

VOJENSKÉ ZDRAVOTNICKÉ LISTY

ROČNÍK LIX

PROSINEC 1990

ČÍSLO 5/6

616.12-088.331.1:577.17-018:616-004.6

SEROTONIN A HYPERTENZE

Plk. MUDr. Zdeněk ANTOŠ, CSc., Ing. Marie ZICHOVÁ, CSc., pplk. MUDr. Václav MICHAL,
pplk. MUDr. Bohuslav CHOLUJ, CSc., MUDr. Jan ERNEST, plk. MUDr. Vladimír FILIP
Ústřední vojenská nemocnice, Praha
(náčelník: genmj. doc. MUDr. Vladimír Dbalý, CSc.)

Věnováno k 60. narozeninám plk. prof. MUDr. Vladimíra Pidrmána, DrSc.

Úvod

Role serotoninu u hypertenze byla dlouho sporná. Teprve nedávné studie prokazují, že dlouhodobě zvýšené hladiny serotoninu v séru vedou k hypertenzi a jejímu udržování. Zda serotonin působí přímo na hladké svalstvo cév, nebo zvyšuje účinek dalších vasoaktivních látek, není s konečnou platností vyřešeno.

Abnormálně vysoké hladiny serotoninu v séru mohou být i důsledkem jeho zhoršeného metabolismu. Výrazně zvýšená hladina bývá i výsledkem nadměrného uvolňování z hyperreaktivních destiček při agregaci. U všech stavů, kde shlukování destiček je zvýšeno, stoupá hladina serotoninu v séru. Autoři vyšetřili hladinu serotoninu u nemocných s esenciální hypertenzí a předběžné závěry předkládají v této práci. Podle dostupných informací se dosud nikdo v našem státě touto problematikou blíže nezabýval.

Soubor nemocných a metodika vyšetření

V druhém pololetí 1989 bylo vyšetřeno 16 nemocných s esenciální hypertenzí, 14 mužů a 2 ženy. Průměrný věk souboru byl 47,5 let. Všichni měli zjišťovaný zvýšený krevní tlak nejméně 2 roky a šlo o esenciální hypertenzi I.–II. stupně dle klasifikace WHO.

U všech nemocných byla podrobně vyšetřena anamnéza, objektivní nálezy, renální funkce (včetně clearance, Addisova sedimentu, izotopové nefrografie), RTG P+S, klidová EKG křivka. Dále spiroergometrie, fluorescenční angiografie očního pozadí, komplexní metabolismus lipidů a lipoproteinů a komplexní hemokoagulace. U všech bylo provedeno neurologické vyšetření a topický neurologický nálezy byly většinou normální.

Krev na serotonin bylo odebráno za standardních podmínek ráno nalačno. Stanovení serotoninu bylo provedeno radioimunoanalytickou metodou po předchozí acetylaci vzorků. Použili jsme soupravy firmy Byk-Gulden, katalogové číslo SER-160.

Výsledky

Významně zvýšenou hladinu serotoninu jsme zjistili u 4 nemocných, vesměs mužů. Nejkratší doba zjištěné hypertenze v této skupině byla 2 roky, nejdelší 13 let. U ostatních nemocných v souboru byla hladina serotoninu buď zcela normální, nebo blízka horní hranici normy.

V uvedené skupině osob se zvýšenou hladinou serotoninu bylo nejmladšímu pacientovi 35 let, dvěma nejstarším 59 let. Pokusili jsme se stanovit, zda při zvýšené hladině serotoninu je možné najít společné ukazatele, především ty, které zvyšují riziko aterosklerózy a ischemické choroby srdeční.

Zjistili jsme, že všichni nemocní s výrazně zvýšenou hladinou serotoninu mají pozoruhodné údaje v osobní anamnéze. U nejmladšího to byly necharakteristické oprese na hrudníku a cefalea. U dalšího nemocného byl v anamnéze proběhlý srdeční infarkt, v době vyšetření byl oběhově zcela kompenzován. Třetí nemocný prodělal dvě transienční ischemické ataky CNS a měl diabetes mellitus II. typu. Poslední nemocný měl stabilizovanou ischemickou chorobu srdeční – nebolestivou formu – a v minulosti prodělal netransmurální srdeční infarkt.

U všech čtyř nemocných byl nápadný nedostatek pohybové aktivity.

Všichni mají závažnou poruchu lipidového metabolismu. U nejmladšího byla zjištěna rodinná kombinovaná hyperlipoproteinémie s fenotypem IIb. U dal-

	J. R. 1954 SEROTONIN v séru 270,330 µg/l	O. M. 1935 SEROTONIN 291,520 µg/l	V. K. 1930 SEROTONIN 248,060 µg/l	V. K. 1930 SEROTONIN 272,060 µg/l
TRVÁNÍ (ZJIŠTĚNÍ) HYPERTENZE	7 let	9 let	13 let	2 roky
R A STRAN ICHS, ATERO	+	–	–	–
O A	NECHAR. OPRE- SE, CEFALIA	ICHS, IM	TIA, DM II.	ICHS, IM
KOUŘENÍ	–	–	+	+
NEDOSTATEK POHYBU	+	+	+	+
NADVÁHA	+	+	+	–
SOUČASNÁ LÉČBA	–	CORINFAR	MODURETIC	DEPRAZOLIN
SOUČASNÝ TK	150/80	155/80	160/80	155/95
RENÁLNÍ FUNKCE	NORM.	NORM.	NORM.	NORM.
KLIDOVÝ EKG	NORM.	JIZVA PO IM	NORM.	NORM.
SPIROERGOMETRIE	NORM.	+	NORM.	+
FLUOR. ANGIOGRAFIE OČNÍHO POZADÍ	NORM.	+	NORM.	NEHODNOTITEL.
METABOLISMUS LIPIDŮ a LP	Rodinná kombino- vaná HLP s fen- typem IIb.	Polygen. H.CH. s fen. IIa.	HLP IV. WHO	Primární hypoalfa- lipoprotein.
KOMPLEXNÍ HEMOKOAGULACE	INKLINACE K HY- PERKOAGULACI	INKLINACE K HY- PERKOAGULACI	HYPERKOAGU- LAČNÍ STAV	HYPERKOAGU- LAČNÍ STAV

šho polygenní hypercholesterolémie s fenotypem IIa. Třetí nemocný měl hyperlipoproteinemii IV. dle WHO a poslední primární hypoalfalipoproteinemii.

U všech čtyř nemocných byla jednoznačná inklinace k hyperkoagulaci až hyperkoagulační stav.

Ostatní sledované údaje neměly podstatný význam. Fluorescenční angiografie očního pozadí prokázala pozitivní nález ve smyslu angiosklerózy jen v jednom případě. U dalších 2 byla normální a u posledního nehodnotitelná pro kataraktu. U několika členů souboru s normální hladinou serotoninu byl nález na očním pozadí těžší než u těch, kteří měli serotonin zvýšený.

Přehledné údaje nemocných s vysokou hladinou serotoninu jsou uvedeny v tabulce.

Rozprava

Serotonin (5-hydroxytryptamin) je v těle vytvářen enterochromafinovými buňkami. Ty byly objeveny nejprve v biliárním traktu a střevech. Odtud název enteramin. Později bylo prokázáno, že může být vytvářen i v jiných orgánech včetně mozku.

Serotonin má řadu protichůdných účinků na kardiiovaskulární systém u zdravých živočichů. Po nitrožilním podání může způsobit jak vzestup, tak i pokles TK. Závisí to na živočišném druhu, způsobu podání i dávce.

U většiny z nich pozorujeme 3 fáze:

1. krátce trvající depresorickou fázi s těžkou bradykardií
2. presorickou fázi se vzestupem TK
3. fázi prolongované hypotenze.

Vázodilatace je pozorována především na arteriálách, zatímco k vazokonstrikci dochází na velkých tepnách a prekapilárách. V koronárním a končetinovém řečišti kontrahuje serotonin velké tepny, ale zvyšuje celkový průtok krve v této oblasti, pokud nejde o cévy poškozené (8).

Serotonin je inaktivován v játrech a plicních endoteliálních buňkách. Velké množství serotoninu je shromažďováno v krevních destičkách. V séru u lidí je serotonin za normálních okolností v malé koncentraci. Normální hodnoty u mužů jsou 103–223 µg/l, u žen 91–122 µg/l.

Hladiny serotoninu dostačující k aktivaci cévních hladkých svalů je dosaženo pravděpodobně jen v místech poškozeného endotelu, kde dochází k agregaci destiček (4, 8). Signifikantně zvýšené hladiny byly zjištěny například během kardiokirurgických výkonů, v pooperačním období se normalizovaly (2).

Serotonin může způsobit kontrakci hladkého svalstva cév:

1. Pomocí přímé aktivace serotonergických S2 receptorů na hladkém svalstvu cév. Selektivní S2 serotonergický antagonist tento účinek blokuje,
2. Působením na jiné vázoaktivní neurohumorální mediátory mající význam v patogenezi hypertenze, především norepinefrin a angiotensin II.

Serotonin může relaxovat hladké svalstvo cév:

1. aktivací serotonergických S1 receptorů na endoteliálních buňkách,
2. aktivací nebo inhibicí prejunkčních serotonergických S1 receptorů na adrenergických nervových zakončeních, což má za následek omezené uvolňování norepinefrinu,
3. aktivací postjunkčních inhibitorů betaadreno-receptorů,
4. uvolňováním vázoaktivních intestinálních polypeptidů,
5. stimulací produkce prostacyklinů (8).

V posledních letech došlo k renesanci zájmu o vztah serotoninu k hypertenzi. Serotonin značně ovlivňuje periferní krevní cévy a tím může hrát významnou roli v patogenezi tohoto onemocnění (6).

Jakým mechanismem serotonin na cévy hypertoniků působí, není dosud přesně známo. Je velmi pravděpodobné, že je jen článkem v řetězu přenašečů, který zahrnuje aminy, peptidy, deriváty kyseliny arachidonové a další složky. Není však vyloučeno, že serotonin by mohl hrát primární roli ve fenoménu hypertenze jako neurotransmitter účastnící se centrální regulace TK.

Experimentálně bylo prokázáno, že snižoval totální cévní rezistenci na dolních končetinách u zdravých opic, ale vedl k významnému zvýšení cévní rezistence u opic s aterosklerózou. Ateroskleróza tudíž značně potencuje konstriční účinek serotoninu na velkých tepnách končetin. To má zřejmě významné praktické důsledky.

Destičky, obsahující značné množství serotoninu, mohou agregovat na místech endoteliální dysfunkce způsobené aterosklerotickou lézí a serotonin uvolňovat. To hraje významnou roli v prolongovaném cévním spazmu u aterosklerotických tepen. Konstrikce tepen je způsobena serotoninem prostřednictvím působení na S2 receptory.

Předběžné studie na destičkách aktivovaných sekundárně na poškozeném endotelu u králíků ukazují, že jeho důsledkem je velké uvolňování serotoninu. V současné době se považuje za prokázané, že interakce mezi destičkami a stěnou krevních cév hraje důležitou roli ve vaskulárním spazmu.

Serotonin má mohutný vazokonstriční efekt i na normální artérie. U nich se však tento účinek výraz-

něji hemodynamicky neprojeví. V případě postižení tepen aterosklerózou se však situace mění. Patologicky změněná místa jsou hypersenzitivní na konstriční účinek serotoninu.

Představa, že serotonin hraje významnou roli u chronické hypertenze je kromě toho podporována výrazným antihypertenzním účinkem serotonergického S2 antagonisty ketanserinu, který je účinným antihypertenzivem (7, 8).

Destičky hypertoniků obsahují méně serotoninu, jsou však více senzitivní na různé agregující podněty. Rovněž přezívání destiček je u těchto lidí zkráceno.

U hypertenze je odpověď na mnoho konstričních podnětů zvýšená. Presorická odpověď je na serotonin asi 2krát silnější než u normotenzních. Nejpravděpodobnější výklad pro přehnanou odpověď na aktivaci serotonergických receptorů je větší mobilizace kalcia z intracelulárního prostoru (5).

Serotonergický S2 receptorový blokátor ketanserin snižuje TK prostřednictvím periferní vazodilatace. Působí více na diastolický tlak (1, 8). Další serotonergický S2 antagonist ritanserin má slabší účinky. Krevní tlak sice snižuje, ale ne na normální hodnoty (3).

Všichni hypertonici se zvýšenou hladinou serotoninu v souboru této práce mají závažnou poruchu lipidového metabolismu a sklon k hyperkoagulací až hyperkoagulační stav. To je plně vysvětlitelné údaji uvedenými v rozpravě.

Souhrn

Autoři vyšetřili hladinu serotoninu u 16 nemocných s esenciální hypertenzí trvající nejméně 2 roky. Významně zvýšenou hladinu našli ve 4 případech. U všech těchto nemocných byly závažné údaje v anamnéze, nedostatek pohybové aktivity, výrazná porucha lipidového metabolismu a sklon k hyperkoagulací až hyperkoagulační stav. Všechna ostatní provedená vyšetření neměla větší význam. Platí to i o fluorescenční angiografii očního pozadí, kde u několika osob s normální hladinou serotoninu byly změny na pozadí výraznější než u těch, u nichž byl serotonin výrazně zvýšený. Předběžně možno konstatovat, že při vysoké hladině serotoninu je nutné provést podrobné vyšetření metabolismu lipidů a lipoproteinů a komplexní hemokoagulaci.

Literatura

1. ANGER, C. – CARTER, J. – PRYS-ROBERTS, C.: Antihypertensive mechanism of ketanserine in postoperative hypertension after cardiopulmonary bypass. *Anest. Anal.*, 67, 1988, s. 99–106.
2. ANGER, C. – PRYS-ROBERTS, C.: Plasma serotonin concentrations during and after cardiac surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 1, 1984, s. 11–20.
3. HOSIE, J. et al.: Does acute serotonergic type 2 antagonism reduce blood pressure? Comparative effects of single doses of ritanserine and ketanserine in essential Hypertension. *J. Cardiovasco-Pharmacol.*, 10, 1987, s. 986–988.
4. HOUSTON, D. – VANHOUTTE, P.: Serotonin and the vascular system. Role in health and disease and implications for therapy. *Drugs*, 31, 1986, s. 149–163.

5. LEQUAN BANG, KH. – LAUDE, D. – DEVYNCK, M.: Platelet cytosolic free Ca concentration and serotonin (5HT) content in essential hypertension. *J. Hypertens.* 5, 1987, s. 237 až 240.
6. SHARMA, A. et al.: Involvement of catecholamines and serotonin in human hypertension. *Pharmacol Res. Commun.*, 17, 1985, s. 565–574.
7. VANHOUTTE, P. et al.: Serotonergic mechanism in hypertension. Focus on the effects of ketanserin. *Hypertension*, 11, 1988, s. 111–133.
8. ZANCHETTI, A. – VANHOUTTE, P.: Symposium on Serotonin and Cardiovascular Regulation: A New Approach to Hypertension. *J. Hypertens.* 4, Suppl. 1, 1986, s. 1–110.

Klíčová slova: Serotonin; Hypertenze; Porucha lipidového metabolismu; Ateroskleróza.