

Hypertenze a ledviny
Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN

Hypertenze je epidemiologicky závažný stav způsobující celé spektrum kardiovaskulárních komplikací. Zhoršuje prognózu u všech chronických onemocnění ledvin. Hypertenzní nefropatie je samostatné onemocnění, způsobené primárně vysokým tlakem. Po diabetické nefropatii je uváděna jako druhá nejčastější příčina terminálního selhání ledvin. V poslední době je však tento názor zpochybňován. Diagnóza diabetické ani hypertenzní nefropatie není obvykle potvrzena biopsií, protože ta se pro léčbu nepovažuje za nutnou. Pokud je biopsie provedena z důvodu širší diferenciální diagnózy, nacházejí se u starších pacientů často kombinovaná histologická poškození nebo jiné primární onemocnění ledvin.

Experimentální modely hypertenze u hlodavců názorně ukazují, že samotný krevní tlak nevede nutně k poškození ledvin – například spontánně hypertenzní potkani nemají významné změny ledvin, ani když jsou krmeni dietou s vysokým obsahem soli. Příbuzný kmen spontánně hypertenzních potkanů náchylných k iktu má obvykle ještě vyšší tlak, ale hypertenzní poškození ledvin pouze při podávání diety s vysokým obsahem soli. Naopak normotenzní kmen Sprague-Dawley mírně zvýší tlak při odstranění 5/6 ledvinové tkáně a vykazuje výrazné renální postižení, ale zde je primární příčinou nepochybně redukce funkčních nefronů, spíše než hypertenze.

Naše skupina se dlouhodobě věnuje zkoumání modelu hypertenze závislé na angiotenzinu II, u potkanů transgenních pro myši reninový gen typu 2 (TGR). Heterozygotní samci po narození rychle vyvinou celoživotní hypertenzi se systolickým tlakem kolem 180-200 mmHg. Proti kongennímu normotenznímu kmeni HanSD mají mírně vyšší proteinurii a některé histologické známky onemocnění ledvin, ale nikoliv terminální renální selhání. Výrazné poškození ledvin u nich nastává opět pouze po redukci ledvinové tkáně o 5/6.

Důležitou otázkou je vliv léčby tlaku na redukci renálního postižení. U našeho přesně definovaného modelu zlepšuje renální parametry inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAS), ale při dosažení stejného krevního tlaku i léčba na základě diuretik kombinovaných s alfa/betablokátozem labetalolem. Proteinurie a intersticiální postižení jsou však menší při léčbě blokádou RAS. Výsledky lze ještě zlepšit kombinovanou léčbou, například s antagonisty endotelinových receptorů A nebo solubilní epoxydové hydrolázy. V případě použití všech těchto tří postupů dohromady byly však výsledky na úrovni samotné inhibice RAS a veškerý přídatný efekt se vytratil. Největším přínosem práce naší skupiny jsou dlouhodobá pozorování, protože rozdíly v účinku léčby jsou často významně rozdílné až po měsících sledování.

Ledviny postižené jakoukoliv primární chorobou mohou způsobovat sekundární hypertenzi aktivací sympatiku, produkcí reninu a retencí sodíku. Zdravé ledviny by naopak měly vysoký tlak regulovat zejména pomocí tlakové natriurézy. Aktivace RAS však tento mechanismus brzdí a křivku vylučování sodíku posunuje doprava k vyšším tlakům. Není překvapivé, že léčba blokátory RAS zlepšuje kardiovaskulární i renální prognózu pacientů a že je účinná i u REN-2 transgenních zvířat. Velmi podobné výsledky byly prokázány i při podávání inhibitorů sodíko-glukózoového kotransportéru typu 2 (SGLT2). Společným mechanismem je inhibice reabsorbce sodíku v proximálním tubulu, což vede ke zvýšené nabídce sodíku a chloridů v oblasti macula densa a k vazokonstrikci aferentní arterioly. Tento jednoduchý mechanismus snižuje přetížení glomerulů, glomerulární filtraci a metabolické nároky na další reabsorpci. Paradoxně u REN-2 transgenních potkanů ani dvouměsíční léčba glifloziny neměla vliv na postižení ledvin a pouze mírně snížila krevní tlak.

Publikace:

1. ČERTÍKOVÁ CHÁBOVÁ V, KUJAL P, VAŇOURKOVÁ Z, ŠKAROUPKOVÁ P, SADOWSKI J, KOMPANOWSKA-JEZIERSKA E, TESAŘ V, HAMMOCK B, IMIG J, MAXOVÁ H, ČERVENKA L, VANĚČKOVÁ I. Addition of Endothelin A-Receptor Blockade Spoils the Beneficial Effect of Combined Renin-Angiotensin and Soluble Epoxide Hydrolase Inhibition: Studies on the Course of Chronic Kidney Disease in 5/6 Nephrectomized Ren-2 Transgenic Hypertensive Rats *Kidney and Blood Pressure Research*. 2019, 44(6), 1493-1505. ISSN 1420-4096.
2. ČERTÍKOVÁ CHÁBOVÁ, V., VERNEROVÁ, Z., KUJAL, P., HUSKOVÁ, Z., ŠKAROUPKOVÁ, P., TESAŘ, V., KRAMER, HJ., KOMPANOWSKA-JEZIERSKA, E., WALKOWSKA, A., SADOWSKI, J., ČERVENKA, L., VANĚČKOVÁ, I. Addition of ETA receptor blockade increases renoprotection provided by renin-angiotensin system blockade in 5/6 nephrectomized Ren-2 transgenic rats. *Life sciences*. 2014, 118(2), 297-305. ISSN 0024-3205. e-ISSN 1879-0631.
3. KUJAL, P., ČERTÍKOVÁ-CHÁBOVÁ, V., VERNEROVÁ, Z., WALKOWSKA, A., KOMPANOWSKA-JEZIERSKA, E., SADOWSKI, J., VAŇOURKOVÁ, Z., HUSKOVÁ, Z., OPOČENSKÝ, M., ŠKAROUPKOVÁ, P., SCHEJBALOVÁ, S., KRAMER, H., RAKUŠAN, D., MALÝ, J., NETUKA, I., VANĚČKOVÁ, I., KOPKAN, L., ČERVENKA, L. Similar renoprotection after renin-angiotensin-dependent and independent antihypertensive therapy in 5/6-nephrectomized Ren-2 transgenic rats: are there blood pressure-independent effects? *Clinical and experimental pharmacology and physiology*. 2010, 37(12), 1159-1169. ISSN 0305-1870. e-ISSN 1440-1681.