

A STRESSZ SZEREPE A HIPERTÓNIA KIALAKULÁSÁBAN ÉS TERÁPIÁJÁBAN

DR. MASSZI GABRIELLA PHD

2024

„HARC A NŐI SZÍVEKÉRT”



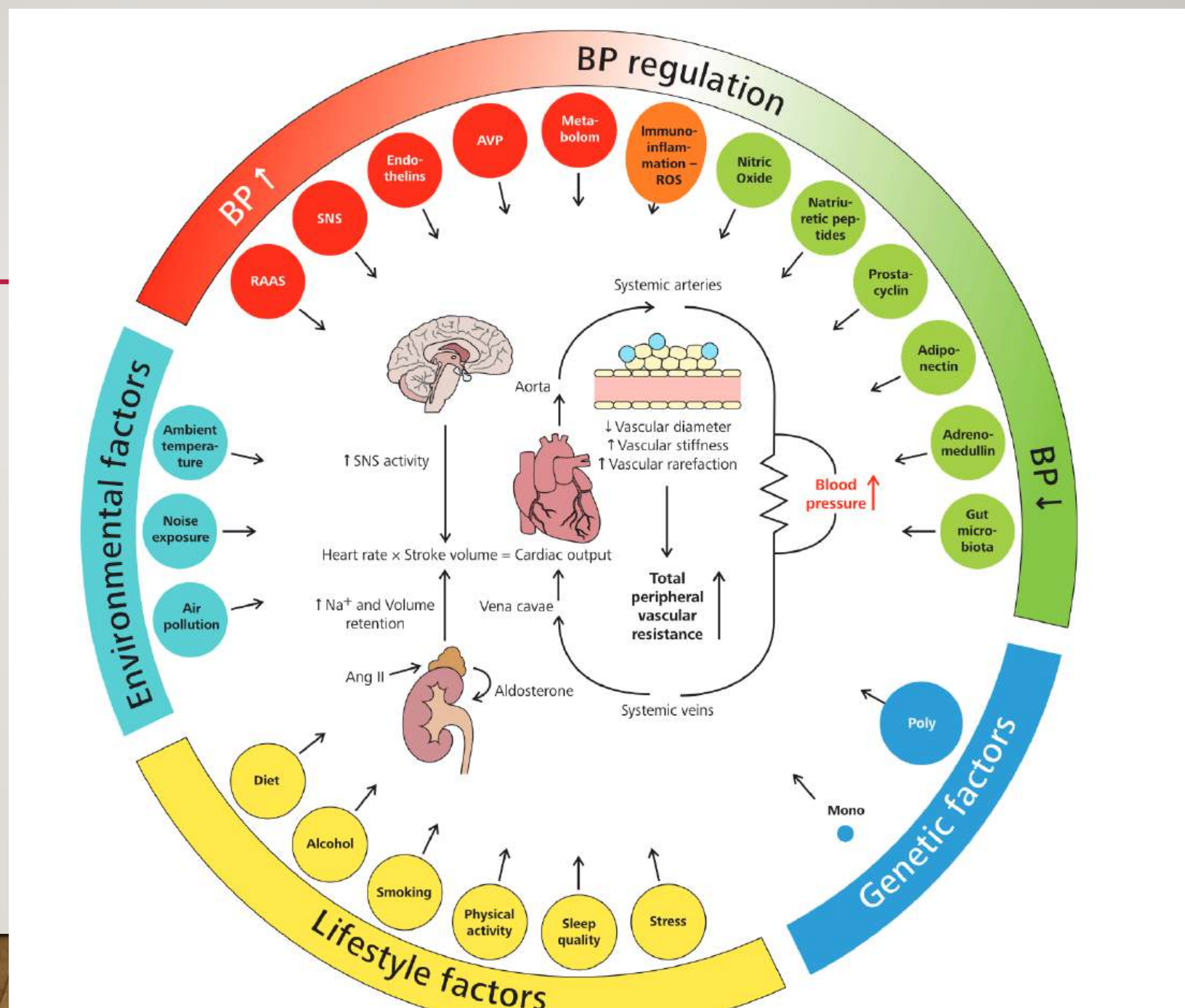
A VÉRNYOMÁST SZABÁLYOZÓ TÉNYEZŐK

2023 ESH guideline for the
management

of hypertension

www.j.hypertension.com

p1871-2074

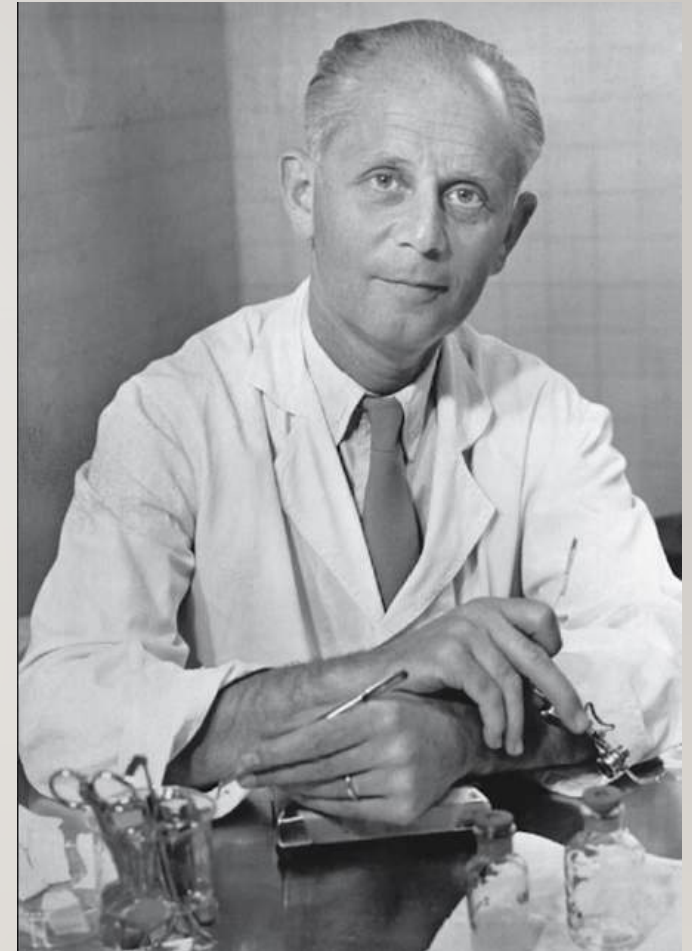


SELYE JÁNOS 1907-1982

- Először írta le a stresszt, mint fogalmat.
- A **stressz** szót a latin **strictus**,
- azaz szoros szóból származtatjuk,
- igénybevételt jelent.

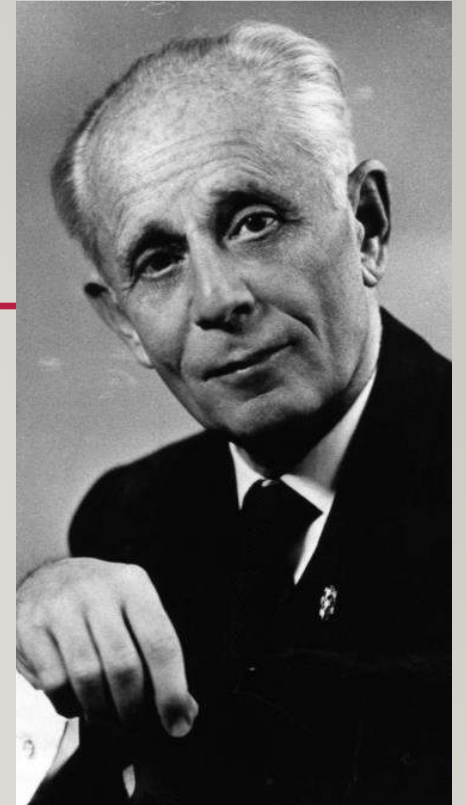
„A stressz a szervezet nem specifikus válasza bármilyen igénybevételre.”

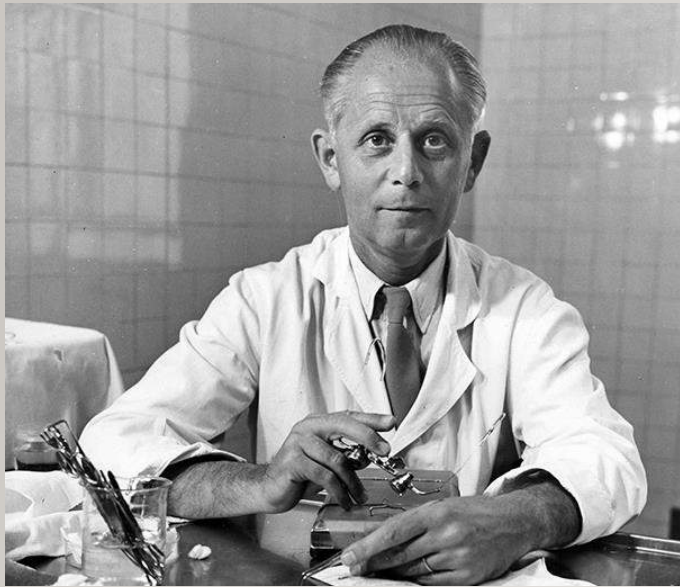
- A stresszt nagyon különböző tényezők válthatják ki, az emberi szervezet mégis nagyon hasonló biológiai folyamattal válaszol rájuk.



NINCS STRESSZ NÉLKÜLI ÉLET...

- A krónikus stressz fokozott szimpatiko - mimetikus aktivitással jár, hatásai
 - **Metabolikus** - inzulinrezisztencia és diszlipidémia
 - **Strukturális**- endotél diszfunkció, érfali hipertrófia
 - **Hemodinamikai** - tachikardia, proaritmia, renális és koszorúér vasokonstriktív-
 - **Trombotikus** – prokoagulatív, hematokrit növelő, trombocita aggregáció fokozó
 - **Humorális** - RAAS aktiváció, Na retenció
-
- Selye János (1907-1982) szerint nonspecifikus károsító hatásokra a szervezet azonos módon,
 - az általános adaptációs szindrómával reagál. (alarm-ellenállás-megküzdés-kimerülés)





1907-1983

SELYE JÁNOS

- Selye János 1907. január 26-án született Bécsben. Édesanyja osztrák, míg apja, Dr. Selye Hugó magyar katonaeorvos volt.
- A prágai német egyetemen kezdett orvosi tanulmányokat, itt szerzett orvosi és kémiai doktorátust.
- Mielőtt 1929-ben doktorrá avatták, Párizs és Róma egyetemein is több évet tanult.

„ELISMERÉS NÉLKÜL ÉPPEN ÚGY NEM ÉLHET AZ EMBER, MINT A HAL VÍZ NÉLKÜL. ” S.J.

- Kezdetben a prágai Patológiai Intézetben dolgozik,
- 1931-ben a Rockefeller-ösztöndíj elnyerésével az Egyesült Államokba távozik.
- Később Kanadába költözik,
- ahol a montreáli McGillen Egyetemen biokémiát oktat.

1945-től saját ugyanott intézetének igazgatója.

(Institut de Medicine et de Chirurgie Experimentale)

Montreal



„AZ ELISMERÉS HIÁNYA CSŐDÉLMÉNY, AMI MEGBETEGÍTŐ STRESSZT OKOZ.” S.J.

- Stressz elméletéért közel 10 éven át jelölték orvosi Nobel-díjra, végül azonban mégsem kapta meg.
- Életfilozófiája is a stressz–fogalom körül kristályosodott ki.
- Soknyelvűsége, két kézzel rajzolni tudása, nagy műveltsége,
- Színes egyénisége szuggesztív hatású előadóként tette ismertté.



A STRESSZ KÖVETKEZMÉNYEI

I. Negatív következmények

- Negatív pszichológiai következmények (düh, depresszió, szorongás, kiégés)
- Viselkedési zavarok (alvászavarok, rossz étkezési szokások, szenvedélybetegségek)
- Testi megbetegedések (**magas vérnyomás**, érrendszeri betegségek, emésztőrendszeri megbetegedések, migrén, ritmuszavarok, metabolikus megbetegedések)
- Munkavégzés szempontból (munkával való elégedetlenség, az elköteleződés hiánya, az alacsony teljesítmény, munkahelyi balesetek, megnövekedett betegszabadságok)

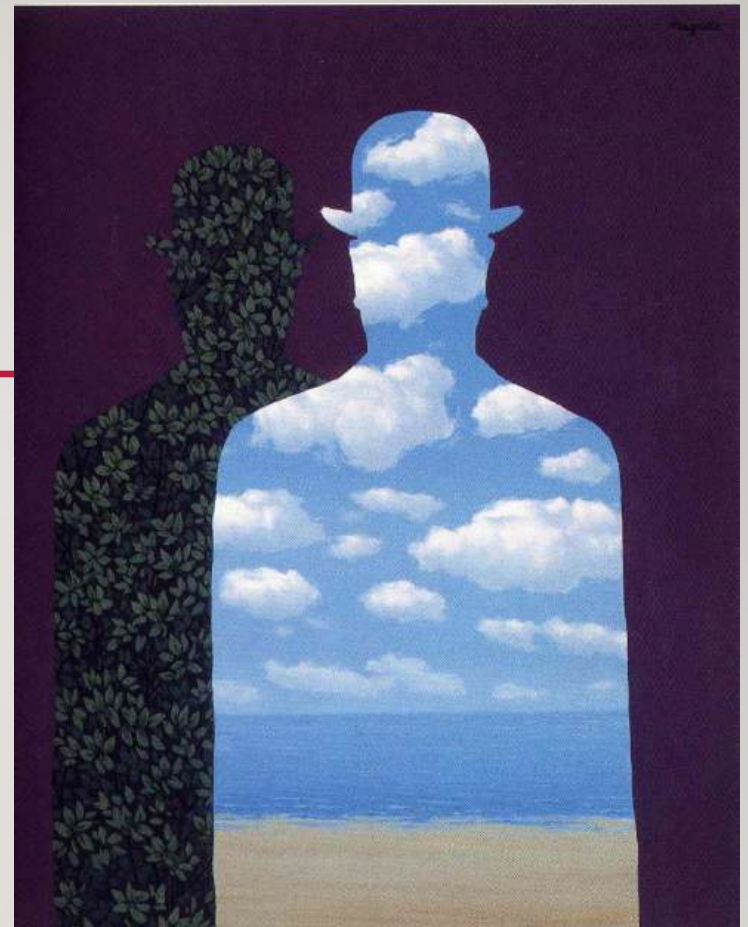
TUDNUNK KELL ...

2. Pozitív következménye is van

A mentális egészség és jólét illetve

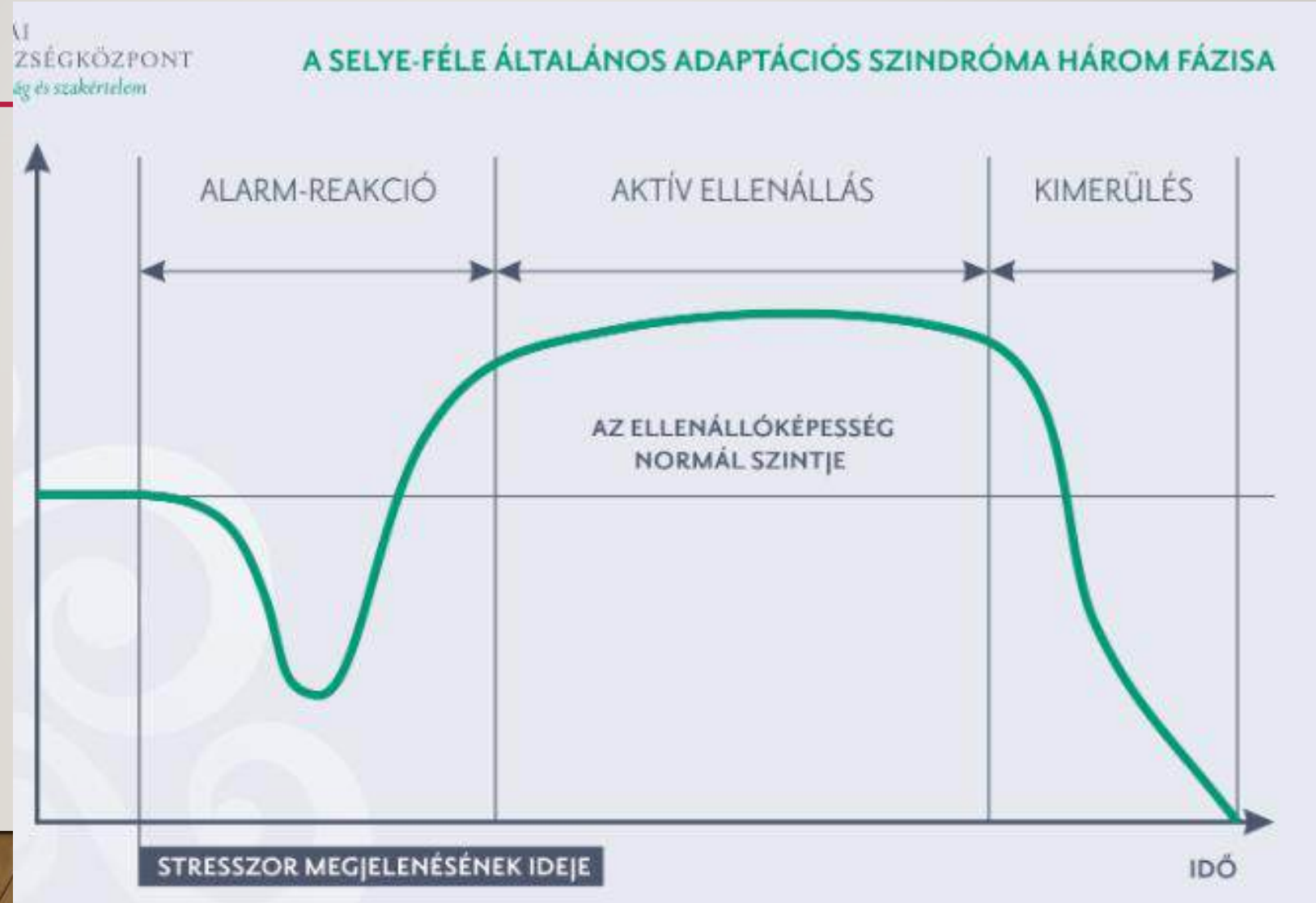
a nagyfokú munkavállalói elkötelezettség és teljesítmény

szintén elképzelhetetlen stressz nélkül.



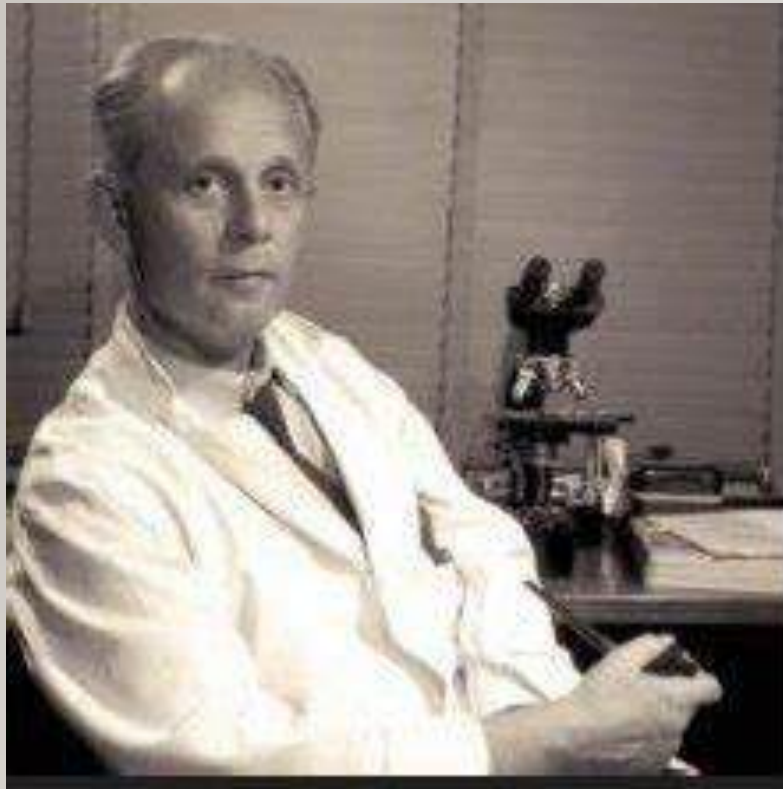
Magritte : High Society

AZ ÁLTALÁNOS ADAPTÁCIÓS SZINDRÓMA MODELLJE



AZ ÁLTALÁNOS ADAPTÁCIÓS SZINDROMA MODELLJÉBŐL

- Általában az első fázis, az akut stresszor hatásokat vizsgálják
 - holott
 - A harmadik- a kimerülési fázis ami a
 - krónikus stressz állapotot jelöli
 - a károsító hatások szempontjából a lényegesebb fázis
-
- Kopp M Réthelyi J.:Where psychology meets physiology: chronic stressz and premature mortality The Central Eastern European Health Paradox, Brain Research Bulletin 62, 351-367

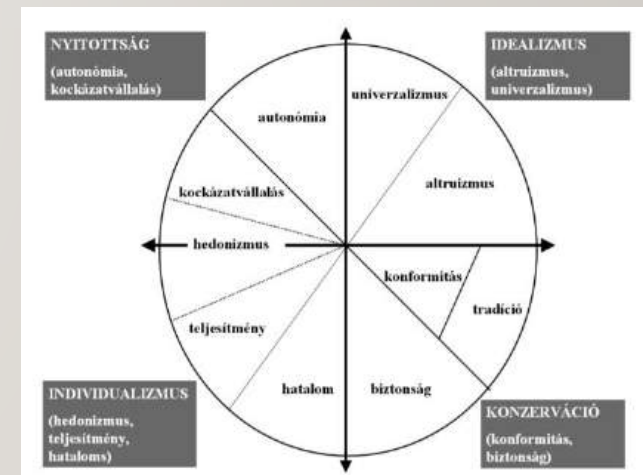


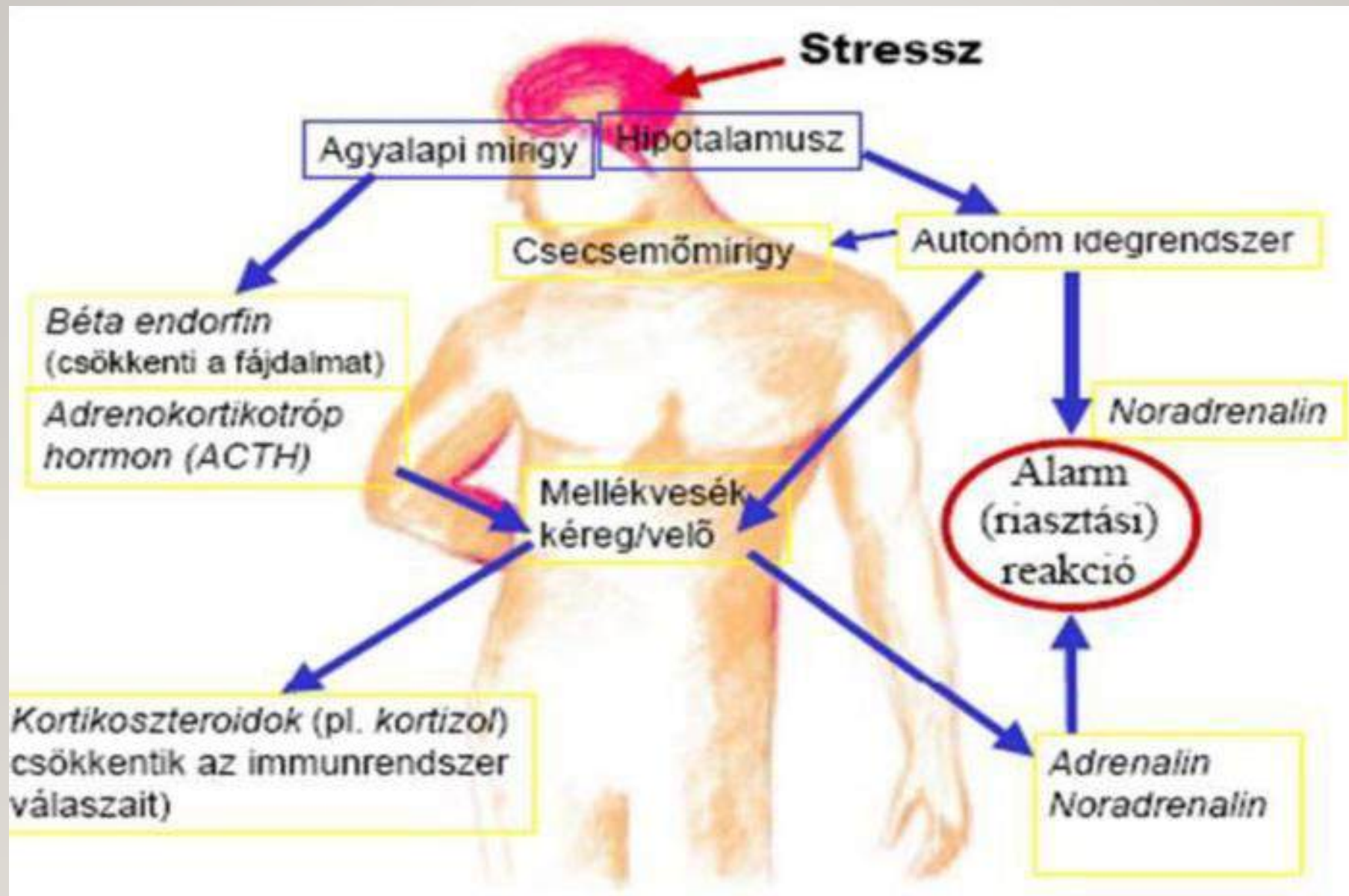
Korunk tudománya

Selye János

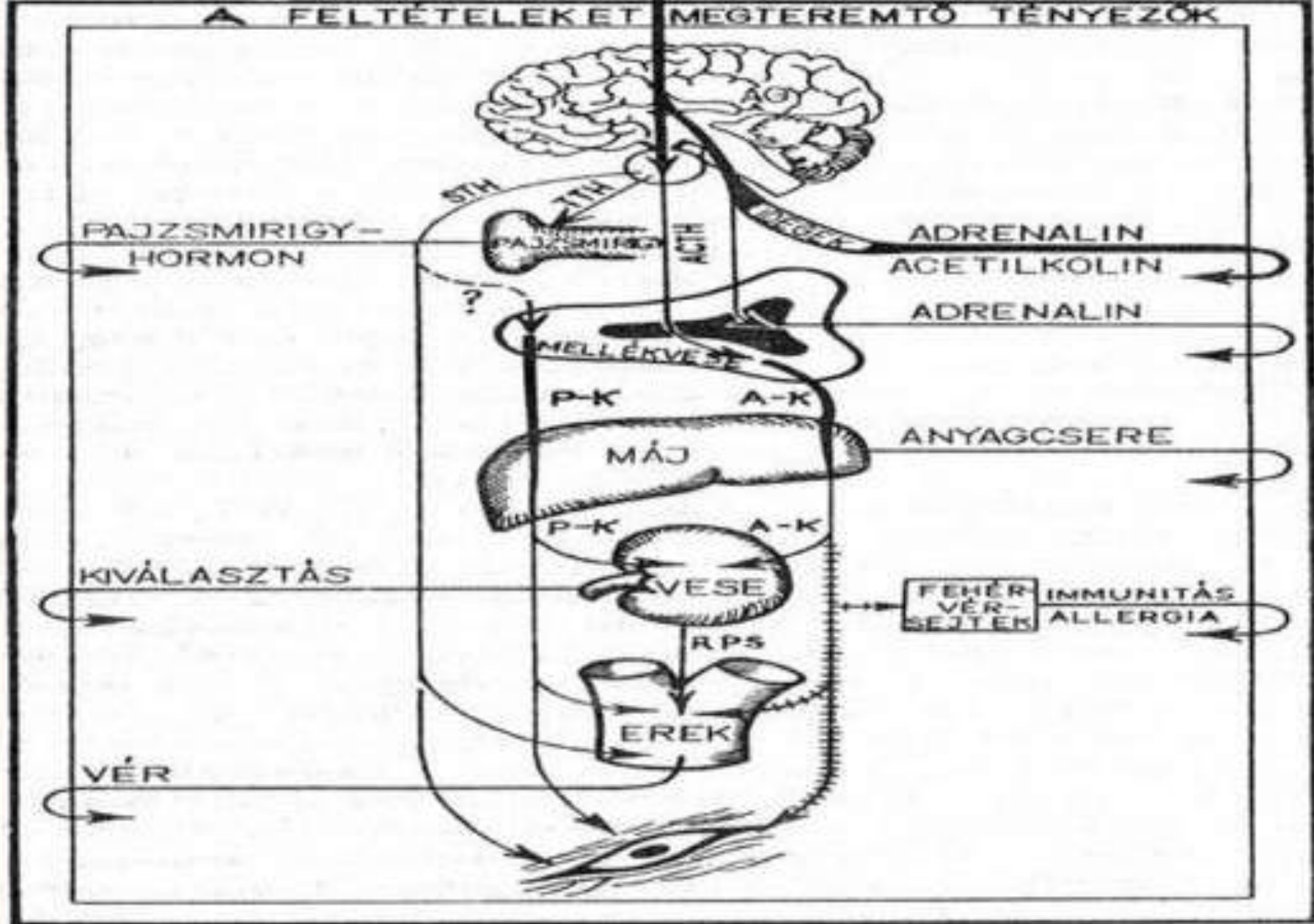
Stressz distressz nélkül

Akadémiai Kiadó • Budapest



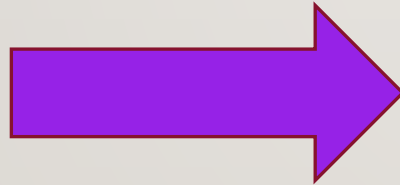


A STRESSZ A SZERVEZET EGÉSZÉRE HAT



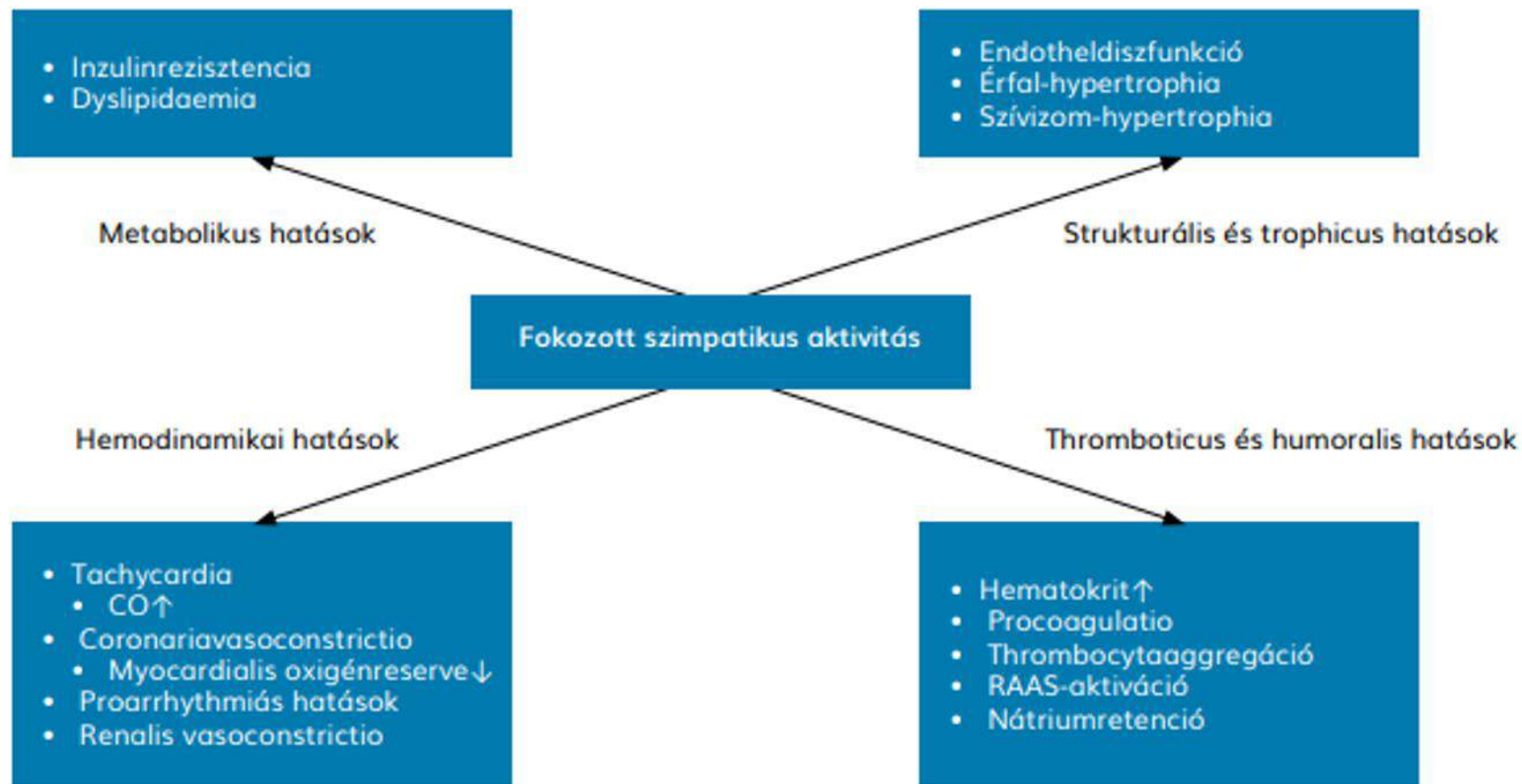
HOSSZÚ TÁVON HIPERTÓNIA BETEGSÉG KIALAKULÁSÁHOZ ÉS FENNMARADÁSÁHOZ VEZET

- A stressz, a **szimpatikus tónus** fokozódásán keresztül kardiovaszkuláris hatás
 - *Renin felszabadulás növelése*
 - *Szívfrekvencia növelése*
 - *Vaszkuláris rezisztencia növelése*

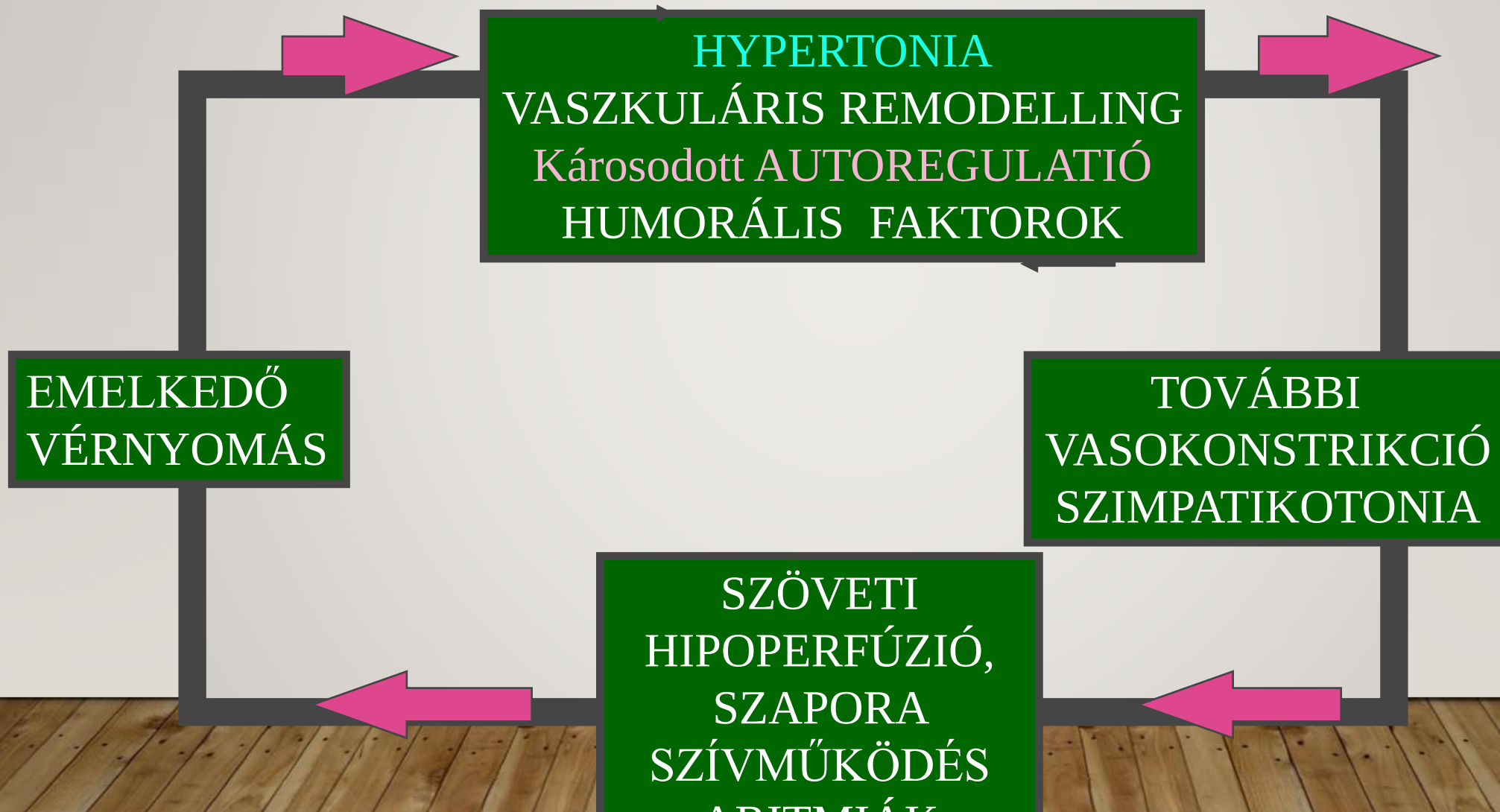


HIPERTONIA,
szívelégtelenség,
iszkémiás
szívbetegség,
Ritmuszavarok...
etc





Circulus vitiosus a hypertonia pathomechanizmusában



A szimpatikus túlműködés hypertóniában

A hypertonia stádiumai

- Határérték-hypertonia
- Enyhe hypertonia
- Mérsékelt hypertonia
- Súlyos hypertonia

A hypertonia klinikai formái

- Fiatalok hypertóniája
- Időskori hypertonia
- Izolált szisztolés hypertonia
- Gesztációs hypertonia
- Fehérköpeny-hypertonia
- Maszkírozott hypertonia
- Hypertonia alvási apnoében

A 24 órás vérnyomás jellege

- Dipper
- Nondipper
- Extrém dipper
- Reverz dipper

Célszerv-károsodások

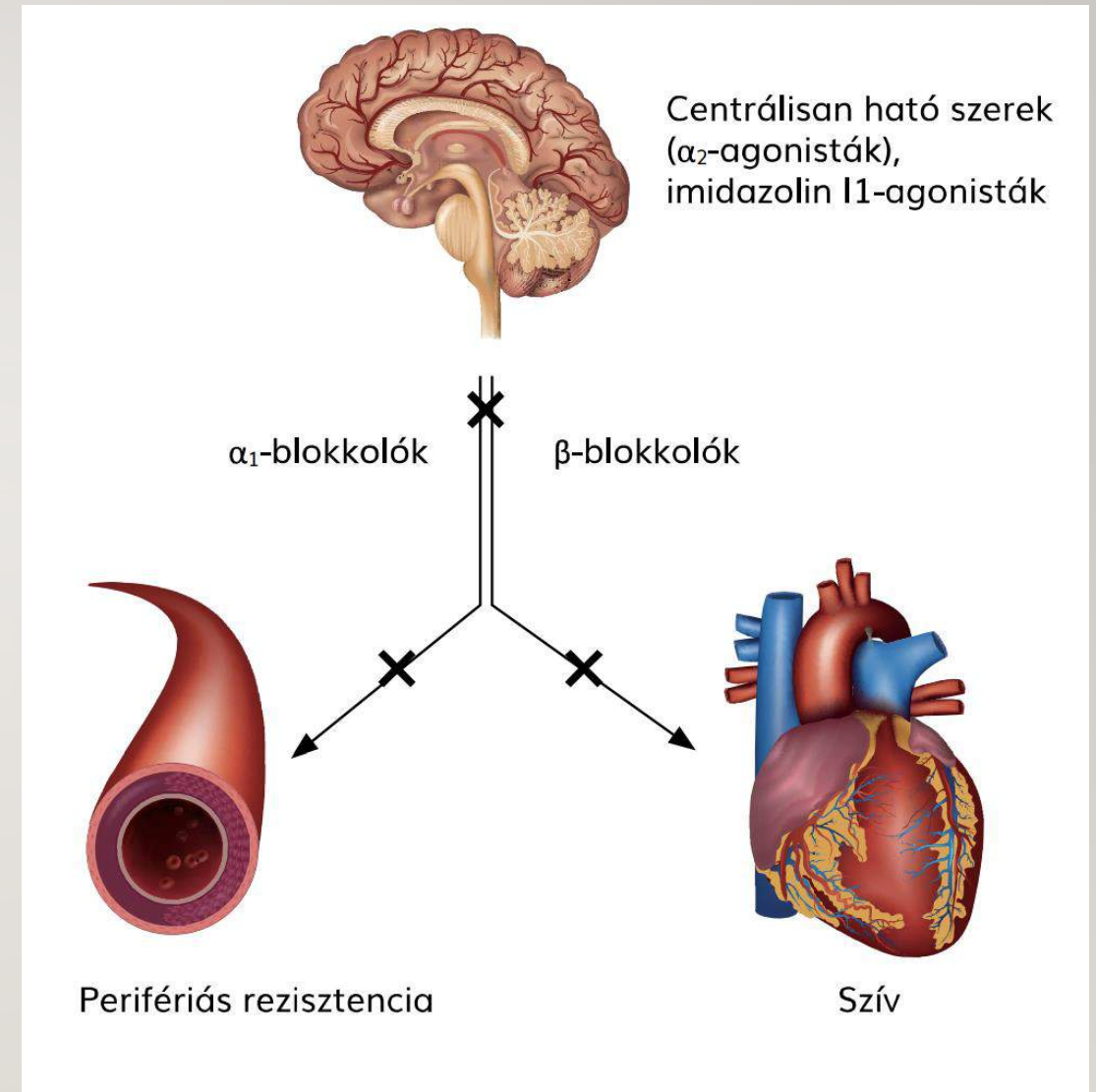
- Balkamra- hypertrophia
- Vesekárosodás
- Artériás érfalmerevség
- Vascularis remodelling
- Endotheldiszfunkció

Metabolikus abnormalitások

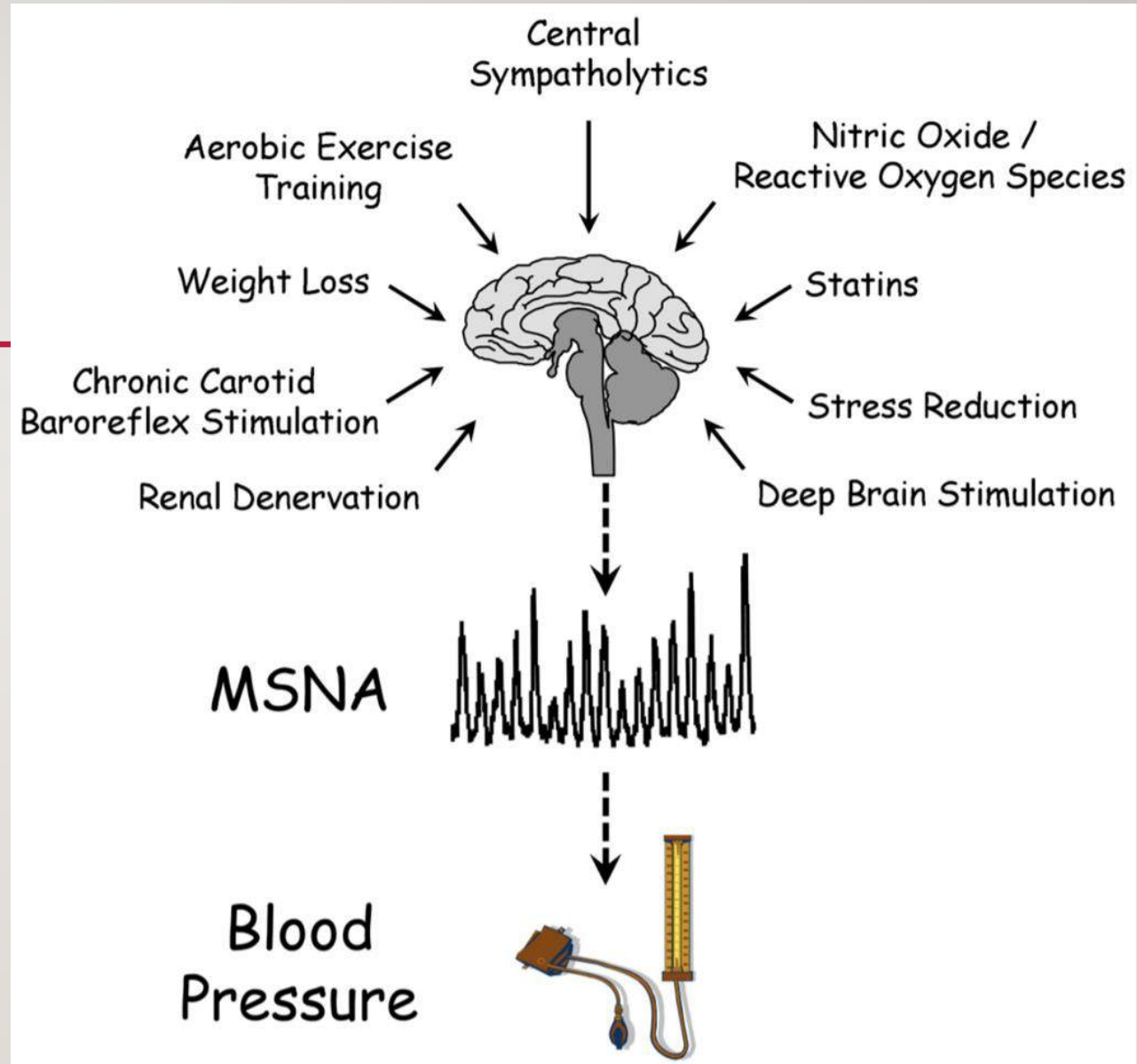
- Inzulínrezisztencia
- Metabolikus szindróma
- Dyslipidaemia
- Elhízottak hypertóniája

A SZIMPATIKUS IDEGRENDSZERI AKTIVITÁS MÉRSÉKLÉSÉNEK GYÓGYSZERES LEHETŐSÉGEI

Centrális és perifériás
gyógyszeres lehetőségek
állnak rendelkezésre



LEHETŐSÉGEK A CNS AKTIVITÁSÁNAK MÉRSÉKLÉSÉRE HYPERTONIÁBAN



SZIMPATIKUS CENTRUMOK A KÖZPONTI IDEGRENDSZERBEN

Rostralis

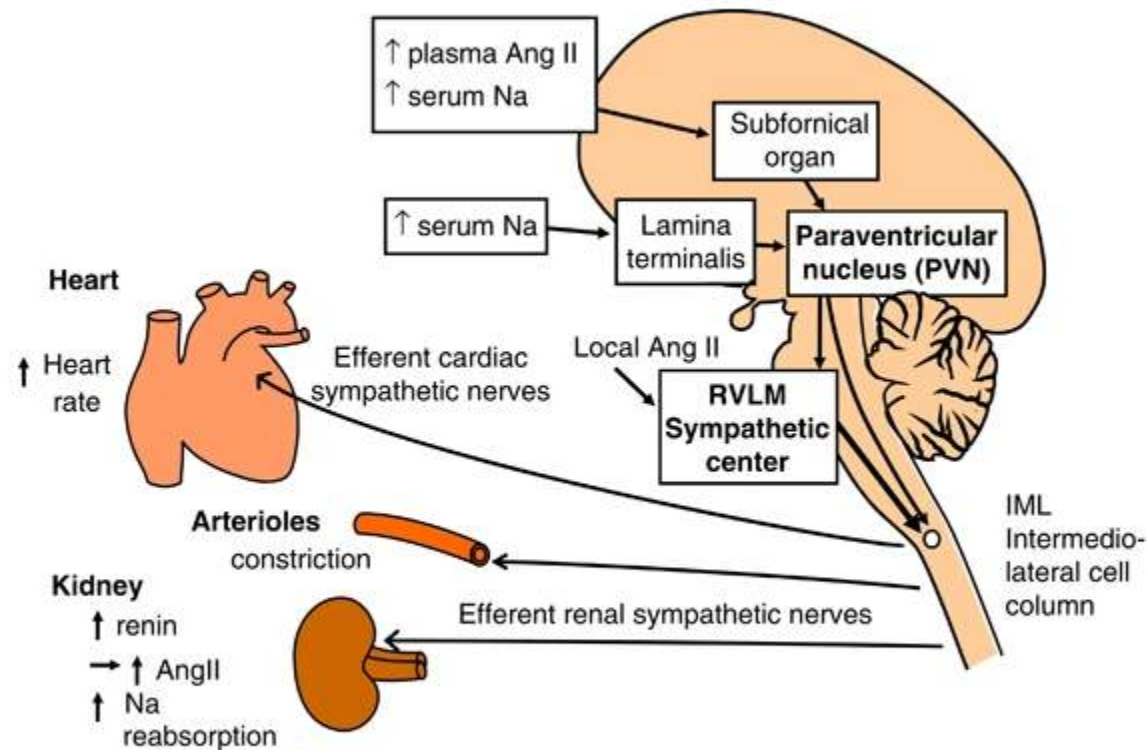
Caudalis

Spinalis medulla

Nucleus tractus solitarii alfa2
receptorok

Rostro-ventrolateralis medulla
imidazolin-I receptorok

Figure 1



Schematic drawing of the central and peripheral sympathetic nervous systems (original drawing by Kumagai). Increased activity of the rostral ventrolateral

Kumagai, H., Oshima, N., Matsuura, T. et al. Importance of rostral ventrolateral medulla neurons in determining efferent sympathetic nerve activity and blood pressure. *Hypertens Res* 35, 132–141 (2012).

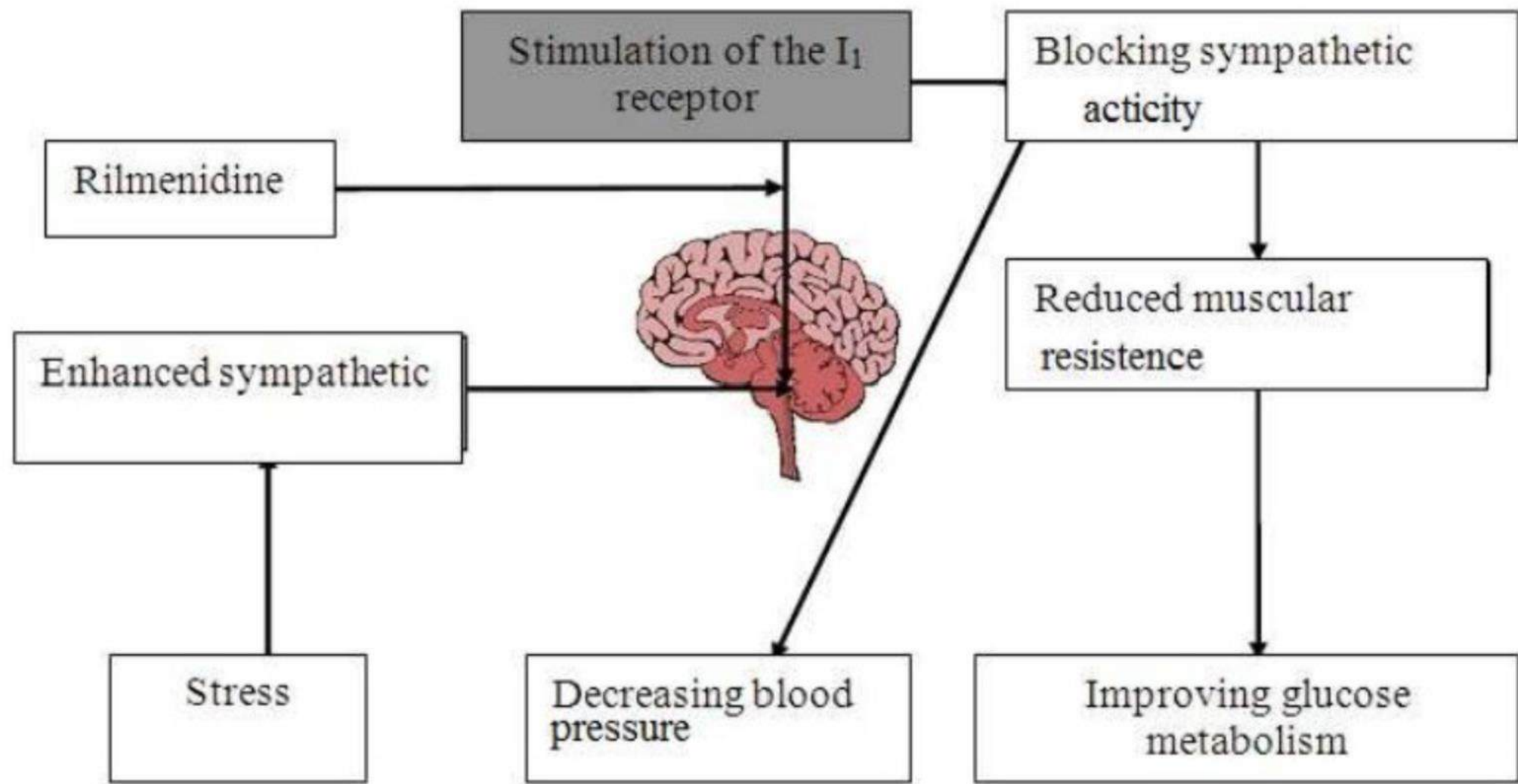
CENTRÁLISAN HATÓ SZEREK I.

- Alfa-2 agonisták (clonidin, alfa-methyldopa, guanfacin)
- Preganglionaris alfa-2 receptorok melyek ingerlése
 - Megakadályozza, hogy az agy által küldött idegi impulzusok során az artériák összeszűkítését,
 - A szív gyorsabb működését eredményezzék
- Potenciálisan erős mellékhatások miatt
- ma már csak egyes speciális területeken
- használhatóak (szedáció, szájszárazság, AIHA)



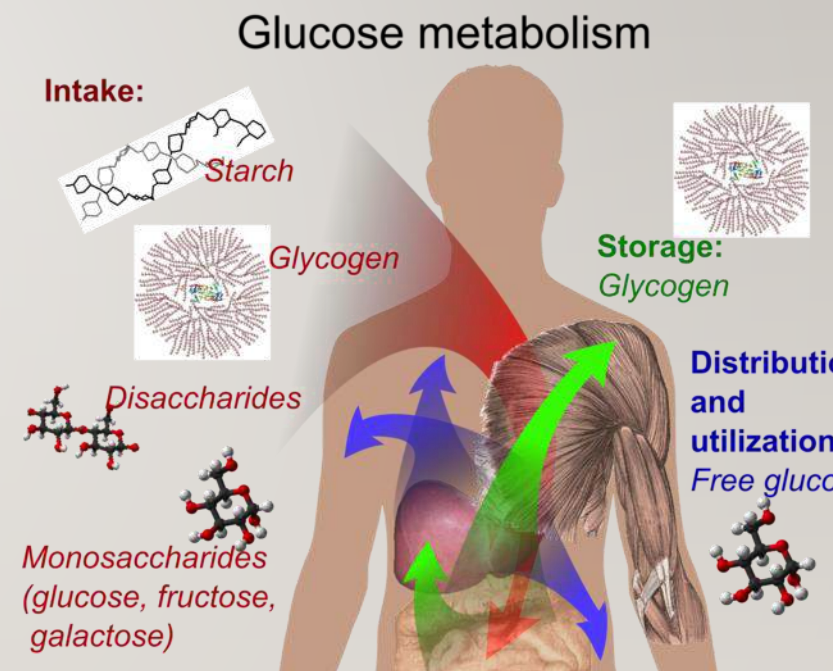
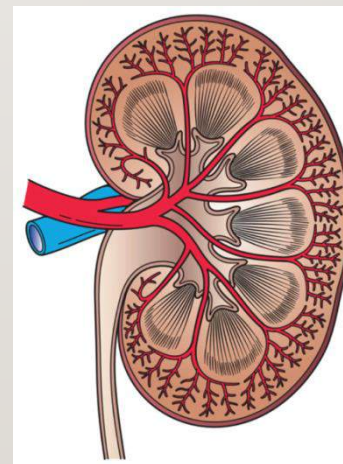
CENTRALISAN HATÓ SZEREK II. (IMIDAZOLIN- I_1 -RECEPTOR AGONISTÁK)

- Rilmenidin
- Az imidazolin- I_1 -receptorok stimulálás hiányában azt a parancsot közvetítik, hogy minél több NA és A szabaduljon fel a szimpatikus idegrendszerben.
- A receptorok stimulálásával tehát **csökkenthetjük a plazma katekolamin szintjét, a szimpatikus aktivitás szintjét.**
- Rilmenidin hatására a plazma katekolamin szint 26%-kal csökkenhet
- A plazma reninaktivitás pedig 43%-kal mérséklődik.



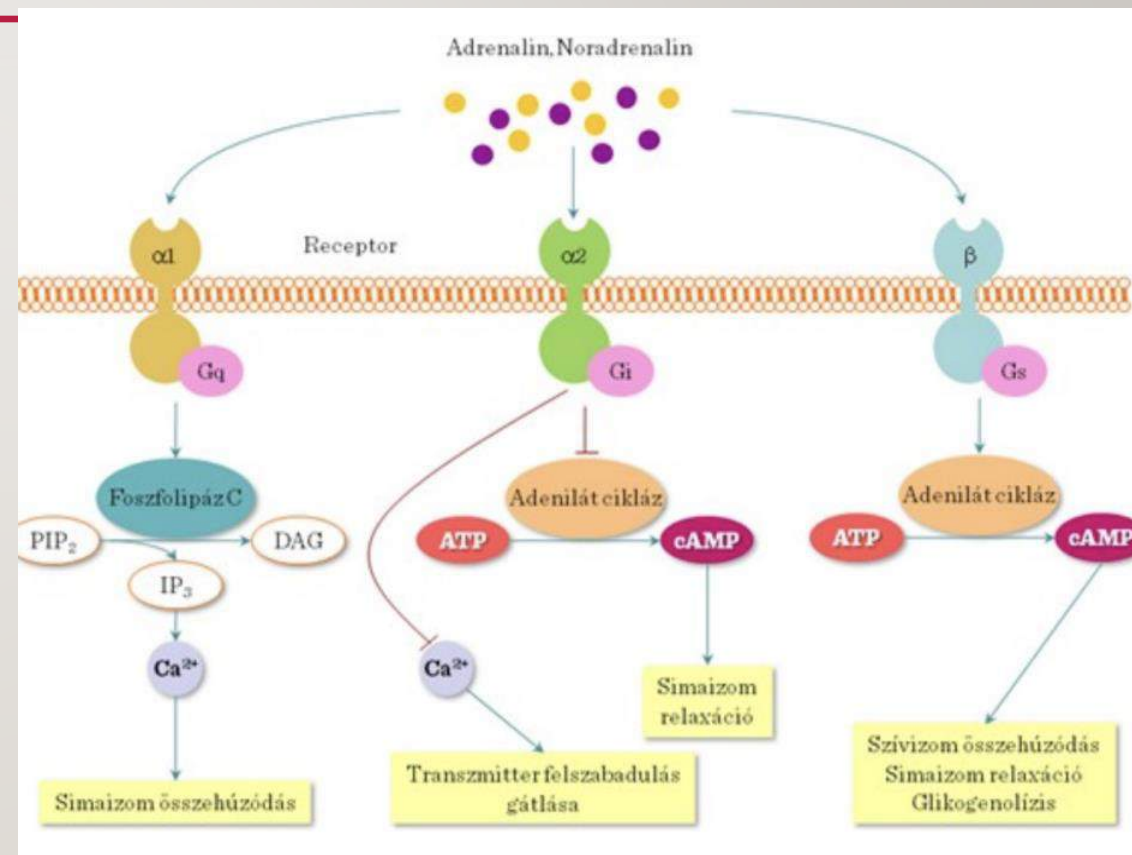
AZ IMIDAZOLIN-1₁-RECEPTOR AGONISTÁK LÉNYEGI HATÁSAI

- Kardiovaszkuláris
 - Vérnyomás csökken
 - Bal kamrai hipertrófia mérséklődik
 - Szívfrekvencia szempontjából semleges
- Metabolikus
 - Glukóz tolerancia javítása
 - Inzulinszekréció fokozása
 - Zsírsanyagcserére semleges
- Vese
 - Nő az ozmotikus clearance
 - Natriurezis és diurezis fokozódás
 - Csökken a mikroalbuminuria



A SZIMPATIKUS IDEGRENDSZERI HATÁSOK GÁTLÁSA A PERIFÉRIÁN

- Az epinephrint és norepinephrint kötő receptorokon lehetséges
 - Alfa 1
 - Béta 1
 - Béta 2
- Ezen receptorok gátlásával
- a vérnyomás és frekvenciakontroll mellett
- A szívizomzat és az
- érrendszer vaszkuláris remodellingje is
- feltartóztatható



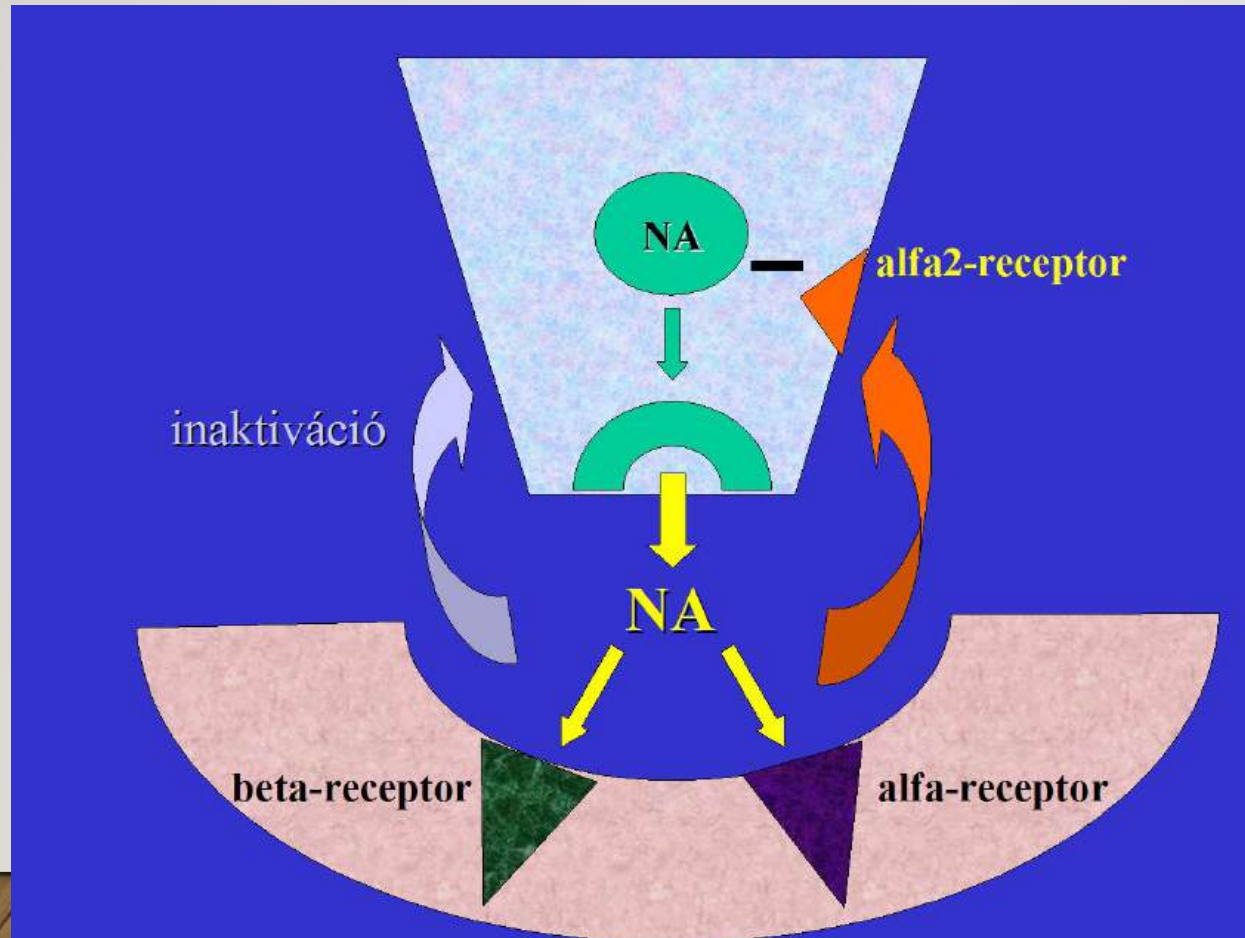
SZIMPATKUS IDEGRENDSZER TRANSZMITTEREI

Noradrenalin: alfa és béta-1 agonista,
szimpatikus idegvégződések

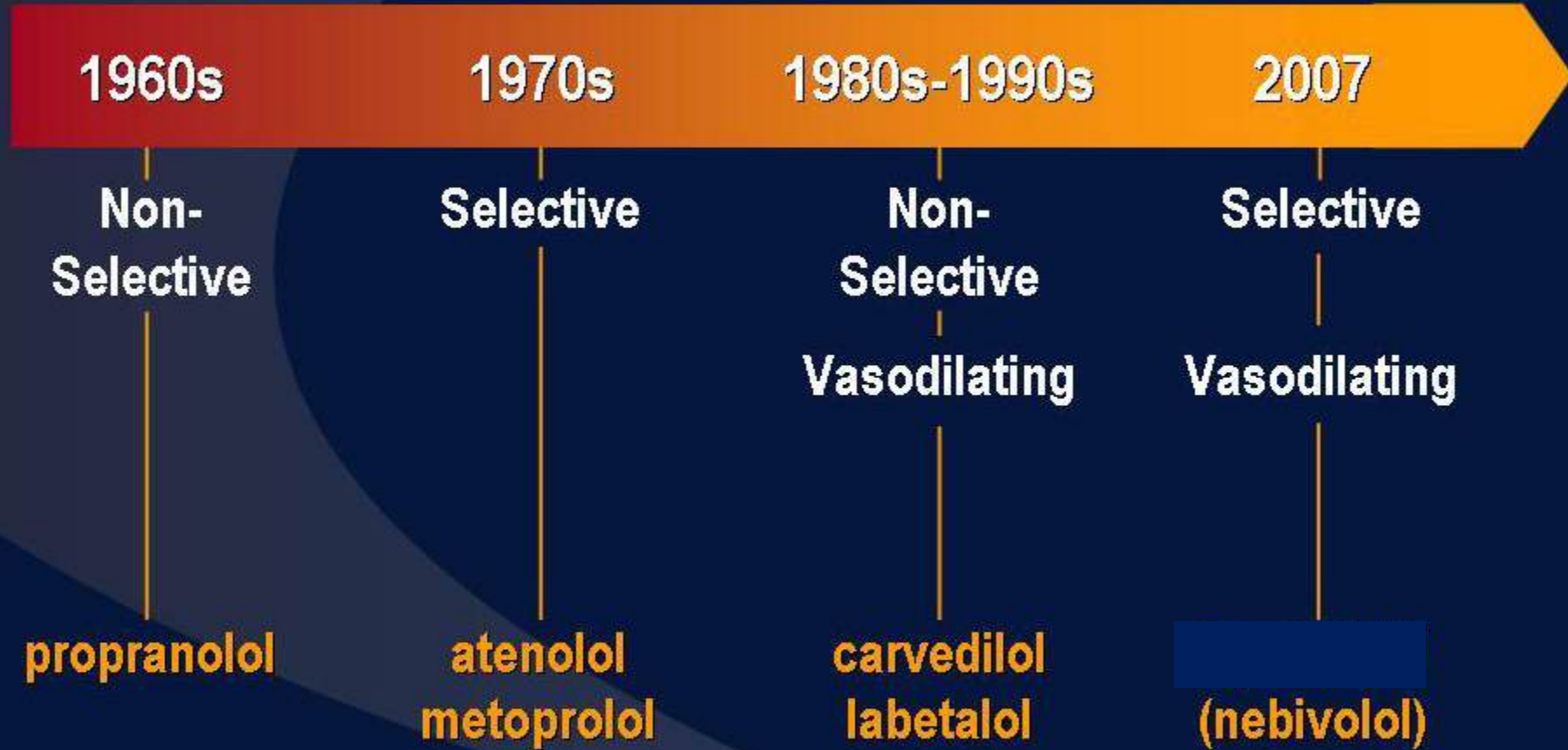
Adrenalin: béta –1 és alfa ,béta –2 agonista
mellékvese velő (stressz)

Befolyásolás közvetlen módja
az α és β receptorokon keresztül

STILIZÁLT SZIMPATIKUS IDEGVÉGZŐDÉS



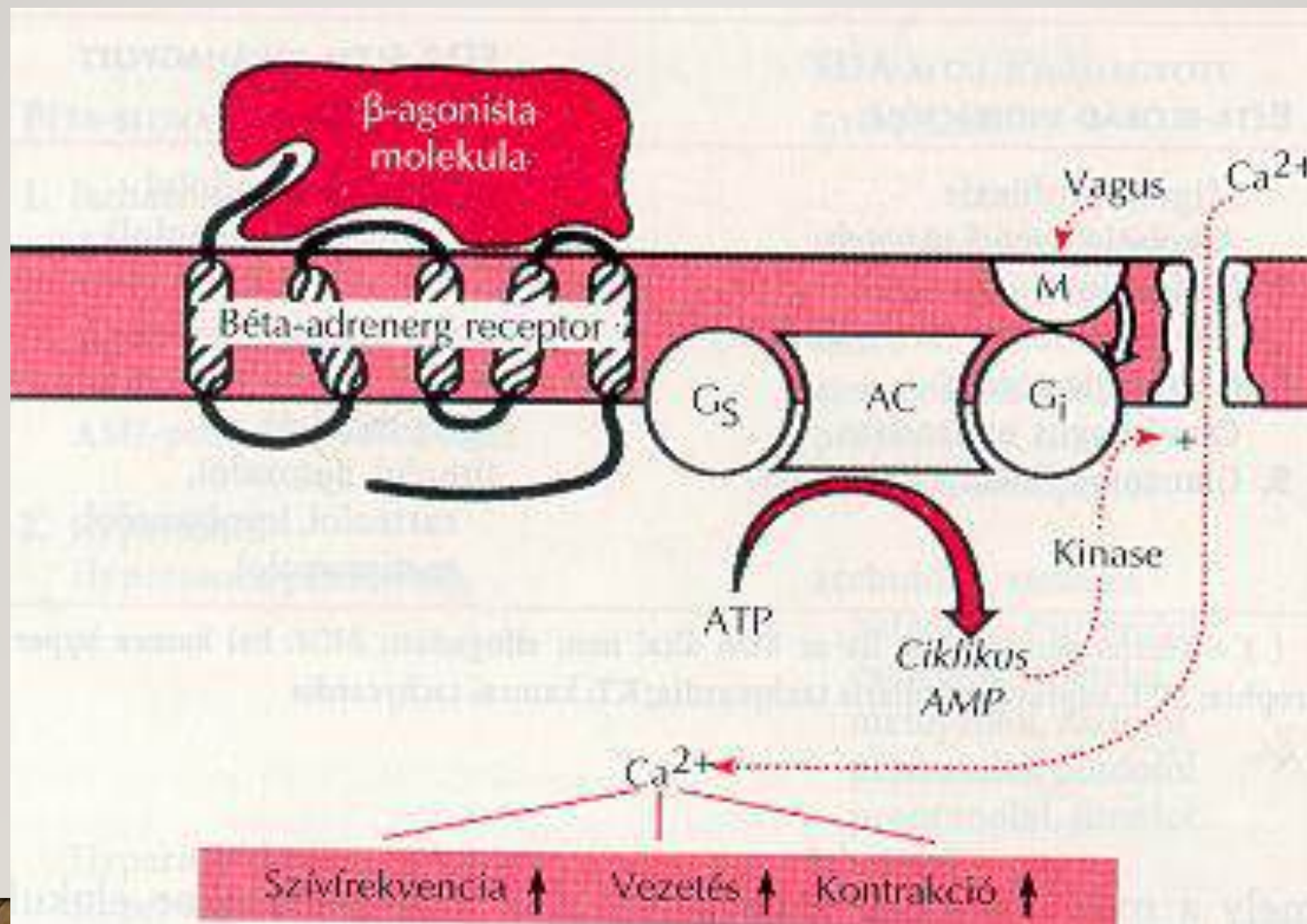
The Evolution of β -blockers



SZIMPATIKUS ADRENERG RECEPTOROK

Receptorok	előfordulás	Stimulálás hatása
Alfa-1	Érfali simaizomzat Posztzinaptikus	Érfali kontrakció
Alfa-2	Adrenerg idegvégződések	Érfali relaxáció
Béta-1	Szív, Juxtaglomerularis apparátus	Frekvencia növekedés, inotrop hatás Renin felszabadulás
Béta-2	Érfal simaizomzat, Szív (20%) Hörgők simaizomzat Preszinaptikus	ÉR és bronchus ellazulás Noradrenerg neurtranszmisszió

Béta 1 receptor hatás (szíven)



BÉTA 2 RECEPTOR HATÁS (ÉRFAL,HÖRGŐK)

- Béta-2 receptor ingerlésekor az adenilcikláz aktivációjával generálódott ATP-cAMP átalakulás az itt jelenlévő Ca- calmodulin mediálta simaizom kontrakciót gátolja
- Így itt a béta izgalom bronchusdilatációt és érfali ellazulást TPR csökkenést eredményez.

ALFA –I RECEPTOR HATÁS

- alfa-I receptorok fiziológias hatása:
 - periférián erős vazokonstrikció
 - IP₃-on át IC kalcium növelése
- alfa –I receptor blokkolás = vasodilatáció

SZIMPATIKUS ADRENERG RECEPTOROK TÍPUSAI ÉS A FIZIOLÓGIÁS STIMULÁCIÓ

Szív	béta 1 >> béta 2	pozitív inotrop kronotrop, dromotrop
Bronchus	béta 2	hörgtágulat
Ér-simaizom	alfa 1-2 béta 2	vasokonstriktó vasodilatáció
Máj	alfa 1 béta 2	fok. glikogénolízis ua és glikoneogenezis
Hasnyálmirigy	béta 2	inzulinkiráml. Gátlás
Vázizomzat	béta 2	fokozott glikogénolízis
Cns	béta 1-2- alfa 2	vérnyomás emelés vérnyomás csökkentés
Gyomor bél tr.	béta 1	nedvelválasztás csökkentése

BÉTA BLOKKOLÓK

- A hipertónia kezelésében szerepe ISMÉT BEKERÜLT A MAINSTREAM-BE,
- a betegek döntő többségében
- mivel a betegségek jelentős részében
- Ritmuszavarok, iszkémiás szívbetegség, szívelégtelenség, szimpatikotonia

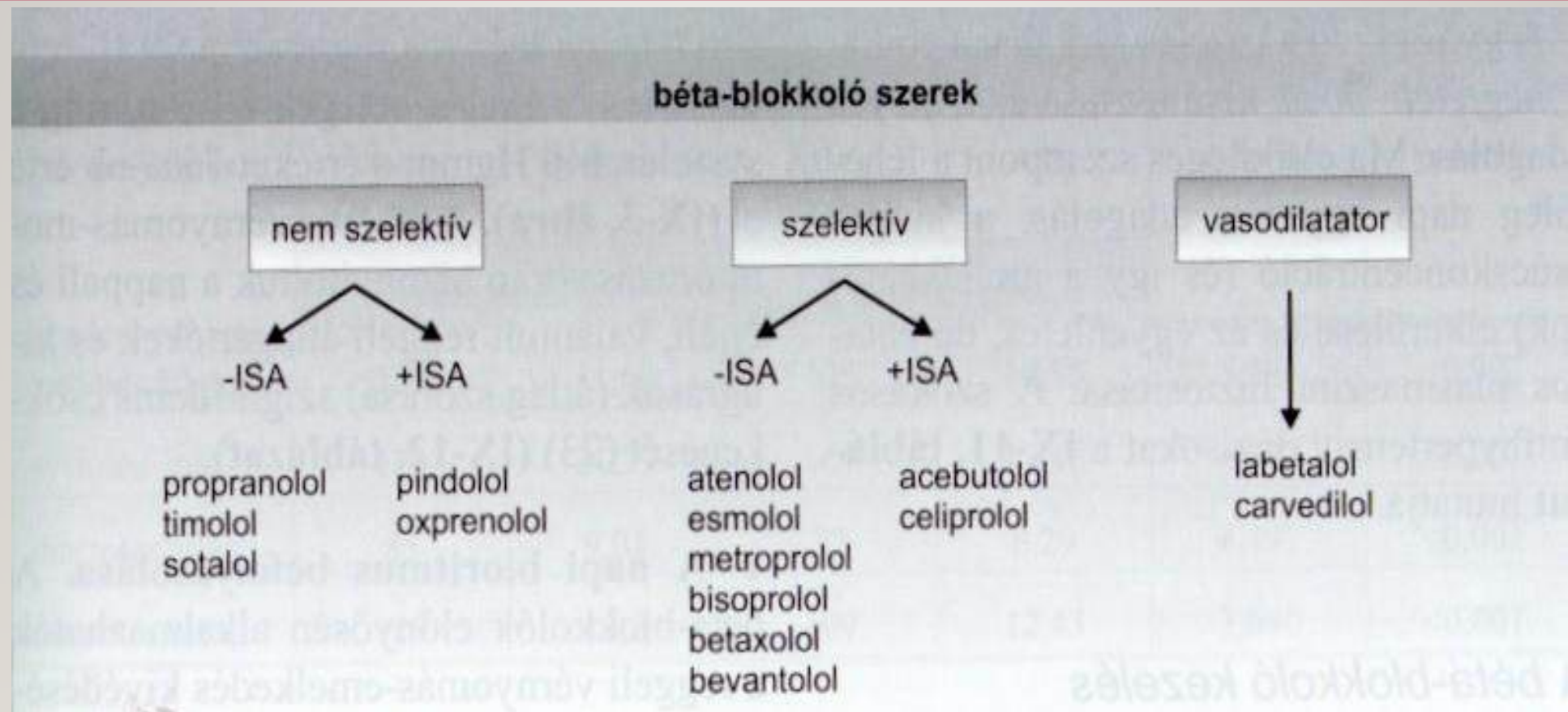
Sine qua non

A stressz a circulus vitiosus mentén gyakran jár szaporább szív működéssel,
Szimpatikotoniával, hipertóniával

BÉTA BLOKKOLÓK CSOPORTOSÍTÁSA

- Szelektivitás
- Parciális agonista hatás
- Béta adrenerg blokádn mértéke
- Membránstabilizáló hatás
- Farmakokinetikai különbségek –lipofilitás
- Béta blokkoló hatáson túli vasodilátor hatás, alfa blokkolás

BÉTA –BLOKKOLÓK GENERÁCIÓI, SZELEKTIVITÁS



BÉTA RECEPTOR BLOKÁD SAJÁTOSSÁGAI

- Béta-blokkoló molekula a célszerven leszorítja a receptorhelyről a norepinephrint, vagy epinephrint (kompetitív módon)
- A kiszorítás reverzibilis, az agonista hatás fokozásával a blokádtörhető (kompetitív)
- Minél erősebb a centralis szimpatikus tónus, annál jobban érvényesül a béta blokkoló hatás, de annál nagyobb dózisokra van szükség
- A béta blokádt megfelelő agonista szerrel oldható
pl bronchus spazmus béta 2 izgatóra megszűnik

DOWNREGULÁCIÓ - ALULREGULÁLTSÁG

- Tartós béta **adrenerg ingerület** hatására a receptorok internalizálódnak, a sejten belül feloldódhatnak és a receptorsűrűség csökken
 - egyes elképzelések szerint ezt a hatást a béta hatásokat végrehajtó hírvivő cAMP és Ca ion káros hatásai ellen védő **autoprotekciónak** foghatjuk fel

Pl. keringési elégtelenség beta agonista th.

terápiás effektusának progresszív csökkenése a receptorvesztés kapcsán

UPREGULÁCIÓ- FELÜLREGULÁLTTSÁG

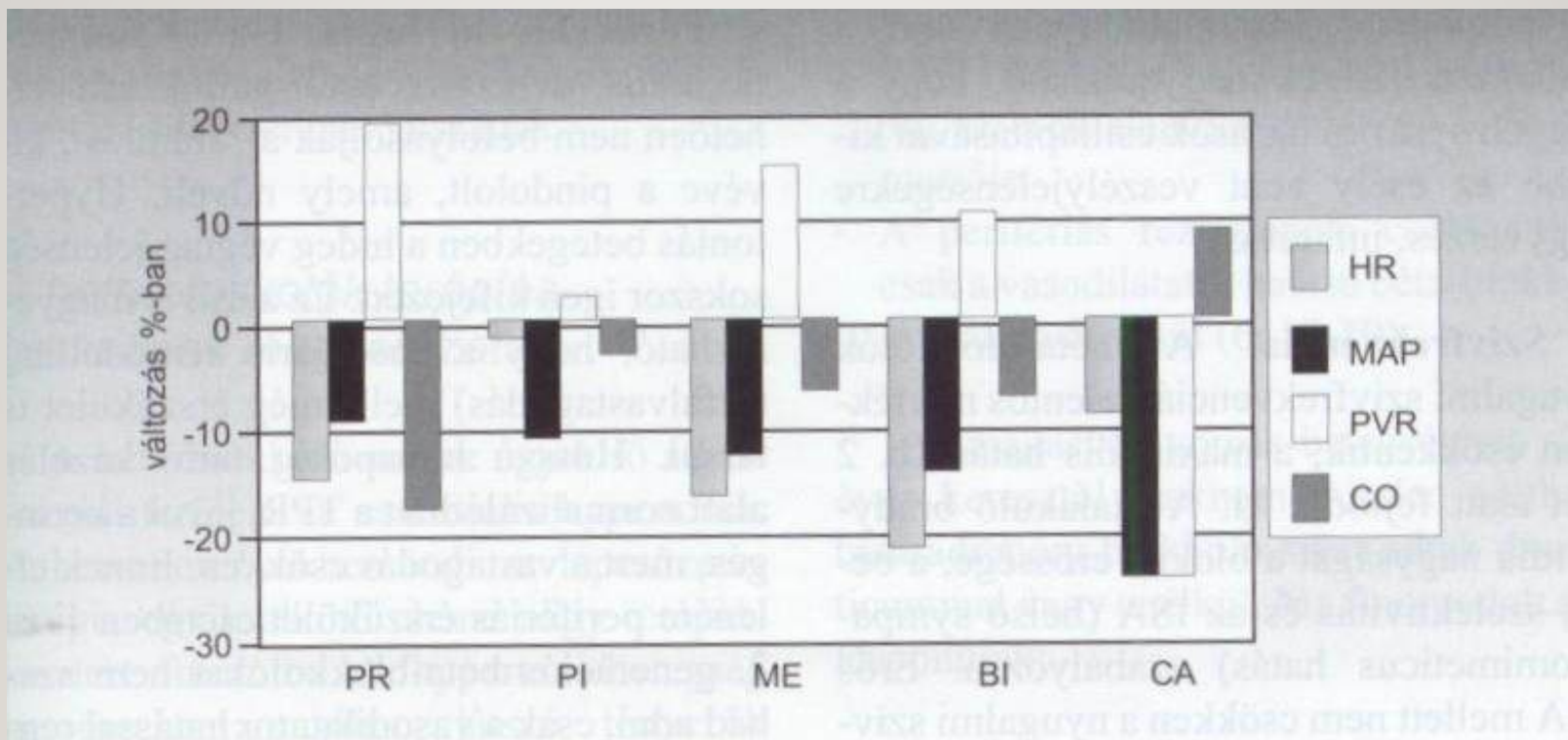
- Tartós **béta blokkoló kezelés mellett** a béta receptorok száma megnő.
a beta stimulációra adott válasz ezzel együtt csökkent értékű hiszen a receptorok nagyobb rész le van fedve
- A kezelés hirtelen félbeszakítása fizioiogiás inger mellett is hiperrekcióhoz vezethet- fokozatos elvonás szükségessége

ZSÍROLDÉKONYSÁG KÉRDÉSE

A zsíroldékony propranolol májban erősen metabolizálódik,
First –pass effektus magasabb
Biohasznosulás kevesebb
Gyors átjutás a vér-agy gáton-
bizarr álmok, kp idegrendszeri tünetek.
Propranolol-betaxolol-bisoprolol a sorrend

Vizoldékony metoprolol jobb biohasznosulás
Vesén át ürül 80 %-ban
Kisebb mértékben jut be a kp idegrendszerbe
Atenolol-pindolol-,metoprolol a sorrend

KÜLÖNBÖZŐ BÉTA BLOKKLÓK HEMODINAMIKAI HATÁSAI



VASODILÁTOR TÍPUSÚ BÉTA BLOKKOLÓK CSOPORTJA

IX-8. táblázat. Közvetlen értágító tulajdonságú béta-receptor-gátló gyógyszerek

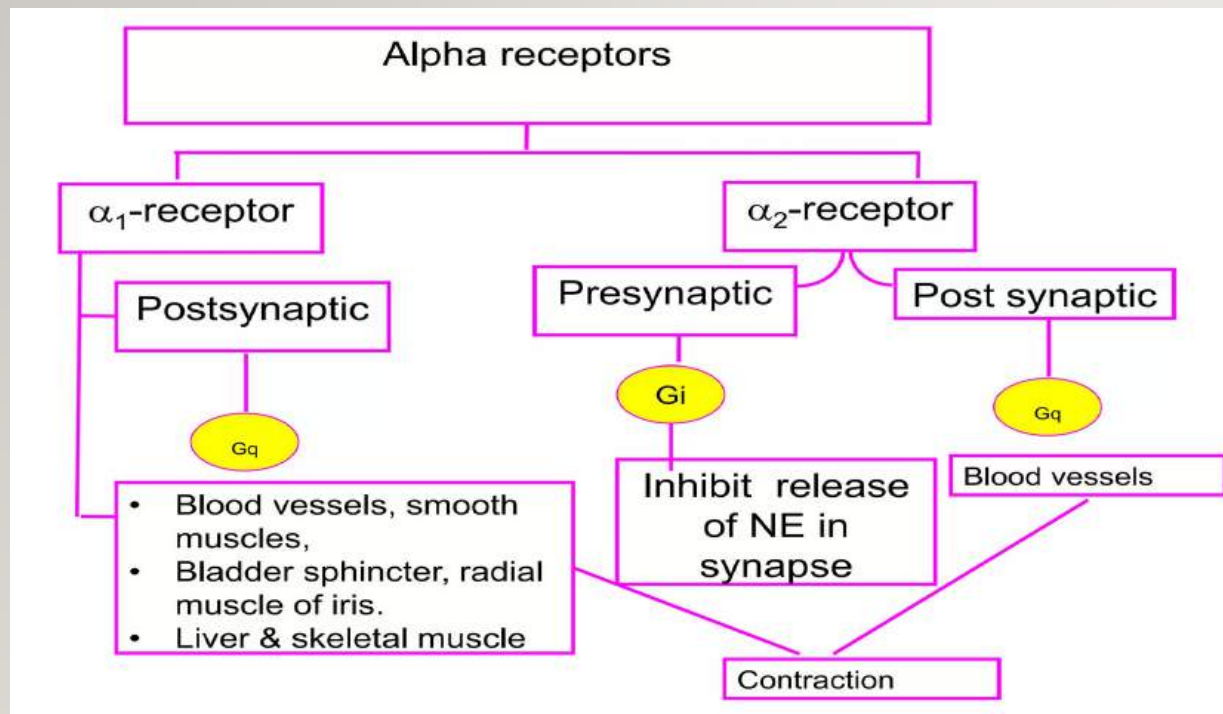
Ható- anyag	Gyári név	Alfa ₁ - gátlás	Alfa ₂ - gátlás	Béta ₁ - gátlás	Béta ₂ - gátlás	ISA	Anti- oxidáns	Direkt vaso- dilatatio
labetalol	Trandate Normodyne	xx	x	x	x	x	0	0
carvedilol	Dilatrend	x	0	x	x	0	x	0
celiprolol	Celectol	0	x	x	0	x	0	x
bucindolol		x	0	x	x	0	0	x

TÁRSBETEGSÉGEK MELYEK MELLETT BÉTA BLOKKOLÓ KEZELÉST JÓ VÁLASZTANI HIPERTÓNIÁBAN

- Iszkémiás szívbetegség
- Hipertrofiás kardiomiopátia
- Stressz, Feszültség,
- Terhelés okozta aritmia
- Hiperkinetikus állapot
- Hiperthyreozis, tremor
- migrain,
- Portális hipertónia,
- glaukoma



ALFA BLOKKOLÓK FELOSZTÁSA



Non-selective

Irreversible (Non-equilibrium) type

- β -Haloalkylamines
 - Phenoxybenzamine.

Reversible (Equilibrium type)

Ergot alkaloids

- Ergotamine, ergotoxine
- Dihydroergotamine (DHE),
- Dihydroergotoxine

- Imidazolines ($\alpha_1 = \alpha_2$)
 - Tolazoline,
 - Phentolamine
- Miscellaneous
 - Chlorpromazine,
 - Ketanserin

Selective (α_1 -selective)

- Prazosin,
- Terazosin,
- Doxazosin

- Alfuzosin
- Tamsulosin
- Bunazosin

- Urapidil
- Indoramine

Selective (α_2 -selective)

- Yohimbine
- Idazoxan

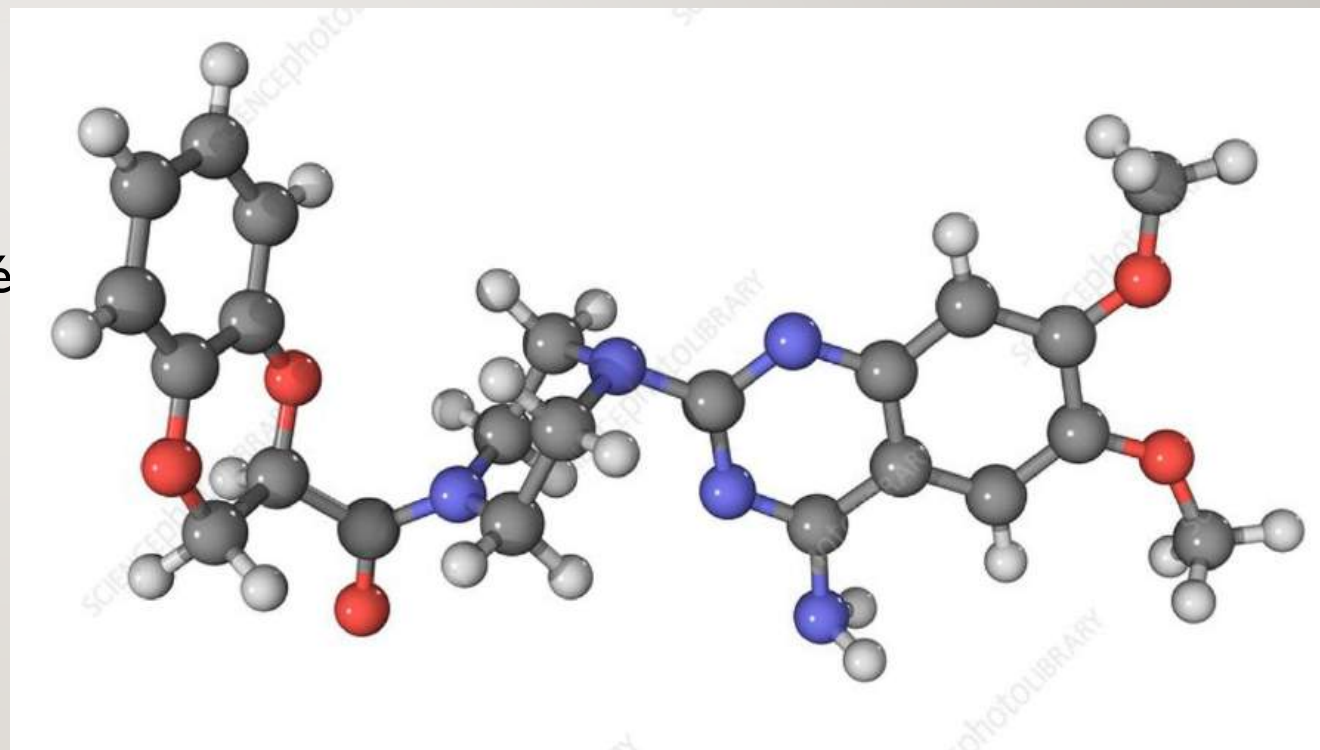
Selective (α_2 -selective)

- Yohimbine
- Idazoxan



ALFA-I SZELEKTÍV BLOKKOLÓK KÖZÜL A DOXAZOSIN ELŐNYEI

- Anyagcsere semlegesség
- Lipid profilra gyakorolt kedvező hatás
- Prostata hipertrófiára gyakorolt mérséklő hatás
- A diasztolés érték csökkentése
- Raynaud kór mérséklő hatás
- Hosszú felezési idő
- Kedvezőtlen – first dose effect





ÖSSZEFOGLALÁS: A STRESSZ INDUKÁLTA HIPERTÓNIA GYÓGYÍTÁSÁRA TÖBB LEHETŐSÉG ÁLL RENDELKEZÉSRE



- Nem gyógyszeres intervenciók
 - Stresszoldás, jóga, torna, és alvás és az étkezés minőség javítása
- Gyógyszeres lehetőségek
 - Centrálisan ható szerek
 - Alfa blokkolók
 - Béta blokkoló

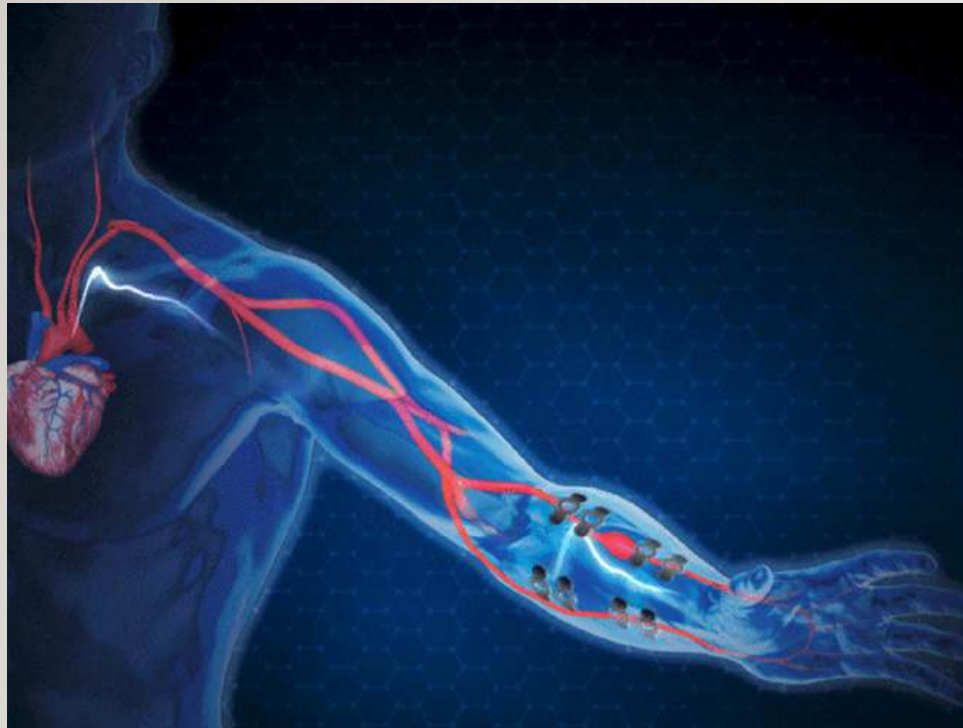


A VÉRNYOMÁS KONTROLL A CÉL

- Közismert, hogy 50 éves kor után minden 2-3. - ember hipertóniában szenved.
- Ennek kialakulásában a stressznek is nagy szerepe lehet.
- Tudjuk, hogy a modern ember élete a stressz nélkül szinte elképzelhetetlen.
- A vérnyomás kontrollját – és nem csak kezelését - komplex metodikával életmódváltás mellett több támadáspontú antihipertenzív terápiával tudjuk elérni és fenntartani.



HOVÁ TART A VILÁG ? (ELECTRONIC TATTOOES)





VÉGEZETÜL EGY CSEPP NYUGALOM

„Légy az akiből árad a nyugalom
Légy az, kire nem hat a hatalom.
Nyújtsd oda, hol kérik a kezedet,
S menj oda, hol fázik a szeretet.”

Gárdonyi Géza (1863-1922)

