
HTA grad 3 (severă)	≥ 180	și/sau	≥ 110
HTA sistolică izolată	≥ 140	și	< 90

III. Mecanisme patogenice MAJORE

A. Hipertensiunea de VOLUM

- **Caracteristică** – apare în principal la persoane tinere și este denumită faza inițială, labilă a HTA
- **Mecanism PATOGENIC** – creșterea DC cu RVP normală
- **Cauze:** creșterea întoarcerii venoase prin:

- creșterea tonusului venos prin stimulare simpato-adrenergică (receptorii α_1 -adrenergici vasculari) și activarea excesivă a sistemului RAA
- creșterea volemiei prin aport excesiv de Na^+ și apă și/sau retenție renală de Na^+ și apă cu alterarea relației presiune-natriureză

B. Hipertensiunea de **REZISTENȚĂ**

- **Caracteristică** – apare în principal la *persoane vârstnice* și este responsabilă de *faza stabilă a HTA* precum și de *lezarea progresivă a organelor țintă* (HTA complicată)
- **Mecanism PATOGENIC** – creșterea RVP cu DC normal sau scăzut
- **Cauze:**
 - **vasoconstricție funcțională** (creșterea *reversibilă* a RVP) determinată de:
 - ✓ stimulare excesivă simpato-adrenergică
 - ✓ activarea excesivă a sistemului RAA
 - ✓ prezența unor defecte genetice ale transportorilor de Na^+ și Ca^{2+} de la nivelul membranelor celulare
 - **hipertrofie vasculară structurală** (creșterea *ireversibilă* a RVP) determinată de:
 - ✓ modificările proliferative ale peretelui vascular
 - ✓ insulino-rezistență cu hiperinsulinism compensator

Observații!

HTA de rezistență determină **agravarea** unei HTA de volum prin perpetuarea maladaptativă a unui mecanism fiziologic: creșterea perfuziei țesuturilor, ca urmare a creșterii DC, va determina creșterea RVP prin *mecanismul miogenic* pentru a proteja capilarele de hiperperfuzia tisulară.

IV. Formele ETIOPATOGENICE de HTA

A. Hipertensiunea arterială PRIMARĂ (esențială, idiopatică)

1. Etiologie – plurifactorială, implică *factori genetici* (nemodificabili) și *factori de risc* legați de *stilul de viață* (modificabili)

a) Factorii GENETICI (nemodificabili)

- Contribuția factorilor genetici în patogeneza HTA se manifestă prin următoarele:
 - **dependența de vârstă și sex** – prevalența crescută a HTA la sexul M < 55 de ani și la F > 55 ani
 - **predispoziție ereditară** – prevalența crescută la subiecții cu istoric familial de HTA și la gemenii monoziagoți
 - **caracterul poligenic** – există câteva sute de gene asociate cu niveluri crescute ale TA, care în mod individual contribuie doar în proporții reduse (cu cca. 0,5-1 mmHg) în combinație, ele pot determina 60% din nivelul TA al unei persoane.

b) Factorii de RISC legați de STILUL DE VIAȚĂ (modificabili)

- Au rol mai ales în întreținerea și progresia HTA și sunt reprezentați de:
 - insulino-rezistența și hiperinsulinismul
 - obezitatea și sindromul metabolic
 - diabetul zaharat tip 2
 - hipercolesterolemia
 - consumul crescut de sare
 - stress-ul psihic cronic
 - sedentarismul
 - sindromul de apnee în somn obstructivă (SASO)
 - consumul de alcool în doze mari

2. Patogeneză

- La baza dezvoltării HTA primare stă alterarea celor **3 mecanisme de reglare a TA**:

a) Alterarea MECANISMELOR NERVOASE

- **Caracteristică** – *creșterea stimulării simpato-adrenergice* este responsabilă de hiperactivitatea nervoasă simpatică periferică, cu eliberarea de catecolamine la nivelul terminațiilor nervoase adrenergice și a MSR
- **Cauze:**
 - factori genetici/predispoziția ereditară
 - stress-ul psihic
 - sindromul de apnee în somn obstructivă: activarea chemoreceptorilor arteriali prin episoade repetate de hipoxemie/hipercapnie determină HTA prin creșterea tonusului simpatic
- **Efecte:**
 - **cardiace** – creșterea DC prin efect inotrop și cronotrop pozitiv (stimularea receptorilor β_1 -adrenergici cardiaci)
 - **vasculare** – arterioloconstricție, creșterea tonusului venos și a presarcinii (stimularea receptorilor α_1 -adrenergici vasculari)
 - **renale** – activarea eliberării de renină (stimularea receptorilor β_1 – adrenergici de la nivelul aparatului juxtaglomerular renal)
- **Forme clinice de HTA asociate cu stimularea excesivă simpato-adrenergică:**
 - HTA la *adultul tânăr*
 - HTA din *stadiile incipiente ale diabetului zaharat*
 - HTA la *pacienții obezi cu apnee în somn obstructivă*
 - HTA la *pacienții cu boală renală cronică*
 - HTA la *pacienții cu insuficiență cardiacă*

b) Alterarea MECANISMELOR HORMONALE (UMORALE)

- **Caracteristici:**
 - sunt reprezentate de *activarea excesivă a sistemului RAA* și tulburările hemodinamice asociate cu *obezitatea abdominală/sindromul metabolic și insulino-rezistența/ hiperinsulinismul compensator*
 - sunt responsabile de *dezvoltarea, stabilizarea* (HTA cronică) și *progresiunea HTA* (HTA complicată)
- **Mecanisme PATOGENICE:**
 - ① **Activarea EXCESIVĂ a sistemului RAA** – vezi rolurile angiotensinei II
 - ② **Obezitatea abdominală și sindromul metabolic** – contribuie la dezvoltarea HTA prin următoarele **3 mecanisme**:
 - *hipersecreția de către adipocite a leptinei* – determină modificări hemodinamice prin creșterea stimulării simpatică la nivel central și prin activarea sistemului RAA
 - *eliberarea de către adipocite a angiotensinogenului* – determină creșterea substratului sistem. RAA
 - *sinteza de către adipocite a unui precursor al fibrinogenului* – determină creșterea vâscozității sângelui
 - ③ **Insulino-rezistența/hiperinsulinismul** – este definită prin scăderea răspunsului țesuturilor periferice la insulină ± hiperinsulinism compensator și contribuie la progresiunea HTA primare prin agravarea disfuncției endoteliale și a aterosclerozei ca urmare a **efectelor sale**:
 - stimularea proliferării musculaturii netede vasculare
 - potențarea efectelor de remodelare vasculară ale AII
 - creșterea suplimentară a activării simpatică
 - scăderea producției endoteliale de NO
 - proinflamator și protrombotic

- **Obezitatea abdominală** — este definită prin creșterea circumferinței abdominale (cu țesut adipos preponderent la nivel abdominal și visceral) ≥ 94 cm la bărbați și ≥ 80 cm la femei în Europa (≥ 102 cm și respectiv, ≥ 88 cm în USA).
- **Sindromul metabolic** — este definit prin prezența **obezității abdominale** (criteriu obligatoriu) plus **minimum 2 dintre următoarele criterii**:
 - creșterea TG ≥ 150 mg% sau tratament pentru hipertrigliceridemie
 - scăderea HDL-colesterolului < 40 mg% la sexul M și < 50 mg% la sexul F
 - creșterea TAS ≥ 130 mmHg și/sau TAD ≥ 85 mmHg sau HTA diagnosticată
 - glicemia $\dot{a}$ jeun ≥ 110 mg% sau scăderea toleranței la glucoză sau diabet diagnosticat

c) Alterarea MECANISMELOR RENALE

- **Caracteristică** — în HTA esențială există o *incapacitate genetică și/sau dobândită* a rinichiului de a elimina excesul de Na^+ și apă, manifestată prin *alterarea relației presiune-natriureză*. Curba presiune-natriureză este deplasată *la dreapta* (Fig.2) astfel încât aceeași cantitate de sare este eliminată la valori mai mari ale TA și într-un timp mai îndelungat.

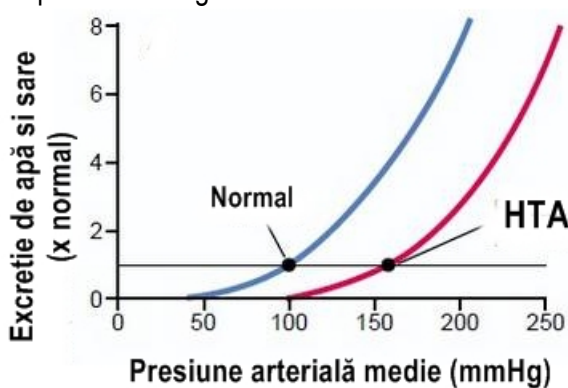


Figura 2. Rolul rinichiului în PATOGENEZA HTA. Deplasarea la dreapta a curbei *presiune-natriureză*.

- **Retenția de sare** în organism determină:
 - **la nivel extracelular** — creșterea volemiei, a presarcinii și a DC
 - **la nivel intracelular** — acumularea Na^+ la nivelul pereților vasculari cu următoarele consecințe:
 - ✓ *la nivelul intimei vasculare* — agravarea disfuncției endoteliale
 - ✓ *la nivelul mediei vasculare* — creșterea tonusului musculaturii netede vasculare și a reactivității față de acțiunea catecolaminelor și a AI
 - ✓ *la nivelul zonelor baroreceptoare* — rigidizarea pereților arteriali și scăderea sensibilității baroreceptorilor

B. Hipertensiunea arterială SECUNDARĂ

- **Definiție** — HTA cu o *cauză identificabilă* și posibil *tratabilă*
- **Etiologie**:
 - a) HTA secundară de cauză **RENALĂ**
 - b) HTA secundară de cauză **ENDOCRINĂ**
 - c) HTA secundară **SASO**
 - d) HTA de cauză **MECANICĂ** (coarctarea de aortă)

a) Hipertensiunea SECUNDARĂ RENALĂ

1. Hipertensiunea RENOPARENCHIMATOASĂ (renoprivă)

- **Definiție** – HTA determinată de **reducerea parenchimului renal** și scăderea **filtrării glomerulare**. Este cea mai frecventă cauză de HTA secundară la adult, fiind asociată bolii cronice de rinichi (BCR) indiferent de etiologia sa.
- **Etiologie:** BCR este stadiul final al tuturor afecțiunilor renale cronice:
 - nefropatia diabetică
 - glomerulonefritele acute și cronice
 - pielonefritele cronice
 - rinichiul polichistic
 - uropatia obstructivă
- **Patogeneză:**
 - **mecanism principal** – alterarea funcției renale de excreție a Na^+ și apei (deplasarea la dreapta a curbei presiune - natriureză), retenție hidro-salină, creșterea volemiei și a DC (HTA de volum)
 - **mecanisme secundare** – responsabile de creșterea RVP (HTA de rezistență), cu stabilizarea și agravarea HTA:
 - ✓ activarea crescută a sistemului RAA (nivele plasmatice crescute de renină și ALDO) determinată de nefroangioscleroză și scăderea progresivă a filtrării glomerulare (creatinină serică crescută)
 - ✓ activarea crescută a sistemului nervos simpatic
 - ✓ scăderea NO (vasodilatator) și creșterea endotelinei (vasoconstrictoare)

2. Hipertensiunea RENOVASCULARĂ

- **Definiție** – HTA determinată de stenoza **uni- (rar bilaterală)** a arterei renale
- **Etiologie:**
 - boala aterosclerotică (în $\frac{2}{3}$ din cazuri) – predominant la *vârstnici*
 - displazia fibromusculară a mediei (în $\frac{1}{3}$ din cazuri) – predominant la *femei tinere*
- **Patogeneză** – activarea sistemului RAA (renină și ALDO plasmatic crescute) secundar scăderii perfuziei renale
- **Manifestări CLINICE** – suflu abdominal (epigastic) sistolo-diastolic cu iradiere laterală

De reținut!

Alte cauze frecvente ale **hipersecreției secundare de ALDO** sunt:

- scăderea perfuziei renale la pacienții cu nefropatii cronice
- producția crescută de All la femeile cu consum crescut de anticoncepționale estrogenice
- deficitul de degradare a All la pacienții cu hepatopatii cronice

b) Hipertensiunea SECUNDARĂ ENDOCRINĂ

1. Hipertensiunea din FEOCROMOCITOM

- **Definiție** – HTA determinată de **excesul de CATECOLAMINE**
- **Etiologie** – *tumora* a țesutului cromafin (conține terminații nervoase simpatice evidențiabile prin colorația cu crom) din MSR (85%) sau din *ganglionii simpatici abdominali* – paraganglioame (15%)
- **Patogeneză** – descărcarea excesivă de catecolamine pe fond de stimulare simpatică
- **Manifestări CLINICE:**
 - crize *paroxistice* de HTA asociate cu:
 - ✓ triada – cefalee, palpitații, transpirații profuze (peste 50% din cazuri)
 - ✓ HTA stabilă
 - eliminare *urinară crescută* de catecolamine și de metaboliți ai acestora (normetanefrină, metanefrină, acidul vanil-mandelic)
 - metanefrinele plasmatice bazale sunt crescute

2. Hipertensiunea din HIPERALDOSTERONISMUL PRIMAR

- **Definiție** – HTA determinată de **excesul de ALDO**
- **Etiologie** – *tumoră a CSR* (adenom unilateral, sindromul Conn) sau *hiperplazie glandulară bilaterală*
- **Patogeneză** – hipersecreție **primară** de *mineralocorticoizi* (ALDO plasmatic crescut, renină plasmatică scăzută) care determină HTA prin retenție hidro-salină
- **Manifestări PARACLINICE:**
 - hipopotasemie < 3,5 mmol/l (în absența tratamentului diuretic, vărsăturilor, diareei)

3. Hipertensiunea din SINDROMUL CUSHING

- **Definiție** – HTA determinată de **excesul de CORTIZOL**
- **Etiologie** – *hiperplazie difuză de CSR* (determinată de hipersecreția de ACTH de către un adenom hipofizar sau o tumoră periferică) sau *adenomul de CSR*
- **Patogeneză** – hipersecreția **primară** de **cortizol** determină HTA prin:
 - ✓ retenție hidro-salină
 - ✓ stimularea sintezei componentelor sistemului RAA
 - ✓ creșterea activității simpatice
 - ✓ potențarea răspunsului vasoconstrictor al musculaturii netede vasculare
- **Manifestări CLINICE:**
 - hipertensiune (> 80% cazuri) asociată cu un aspect “*cushingoid*” (facies „de lună plină”, obezitate centrală, atrofia musculaturii extremităților, hirsutism, etc.)
 - cortizolul liber în urina/24 ore *crescut*

4. Hipertensiunea din BOLILE TIROIDIENE

4.1. HIPOTIROIDISMUL

- **Definiție** – HTA determinată de **deficitul de tiroxină**
- **Patogeneză** – hiposecreția **primară** de **tiroxină** determină HTA prin:
 - ✓ scăderea ratei filtrării glomerulare cu retenție hidrică și hipervolemie
 - ✓ creșterea RVP prin vasoconstricție indusă de scăderea ratei metabolice bazale (agravată de profilul lipidic aterogen care accelerează procesele de ateroscleroză)

4.2. HIPERTIROIDISMUL

- **Definiție** – HTA determinată de **excesul de tiroxină**
- **Patogeneză** – hipersecreția **primară** de **tiroxină** determină HTA **sistolică izolată** prin:
 - ✓ creșterea inotropismului și a DC (excesul de tiroxină crește expresia receptorilor β1-adrenergici de la nivelul miocardului potențând stimularea simpato-adrenergică)
 - ✓ scăderea RVP prin vasodilatație indusă de creșterea metabolismului bazal (și a producției de căldură)

5. Hipertensiunea din HIPERPARATIROIDISM

- **Definiție** – HTA determinată de **excesul de PTH responsabil de hipercalcemie**
- **Etiologie** – **adenom paratiroidian hipersecretant**
- **Patogeneză** – hipersecreția **primară** de **PTH** și **hipercalcemia** determină HTA prin:
 - ✓ vasoconstricția musculaturii netede
 - ✓ creșterea activității simpatice
 - ✓ remodelare vasculară

6. Hipertensiunea indusă de ANTICONCEPȚIONALE ORALE

- **Cauza** – HTA determinată de consumul cronic de *anticoncepționale estrogenice*

- **Patogeneză** – **estrogenii cresc sinteza hepatică de angiotensinogen**, iar excesul de substrat determină *fomarea crescută de Ang II* și HTA prin activarea sistemului RAA

c) HTA secundară SASO

- **Definiție:** formă de HTA secundară, **rezistentă la tratament**, prezentă la 50% din pacienții cu episoade recurente de apnee/hipopnee (IAH > 5/oră) cu debut nocturn prin colapsul căilor respiratorii superioare
- **Patogeneză:** hipoxemia ($PO_2 < 60$ mmHg) din cursul episoadelor de apnee/hipopnee determină, prin activare S-A, o vasoconstricție sistemică (creșterea RVP) care va persista și pe parcursul zilei

d) Hipertensiunea SECUNDARĂ DE CAUZĂ MECANICĂ (COARCTAȚIA DE AORTĂ)

- **Cauză** – *stenoza istmului aortic* (îngustarea congenitală a lumenului aortei, cel mai frecvent în porțiunea inițială a aortei descendente)
- **Patogeneză:**
 - **creșterea TA proximal de coarctație** – determină rigidizarea pereților arteriali de la nivelul crosei aortice (hiperplazia tunicii medii, ateroscleroză accelerată) și desensibilizarea baroreceptorilor
 - **scăderea TA distal de coarctație** – determină scăderea perfuziei renale și activarea sistemului RAA
- **Manifestări CLINICE:**
 - **hipertensiune sistolică deasupra stenozei** (membre superioare, extremitate cefalică) diagnosticată în copilărie sau la adolescență, însoțită de un *suflu mezosistolic cu iradiere interscapulară*
 - **hipotensiune arterială sub nivelul stenozei** (membre inferioare, trunchi) manifestată prin *puls femural diminuat/absent sau întârziat* în raport cu pulsul radial

V. COMPLICAȚIILE HIPERTENSIUNII ARTERIALE

A. Afectarea de organ țintă mediată de hipertensiune (HTA complicată)

- HTA primară este **asimptomatică** pentru o perioadă relativ lungă de timp.
- Simptomatologia este consecința efectelor HTA pe **termen lung** de la nivelul *organelor „țintă”* : inimă, creier, rinichi, aortă, arterele membrelor inferioare, retină (Tabel 2 și Figura 3).
- **Patogeneză:** HTA cronică determină:
 - ① **Creșterea postsarcinii ventriculului stâng** – responsabilă de:
 - **suprasolicitarea de presiune** a ventriculului stâng (VS) cu *hipertrofie ventriculară stângă (HVS) concentrică maladaptativă și disfuncție diastolică*
 - **creșterea necesarului de O_2** al miocardului cu ischemie și risc de infarct miocardic
 - ② **Leziuni vasculare** – determinate de combinația dintre *creșterea cronică a presiunii exercitate asupra pereților arteriali* cu *hipertrofia musculaturii netede vasculare*, *disfuncția endotelială* și *ateroscleroza accelerată*. Leziunile vasculare participă la **inițierea și progresiunea** HTA prin:
 - **disfuncția endotelială** (scăderea NO/creșterea ET-1) – determină la hipertensivi *scăderea răspunsului vasodilatator dependent de NO*, fără a se putea preciza însă dacă acesta este cauza sau consecința HTA
 - **remodelarea vasculară** – determină creșterea *grosimii mediei arteriale* în raport cu diametrul lumenului vascular (markerul remodelării vasculare în HTA)
 - **creșterea rigidității arteriale** – explică *HTA izolată sistolică* observată la vârstnici

Tabel 2. Afectarea de organ țintă mediată de hipertensiune(AOTMH): mecanisme patogenice și consecințe.

Organul țintă	Mecanism patogenic	Consecințe
1. Miocard	Creșterea postsarcinii și a lucrului mecanic cardiac	- Hipertrofie ventriculară stângă concentrică (disfuncție diastolică) - Insuficiență cardiacă stângă (disfuncție sistolică)
2. Artere coronare	- Creșterea necesarului de O₂ - Reducerea fluxului sanguin coronarian și a ofertei de O₂ - Ateroscleroză accelerată	- Angină pectorală - Infarct miocardic - Moarte subită
3. Creier	- Reducerea fluxului sanguin cerebral - Ateroscleroză accelerată - Lezarea pereților vasculari - Demielinizare axonală	- Atacuri ischemice tranzitorii - Infarct cerebral - Lacunarism cerebral - Hemoragie cerebrală - Anevrism cerebral - Dementă vasculară
4. Rinichi	- Stimularea secreției de renină și aldosteron - Reducerea fluxului sanguin renal - Creșterea presiunii în arteriolele renale - Arteriolocleroză hialină	- Retenție hidrosalină și agravarea hipervolemiei - Scăderea filtrării glomerulare - Nefroscleroză - Boala cronică de rinichi - Insuficiență renală
5. Aortă	Lezarea peretelui vascular	Anevrism disecant
6. Arterele membrelor inferioare	- Reducerea fluxului sanguin periferic - Ateroscleroză accelerată	- Claudicație intermitentă - Gangrenă
7. Retină	Creșterea presiunii arteriolare	- Arteriopatie hipertensivă (scleroză vasculară cu îngustarea lumenului) - Retinopatie hipertensivă (exudate și hemoragii retiniene, edem papilar)

B. Hipertensiunea MALIGNĂ (HTA accelerată)

- **Definiție** – formă severă de HTA, potențial fatală, caracterizată prin **creșterea rapidă a valorilor TAD > 130 mmHg** și complicată cu **afectarea rapid progresivă a organelor „țintă”** (săptămâni/luni în loc de ani)
- **Cauze** – apare la femei ca o complicație a *sarcinii* (eclampsia gravidică) și la pacienți tineri cu boli *renale sau de collagen*
- **Mecanism PATOGENIC** – leziunea vasculară caracteristică este **necroza fibrinoidă a pereților arteriolari** (tipic, la nivelul arteriolelor glomerulare)
- **Manifestări CLINICE:**
 - *hemoragii, exudate retiniene* (± edem papilar) evidențiate la examenul fundului de ochi
 - *vasoconstricție cerebrală intensă* – expresia mecanismul miogenic de autoreglare a circulației cerebrale și de protecție a creierului împotriva valorilor presionale crescute cu cefalee occipitală (matinală)

- *encefalopatie hipertensivă* ($\pm$ edem cerebral) – expresia depășirii mecanismului miogenic de autoreglare și manifestată prin cefalee severă, vertij, vărsături, tulburări vizuale (cecitate tranzitorie), acufene, paralizii tranzitorii, convulsii, stupor, comă
- *insuficiență renală progresivă* – manifestată prin oligurie, retenție azotată progresivă, proteinurie, hematurie microscopică
- *insuficiență cardiacă congestivă* – manifestată prin dispnee agravată și edem pulmonar
- *rezistență relativă la tratamentul antihipertensiv*
- *prognostic de supraviețuire foarte sever pe termen scurt*

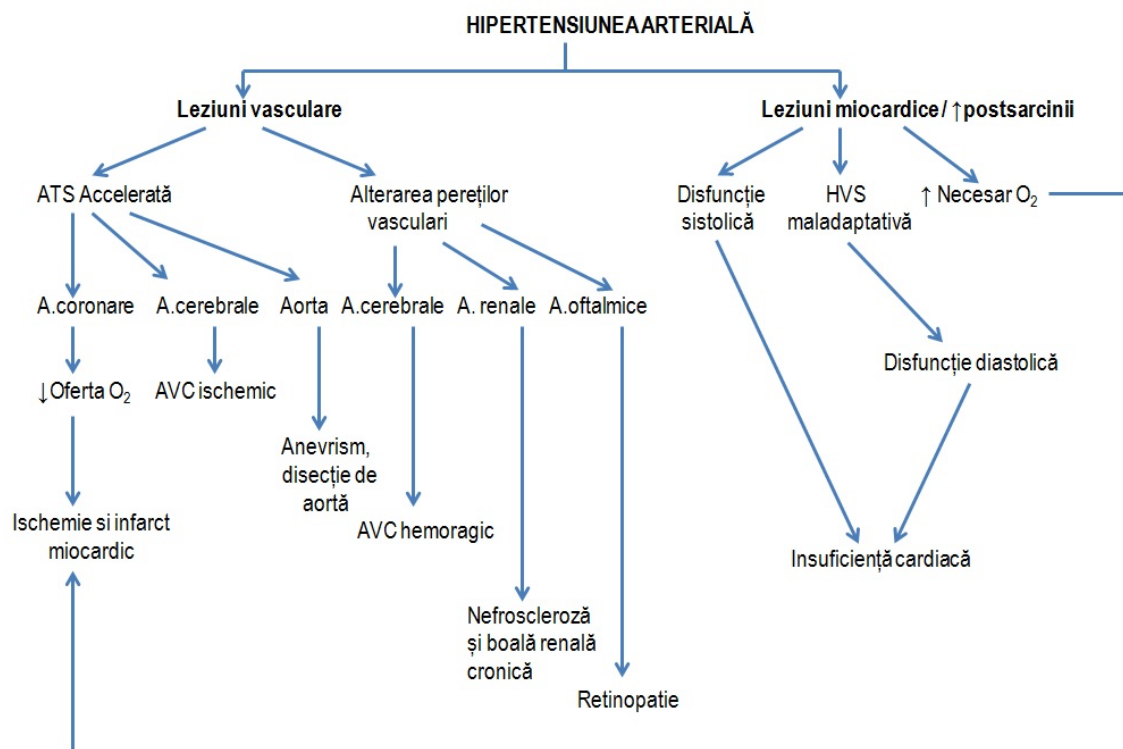


Figura 3. Complicațiile HTA – Afectarea de organ țintă mediată de hipertensiune
(Adaptat după Lilly, Pathophysiology of Heart Disease, 6th Ed, 2016)