

## Renal hypertension: pathogenesis and treatment

Oksa A, Gazdikova K, Tisonova J

### Renálna hypertenzia: patogenéza a liečba

#### Abstract

**The kidney is both the source and target of high blood pressure. The pathogenesis of renal parenchymatous hypertension is significantly affected by sodium retention, inappropriate activity of vasopressor systems and other factors. Drugs inhibiting the renin-angiotensin system are the treatment of choice in diabetic and non-diabetic nephropathies. The nephroprotective effect of long-acting dihydropyridine calcium channel blockers as well as of other compounds is currently under investigation. (Short communication)**

Renálna (nefrogénna) hypertenzia je najčastejšou formou sekundárnej hypertenzie. V užšom zmysle ide o hypertenziu pri ochoreniach parenchýmu obličiek, v širšom zmysle zahŕňa aj renovaskulárnu hypertenziu pri stenóze renálnej artérie. Samostatnú problematiku tvorí hypertenzia u pacientov s hemodialyzačnou liečbou a po transplantácii obličky. V ďalšom sa venujeme len patogenéze a liečbe renoparenchýmovej hypertenzie (RH).

Vzťah medzi obličkami a hypertenziou je obojstranný: ochorenie obličiek môže byť zdrojom hypertenzie a naopak, hypertenzia akéhokoľvek pôvodu môže poškodiť obličky či významne urýchliť progresiu existujúcej nefropatie. Relatívne vyššie hodnoty krvného tlaku (TK) pri porovnaní so zdravými kontrolami nachádzame už vo včasnej fáze nefropatií, keď je glomerulová filtrácia (GF) ešte normálna. So znižovaním GF incidencia aj závažnosť hypertenzie narastá. K prediktívnym faktorom RH patrí okrem sérového kreatinínu mužské pohlavie, vek, obezita a príjem soli. Vzťah medzi typom nefropatie a RH je pomerne voľný, ale výskyt hypertenzie je častejší pri niektorých glomerulopatiách (postinfekčná, fokálna segmentová, membránovoproliferatívna a mezangioproliferatívna glomerulonefritída, diabetická nefropatia) a tubulointersticiálnych poruchách (polycystické obličky, analgetická nefropatia, refluxná nefropatia). V patogenéze RH má kľúčovú úlohu retencia sodíka (Na) a vody, neprimeraná aktivita renín-angiotenzínového systému (RAS) a aktivácia sympatika. Uvažuje sa aj o zníženej syntéze renálnych vazodepresorov (prostaglandíny, medulipíny), zvýšenej produkcii endotelínu, v pokročilej fáze renálnej insuficiencie aj o inhibícii syntázy oxidu dusíka v dôsledku kumulácie metylarginínu a inhibícii Na,K-ATPázy látkami podobnými ouabaínu, resp. digoxínu. Retenciu Na a vody spôsobuje pravdepodobne porucha mechanizmu tlakovej nátriurezy, a to v dôsledku zvýšenej preglomerulovej cievnej rezistencie, zníženého ultrafiltračného koeficientu nefrónov pri ich normálnej počte alebo pri vrodenej či získanej redukcii počtu nefrónov, zvýšenej tubulárnej resorpcie sodíka či kombinácie uve-

#### Abstrakt

Obličky môžu spôsobiť vysoký krvný tlak a zároveň môžu byť jeho obeťou. Patogenéza renálnej parenchymatóznej hypertenzie je podmienená retenciou sodíka, nedostatočnosťou vazopresorického systému a ďalšími faktormi. Lieky inhibujúce renín-angiotenzínový systém sú cestou voľby pri diabetickej aj nediabetickej nefropatii. Nefroprotektívny účinok dlhopôsobiacich dihydropyridínových blokátorov kalciových kanálov sú súčasťou výskumu.

dených mechanizmov. Retencia Na je nevyhnutnou, ale nie dostatočnou podmienkou pre vznik RH. Súčasne sa predpokladá zvýšená senzitivita na Na, a teda zvýšená pohotovosť k vazokonstrikcii v dôsledku porušenej cievnej steny (endotelu alebo od endotelu nezávislej myogénnej regulácie), zvýšená aktivita presorických systémov, resp. ich nedostatočná supresia pri retencii Na a vody (dokázaná v experimente a v klinických štúdiách pre RAS).

Zatiaľ najkonzistentnejšia hypotéza vzniku RH predpokladá existenciu dvoch odlišných skupín nefrónov v obličkách (1):

- dlhodobo ischemizované nefróny znižujú exkréciu Na a zvyšujú produkciu renínu,
- hyperfiltrujúce (adaptačné) nefróny pôsobia opačne.

Obe skupiny nefrónov sa navzájom ovplyvňujú: zvýšená sekrecia renínu v ischemických nefrónoch zvyšuje resorpciu Na v hyperfiltrujúcich nefrónoch, a tak do istej miery tlmí jeho nadmernú exkréciu. Znížená sekrecia renínu v týchto nefrónoch zriedi ju v systémovej cirkulácii nadprodukcii renínu z ischemických nefrónov, ale výsledná koncentrácia nestačí na udržanie tonusu eferentných arteriol týchto nefrónov, preto ich prietok, a tým aj exkréciu Na klesá. Výsledkom vzájomného pôsobenia heterogénnych skupín nefrónov je zvýšený produkt Na/renín, ktorý vedie k hypertenzii. Autori tejto hypotézy rozširujú jej platnosť aj na patogenézu esenciálnej hypertenzie, čím potvrdzujú 40 rokov starý názor Goldblatta, podľa ktorého je aj esenciálna hypertenzia spôsobená poruchou intrarenálnej hemodynamiky.

V oblasti terapie RH sa v poslednej dekáde riešili dve otázky: aký je cieľový TK a či sú rozdiely v renoprotektívnom účinku jednotlivých antihypertenzív. Mogensen (2) zo závislosti medzi TK a mikroalbuminúriou, resp. poklesom GF u pacientov s diabetickou nefropatiou odvodil, že mikroalbuminúria klesá až na nulové hodnoty pri strednom arteriálnom TK < 95 mmHg a GF je stabilná pri strednom TK < 105 mmHg. Vo veľkej prospektívnej štúdií MDRD (3) sa dosiahlo spomalenie poklesu GF u pacientov s chro-

níckými ochoreniami obličiek (diabetici na inzulínoterapii boli vylúčení) pri cieľovom TK <130/80 mmHg (stredný TK <98 mmHg), pričom pacienti s proteinúriou >1 g/d profitovali z ešte nižších hodnôt (TK <125/75 mmHg, t.j. stredný TK <92 mmHg). Z týchto záverov vychádza aj správa JNC VI, ktorá za cieľový TK u pacientov s ochorením obličiek považuje hodnotu <130/85 mmHg (stredný TK <100 mmHg).

Otázka výberu najvhodnejšieho antihypertenzíva sa pokladá za zodpovedanú predovšetkým u pacientov s diabetickou nefropatiou, kde je dostatok dôkazov o špecifickom renoprotektívnom účinku (nezávislom od zníženia TK) inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI). Indikujú sa preto aj u normotenzných diabetikov s mikroalbuminúriou. Nie je zatiaľ celkom jasné, či sa ACEI majú podávať aj v prevencii incipientnej diabetickej nefropatie, resp. progresie od normoalbuminúrie do mikroalbuminúrie. Úloha ACEI u nediabetických nefropatií bola donedávna menej zrejماً pre nedostatok reprezentatívnych klinických sledovaní. Talianske multicentrické štúdie AIPRI a najmä REIN však priniesli dôkazy o výhodách ACEI aj v tejto skupine pacientov. V porovnaní s konvenčnými antihypertenzívami benazepril, resp. ramipril znížil riziko progresie nefropatií o viac než 50 %. Pri nemožnosti podávať ACEI (kontraindikácie, vedľajšie účinky) by teoreticky mali byť minimálne rovnako účinné antagonisty angiotenzínových receptorov (AII), ale dlhodobé sledovania ani porovnávacie štúdie s ACEI u pacientov s nefropatiami nie sú k dispozícii. Niektoré údaje naznačujú, že úplnejšia blokáda RAS po AII, resp. kombinácii ACEI a AII by mohla výraznejšie ovplyvniť proliferatívne procesy v rôznych orgánoch.

Význam blokátorov kalciových kanálov (BKK) v liečbe RH závisí od ich chemického zloženia. Podľa metaanalýzy Makiho a spol. (4) dihydropyridíny (DHP) s krátkodobým účinkom mierne spomalili tempo poklesu GF u nediabetických nefropatií (menej ako ACEI), ale progresiu diabetickej nefropatie dokonca urýchlili a pri celkovom hodnotení nemali žiadny efekt na progresiu ani na proteinúriu. Pri celkovom hodnotení štúdií s non-DHP BKK bol účinok na uvedené parametre mierne pozitívny. V súčasnosti prebiehajú prospektívne sledovania s DHP II. generácie, u ktorých sa predpokladá väčší renoprotektívny účinok.

Asi u 2/3 pacientov s RH je potrebná kombinácia antihypertenzív, najčastejšie ACEI s diuretikami (synergický efekt) alebo s BKK (aditívny efekt na TK s možnou potenciáciou renoprotektívneho účinku). Vzhľadom na účasť zvýšenej aktivity sympatiku v patogenéze RH majú svoje miesto v terapii aj sympatolytiká, a to najmä vazodilatačné betablokátory (karvedilol, celiprolol), ktoré nezhoršujú perfúziu obličiek a podľa zatiaľ ojedinelých správ znižujú proteinúriu. Renoprotektívny efekt sa v experimente dokázal aj u agonistu imidazolínových receptorov moxonidínu. Vo vývoji sú antagonisty endotelínových receptorov, ktoré by vzhľadom na analógiu s látkami ovplyvňujúcimi RAS mohli znamenať ďalší krok nielen v liečbe RH, ale aj v spomalení progresie obličkových ochorení.\*

\*Práca bola prednesená na Spolku slovenských lekárov v Bratislave 4.10.1999.

### Literatúra

1. Sealey J.E., Blumenfeld J.D., Bell G.M. et al.: On the renal basis of essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relation. *J. Hypertens.*, 6, 1988, s. 763–777.
2. Mogensen C.E., Hansen K.W., Osterby R., Damsgaard E.M.: Blood pressure elevation versus abnormal albuminuria in the genesis and prediction of renal disease in diabetes. *Diabetes Care*, 15, 1992, s. 1192–1204.
3. Klahr S., Levey A.S., Beck G.J. et al.: The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 330, 1994, s. 877–884.
4. Maki D.D., Ma J.Z., Louis T.A., Kassiske B.L.: Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch. Intern. Med.*, 155, 1995, s. 1073–1080.

Klinika farmakoterapie ÚPKM v Bratislave

**Correspondence to:** MUDr. A. Okša, CSc., phone: +421.7.5936 9306, fax: +421.7.5477 3906, e-mail: [oksa@upkm.sk](mailto:oksa@upkm.sk)

---

### SHORT COMMUNICATION

---

## Diabetic nephropathy

Pontuch P

## Diabetická nefropatia

### Abstract

**Low-protein diet decreases hyperfiltration and albuminuria, and slows down the decrease in glomerular filtration in diabetic patients with incipient diabetic nephropathy (DN). The**

### Abstrakt

Nízkobielkovinová diéta znižuje hyperfiltráciu a albuminúriu a u diabetikov s incipientnou DN spomaľuje pokles GF. V incipientnej a manifestnej DN sa odporúča denný príjem 0,6–0,8 g