



2 Teorie úlohy systémové vaskulární rezistence (SVR) při vzniku hypertenze závislé na soli a mineralokortikoidech. Podle této teorie (B) zvýšený příjem soli je spojen se zvýšenou retencí soli a přechodným zvýšením srdečního výdeje (CO) a současně s neschopností reagovat rozšířením cév a snížit systémovou vaskulární rezistenci včetně renální vaskulární rezistence (RVR). Zvýšený krevní tlak vede ke zvýšenému vylučování soli, avšak toto vyloučení sodíkových iontů močí (tlaková natriuréza) není dostatečné, aby vylučování soli bylo rovno jejímu příjmu, protože u jedinců citlivých k soli je tlaková natriuréza limitovaná abnormální (nesníženou) RVR, takže krevní tlak zůstává dále zvýšený. Pravá část obr. (B) také ukazuje, že po iniciaci hypertenze dojde ke snížení CO na původní úroveň a ke zvýšení SVR nad původní úroveň. Zvýšená SVR pak udržuje krevní tlak na zvýšené úrovni.

U zdravých jedinců (A) zvýšený příjem soli vyvolá zvýšenou retenci soli a přechodné zvýšení CO, ale nevede ke vzniku hypertenze, protože potenciální účinky zvýšeného CO na krevní tlak jsou kompenzovány snížením SVR. Současný pokles RVR přispívá ke snížení tlaku, protože při poklesu RVR dochází ke zvýšenému vylučování soli ledvinami, až se dosáhne rovnováhy mezi příjmem a výdejem soli. SVR následně stoupá a CO klesá na původní úroveň, takže nedojde ke zvýšení krevního tlaku. Mechanismy, které vedou ke změnám v CO a SVR po vzniku hypertenze, nejsou zcela objasněny a mohou kromě autoregulace zahrnovat řadu dalších faktorů. Všechny orig.: M. Pravenec a T. Kurtz

nacházejících se v distálních tubulech ledvin citlivých k účinkům aldosteronu. Tyto kanály jsou exprimované nejen v renálních tubulech, ale i v dalších tkáních včetně mozku a cév. Existuje řada důkazů, že změněná aktivita ENaC v mozku nebo

cévách může zvýšit sympatickou nervovou aktivitu, ovlivnit vaskulární rezistenci a snížit normální vazodilatační odpověď na vyšší příjem soli. Bylo např. zjištěno, že zvýšená aktivita ENaC v endotelu (vrstvě buněk vystylající vnitřní povrch cév) může snižovat aktivitu oxidu dusnatého v rezistentních arteriích (Kusche-Vihrog a kol. 2014). Protože oxid dusnatý má vazodilatační účinky na hladké svaly cév, zvýšená aktivita ENaC způsobí SVR. Zvýšená aktivita ENaC v cévách může vyvolat hypertenzi (závislou na soli) snížením schopnosti krevních cév normálně se rozšiřovat, a tak snižovat vaskulární rezistenci v odpověď na vyšší příjem soli.

Nevyřešené kontroverze

Proč dosud nebyla vyřešena kontroverze ohledně hemodynamických abnormalit vedoucích ke vzniku hypertenze závislé na mineralokortikoidech a soli? Hlavní důvod spočívá ve skutečnosti, že všechny mně známé předchozí studie překvapivě postrádaly odpovídající kontroly – tedy k soli rezistentní jedince s normálním tlakem (např. z nejnovějších Obst a kol. 2004 či May 2006). Žádná z prací neporovnála změny v CO a SVR, které se dějí v organismu během podávání soli a mineralokortikoidů oproti podávání soli jedincům, kteří nedostávali mineralokortikoidy. Bez srovnání se zdravými kontrolními jedinci tyto studie nemohly zjistit, zda retence soli vyvolaná společným podáním vyšších dávek soli a mineralokortikoidů způsobuje abnormální nebo normální změny v CO či SVR, tedy změny rozdílné od těch pozorovaných u kontrolních osob (zvířat), kterým byly podány vyšší dávky soli, ale bez mineralokortikoidů. A nemohly tak odhalit, že normální hemodynamická odpověď na vyšší příjem soli zahrnuje podstatné zvýšení retence soli a CO spolu s významným snížením SVR, čímž jsou limitovány případné účinky zvýšeného CO na krevní tlak. Ve skutečnosti nebylo nikdy prokázáno, že jedinci s normálním tlakem rezistentní k soli vylučují sůl rychleji než jedinci citliví k soli, a to ať v přítomnosti,

či nepřítomnosti zvýšených hladin mineralokortikoidů. U normálních, k soli rezistentních experimentálních zvířat a také u lidí vyvolá zvýšený příjem soli podstatné zvýšení retence soli, krevního objemu a CO, podobně jako u jedinců citlivých k soli. Důvodem, proč zvýšený příjem soli nevede ke zvýšení krevního tlaku u normálních jedinců, není jejich schopnost vyloučit sůl efektivněji oproti jedincům citlivým k soli. Publikovaná data ukázala, že zadržování soli u citlivých jedinců není vyšší (jde např. o studie Heer a kol. 2000 a 2009, Damgaard a kol. 2002 a 2006).

Podobná kontroverze jako u hemodynamických mechanismů, kterými mineralokortikoidy umožní vznik vysokého tlaku závislého na soli, se týká hemodynamických mechanismů, jimiž ENaC blokátory snižují nebo vyléčí hypertenzi závislou na soli a mineralokortikoidech. Dosud není jednoznačně známo, zda tyto léky zmírňují hypertenzi tím, že zabrání zvýšené retenci soli a vzestupu CO, nebo obnovením normální schopnosti vazodilatace a redukce SVR, případně oběma mechanismy.

Závěrem

V článku jsme představili novou alternativní teorii vzniku vysokého krevního tlaku závislého na soli a mineralokortikoidech, tzv. SVR teorii neboli vazodysfunkční teorii. Následné studie budou analyzovat mechanismy, které podmiňují hemodynamické poruchy, tj. neschopnost rozšiřovat cévy a snížit systémovou vaskulární rezistenci po podání soli. Tyto studie rovněž zjistí, zda blokátory epiteliálních sodíkových kanálů snižují nebo normalizují hypertenzi závislou na soli prostřednictvím jejich účinků buď na srdeční výdej, nebo systémovou vaskulární rezistenci, případně na oba faktory. Pochopení mechanismů zvýšené citlivosti k soli u této formy sekundární hypertenze by vedlo k racionálnější terapii. Např. blokátory ENaC, které se používají k léčbě hyperaldosteronismu (zvýšené produkce aldosteronu), nejen snižují zpětné vstřebávání sodíku v renálních tubulech, ale současně brání vylučování draslíku, což může vést k hyperkalémii, neboli zvýšené hladině draslíku v krvi a srdečním arytmiím. Je možné, že léky snižující aktivitu ENaC zabraňují vzniku hypertenze nikoli prostřednictvím účinků na renální tubuly, ale účinky na vaskulární rezistenci. Pokud by tato hypotéza byla pravdivá, bylo by možné vyvinout bezpečnější látky, které by působily mimo ledvinové tubuly, čímž by se snížilo riziko nebezpečné původní hyperkalémie. Potvrzení nové hypotézy by také ovlivnilo interpretaci genetických, imunologických a dalších studií zabývajících se vznikem hypertenze závislé na soli.

Použitá literatura uvedena na webu Živy.

Poznámka redakce:

Michal Pravenec získal za výsledky práce o hypertenzi v r. 2015 Akademickou prémii – *Praemium Academiae*, vysoké ocenění udělované Akademií věd ČR jako finanční a morální podporu vynikajícím vědeckým osobnostem, které jsou nositeli výzkumu na špičkové mezinárodní úrovni (viz také Živa 2015, 4: LXXX).