

Nerki a autonomiczny układ nerwowy w nadciśnieniu tętniczym

Kidney and Sympathetic Nervous System in Hypertension

Summary

Nowadays in clinical investigations accented a very important influence of sympathetic overactivity in hypertension pathogenesis and progression of chronic renal failure. The correlation among renal function and sympathetic nerve system are difficult. On the one hand, the sympathetic nerve system affects renal function, *i.e.* renal hemodynamics flow, tubular sodium transport, renin secretion and activation of RAA system. On the other hand, the kidney is the source of activating afferent signals, presumably via stimulation of chemoreceptors and baroreceptors. The complicated mechanisms of blood pressure regulation and their correlation cause many functional and structural changes in organs and finally organs failure. Knowledge of these mechanisms give some therapeutic implications, help reduced blood pressure in hypertension patients and stopped development of functional and morphological changes in organs.

key words: sympathetic nervous system overactivity, hypertension, chronic renal failure, imidazoline receptors
Arterial Hypertension 2002, vol. 6, no 3, pages 195–203.

Nerki oraz autonomiczny układ nerwowy spełniają istotną rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Układ współczulny pełni jednak zasadniczą funkcję w krótkookresowej regulacji układu krążenia. W całości złożonych mechanizmów kontroli ciśnienia tętniczego dominująca rola przypada centralnemu układowi nerwowemu (CNS, *central nervous system*). Struktury CNS tworzą nadrzędny ośrodek naczynioruchowy, z wydzieloną jednostką presyjną,

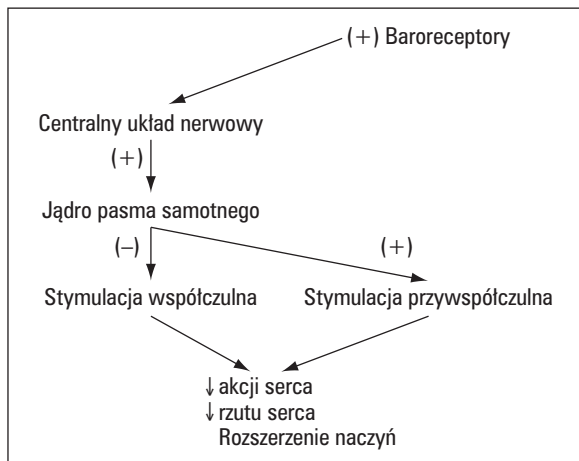
zlokalizowaną w części dogłowowo-bocznej rdzenia przedłużonego, oraz z jednostką depresyjną, zlokalizowaną w jego części doogonowej, brzuszno-bocznej. Dodatkowym elementem jest jądro pasma samotnego, które odbiera informacje napływające z baroreceptorów. Podjednostka presyjna jest odpowiedzialna za wzrost aktywności współczulnej. Głównymi strukturami, które ją tworzą, są: część aktywująca układu siatkowatego, chemoreceptory ośrodkowe rdzenia przedłużonego oraz chemoreceptory obwodowe — kłębki szyjne i okołoaortalne. Podjednostka depresyjna wpływa natomiast na aktywność układu przywspółczulnego. Głównymi strukturami anatomicznymi części przywspółczulnej są jądro dwuznaczne i jądro grzbietowe nerwu błędnego, które dzięki stale napływającym impulsom z baroreceptorów wysokociśnieniowych (zatoki szyjne, łuk aorty, mechanoreceptory serca) oraz niskociśnieniowych okolicy sercowo-płucnej powodują stałą aktywność układu przywspółczulnego. Ważną rolę w płynnej regulacji układu współczulnego spełniają odruchy pochodzące z baroreceptorów niskociśnieniowych oraz wysokociśnieniowych (ryc. 1). Jednak zasadnicza rola przypada mechanizmom pragnienia, łaknienia soli oraz układowi antydiuretycznemu, uwalniającemu hormon antydiuretyczny (ADH, *antidiuretic hormone*). W sytuacji, gdy dochodzi do zwiększenia efektywnej objętości krwi, następuje pobudzenie receptorów niskociśnieniowych, spadek sekrecji ADH, zmniejszenie aktywności nerkowych włókien współczulnych (RSN, *renal sympathetic nerve*) oraz ostatecznie wzrost natriurezy i diurezy. Odwrotna sytuacja ma miejsce przy pobudzeniu receptorów wysokociśnieniowych.

Ośrodek naczynioruchowy posiada wiele połączeń z podwzgórzem, śródmózgiem, korą mózgową oraz ośrodkami w moście. Efektem współpracy wyżej wymienionych struktur na zasadzie sprzężeń zwrotnych jest płynna regulacja ciśnienia tętniczego, do-

Adres do korespondencji: lek. med. Witold Doroszewski
Katedra i Klinika Nefrologii i Chorób Wewnętrznych AM
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz



Copyright © 2002 Via Medica, ISSN 1428-5851



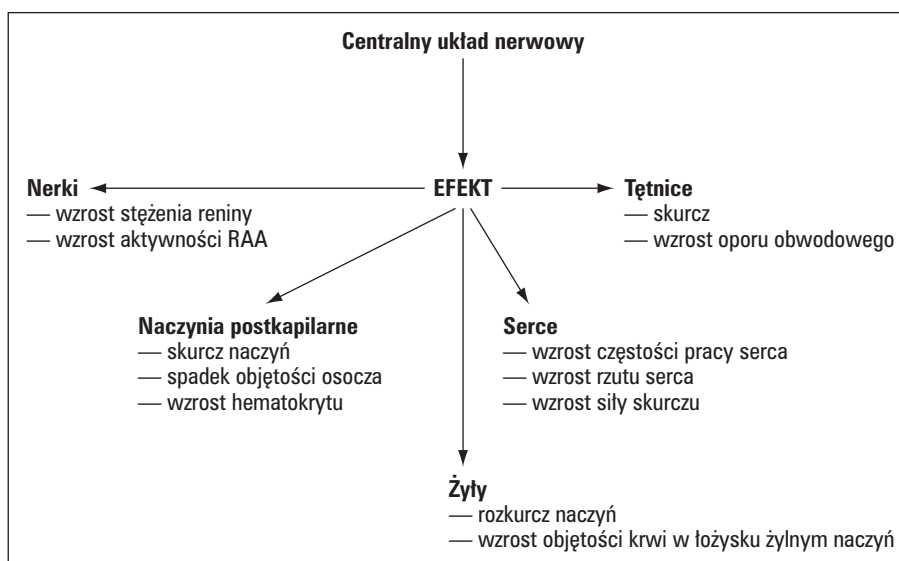
Rycina 1. Odruch z baroreceptorów
Figure 1. Baroreceptor reflex

stosowana do potrzeb organizmu. Wypadkowa aktywność układu współczulnego zależy od mechanizmów ośrodkowych oraz obwodowych. Zatem wzrost aktywności adrenergicznej może być wypadkową nadmiernej stymulacji ośrodkowej i/lub upośledzenia funkcji mechanizmów regulacyjnych (np. baroreceptorów tętniczych, mechanoreceptorów sercowo-płucnych, chemoreceptorów). Autonomiczna regulacja częstości akcji serca jest wypadkową współdziałania układu współczulnego i przywspółczulnego, natomiast opór obwodowy, wyrażany przepływem krwi przez mięśnie szkieletowe, jest regulowany przez poziom aktywności współczulnej. W wypadku pobudzenia struktur redukujących ciśnienie tętnicze dochodzi do pobudzenia przedzwojowych włókien

przywspółczulnych z jednoczesnym hamowaniem włókien współczulnych. Pobudzenie baroreceptorów powoduje więc odruchowe zwolnienie akcji serca oraz wazodylatację (ryc. 2). Przykładem działania powyższych mechanizmów są doświadczenia kliniczne z lekami. W wypadku stosowania nitroprusydku sodu dochodzi do odbarczenia baroreceptorów oraz, wtórnie, do pobudzenia układu współczulnego. Efektem końcowym tego odruchu jest przyspieszenie częstości pracy serca oraz skurcz naczyń obwodowych. Z kolei w próbach z fenylefryną na skutek wzrostu ciśnienia tętniczego dochodzi, do spadku aktywności układu współczulnego, a ostatecznie — do zwolnienia częstości pracy serca.

Pewną rolę w regulacji aktywności układu współczulnego spełniają również chemoreceptory (obwodowe, zlokalizowane w kłębkach szyjnych i aortalnych, oraz centralne, zlokalizowane w pniu mózgu). Chemoreceptory obwodowe są wrażliwe na stan hipoksji, podczas gdy ośrodki centralne — na stan hiperkapnii. Dlatego pobudzenie chemoreceptorów prowadzi do pobudzenia ośrodka oddechowego oraz do wzrostu aktywności współczulnej w nerwach zaopatrujących naczynia obwodowe. W wypadku zaburzeń wymiany gazowej (hiperkapnia) dochodzi do spadku aktywności współczulnej oraz pobudzenia układu przywspółczulnego z następującą wazodylatacją oraz bradykardią.

Praca układu współczulnego nierozdzielnie wiąże się z aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*). Dzięki obecności receptorów w aparacie przykłębuszkowym układ współczulny zwiększa sekrecję reniny i tym sa-



Rycina 2. Wpływ zwiększonej aktywności układu współczulnego na narządy efektorowe
Figure 2. The influence of sympathetic overactivity on target organs

mym angiotensyny II. Z kolei angiotensyna II pobudza ośrodki adrenergiczne oraz ułatwia przewodnictwo w zwojach współczulnych, głównie poprzez stymulację syntezy i uwalniania noradrenaliny oraz hamowanie jej wychwytu zwrotnego (ryc. 3). Dlatego efekt końcowy terapii inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) zależy również od stopnia zablokowania układu współczulnego. Z kolei przewlekła terapia inhibitorami ACE powoduje spadek aktywności współczulnej oraz poprawę funkcji baroreceptorów [1].

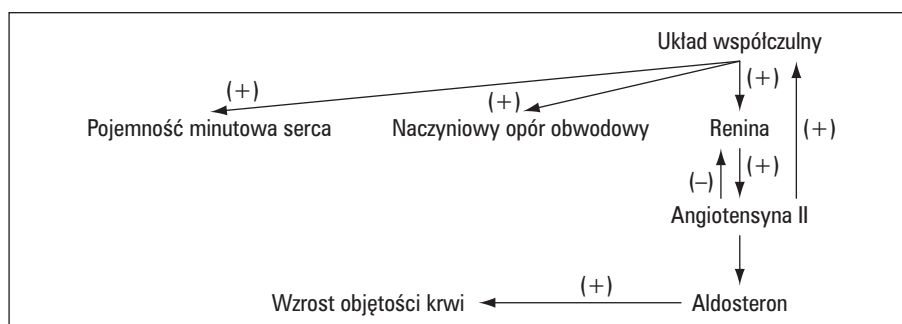
Klinicznym przykładem zaburzeń czynności układu współczulnego jest zespół Shy-Dragera, w którym stwierdza się znacznie obniżoną, nawet do 50%, aktywność reninową osocza na skutek zmniejszonego wydzielania reniny z aparatu przykłębuszkowego. Zmniejszona sekrecja reniny i tym samym aktywność układu RAA ustępują po podaniu leków z grupy β -mimetyków. Powstało zatem przypuszczenie, że przyczyna tego zjawiska tkwi w zmniejszonej aktywności RSN oraz hipoaldosteronizmie. Wykładnikiem tych zaburzeń jest również upośledzona zdolność nerek do konserwacji sodu.

Wymienione wyżej mechanizmy regulacyjne ulegają modyfikacji u osób z nadciśnieniem tętniczym, ze skłonnością do przestawiania progu wrażliwości receptorów na wyższe wartości ciśnienia tętniczego. Na wartość ciśnienia tętniczego wpływają bezpośrednio: praca serca, opór obwodowy naczyń, objętość krwi krążącej oraz parametry reologiczne krwi. Powyższe elementy są modulowane na bieżąco przez CNS i układ dokrewny. Natomiast nerki spełniają zasadniczą rolę w kontroli i regulacji wolemii oraz składu płynów ustrojowych [2, 3]. Istnieją również inne przyczyny nadciśnienia tętniczego związanego z zaburzeniami czynności układu wegetatywnego. Przykładem może być opisany poniżej konflikt naczyniowo-nerwowy.

Jedną z częstych, jak się wydaje, przyczyn nadciśnienia neurogenne jest konflikt naczyniowo-ner-

wowy, który polega na obecności naczynia przylegającego do nerwu czaszkowego IX, X, XI w strefie wejścia-wyjścia danego nerwu do pnia mózgu bez deformacji samego nerwu lub z deformacją [4]. Autorem pierwszych doniesień na temat występowania związku pomiędzy obecnością konfliktu a nadciśnieniem tętniczym był Jannet [5], a potem potwierdzili je liczni badacze [6–8]. Ponadto, u większości pacjentów, u których wykonano operacyjną dekompresję, czyli odbarczenie nerwów, średnie wartości ciśnienia tętniczego znacznie się obniżyły [8, 9]. Początkowo zabiegi polegały na mechanicznym uszkodzeniu samych nerwów, obecnie oddziela się nerw czaszkowy od naczynia przez zastosowanie wstawki z mięśnia czy filcu teflonowego. Obserwacje kliniczne autorów niniejszej pracy sugerują, że jest to postać nadciśnienia tętniczego, którą należy również brać pod uwagę u ludzi młodych.

Istnieje bliższa zależność pomiędzy nerkami a układem wegetatywnym. Badania wykazały obecność sieci włókien współczulnych wokół tętniczek doprowadzających i odprowadzających kłębuszka nerkowego, w cewkach nerkowych (z wyjątkiem ramienia zstępującego pętli Henlego) oraz w aparacie przykłębuszkowym. Aksony nerwów nerkowych posiadają zakończenia neuroefektorowe ze ścianami tętniczek i nabłonkami cewek. Zawierają one ziarnistości neurosekrecyjne z noradrenaliną. W obrębie nerek rozróżnia się zasadniczo dwa główne rodzaje receptorów — nerkowe baroreceptory reagujące na spadek przepływu krwi przez nerki i ciśnienie „wewnątrznerkowe” oraz chemoreceptory reagujące na produkty przemian beztlenowych i „toksyny mocznicowe” [10]. Stymulacja włókien współczulnych powoduje, poprzez receptory α_1 -adrenergiczne, nasilenie reabsorpcji sodu w cewce proksymalnej i dystalnej oraz spadek natriurezy. Stymulacja receptorów β -adrenergicznych w aparacie przykłębuszkowym jest natomiast odpowiedzialna za sekrecję reniny i aktywację układu RAA. Na podstawie badań histo-



Rycina 3. Udział układu współczulnego w regulacji ciśnienia tętniczego

Figure 3. The participation of sympathetic nerve system on blood pressure control

logicznych stwierdzono w nerkach dominację receptorów α_2 nad receptorami α_1 , przy czym receptory α_2 są zlokalizowane głównie postsynaptycznie (zarówno w cewkach, jak i w naczyniach). Bardziej szczegółowe badania pozwoliły zaobserwować, że receptory α są zlokalizowane w cewkach proksymalnych, natomiast receptory β — w kłębuszkach nerkowych oraz w części grubej ramienia wstępującego pętli Henlego, cewkach zbiorczych oraz w aparacie przykłębuszkowym. Zaobserwowano, że w nerkach znajdują się włókna nerwowe przewodzące impulsy z mechano- i chemoreceptorów do struktur CNS, natomiast nie wykazano obecności włókien przywspółczulnych w obrębie nerek. W wypadku pobudzenia układu współczulnego dochodzi do obkurczenia łożyska naczyniowego z jednoczesnym spadkiem przepływu nerkowego. Jednak dzięki obecności włókien współczulnych nerwów nerkowych nie następuje znaczny jednoczesny spadek przesączania kłębuszkowego. Dzieje się tak na skutek pobudzenia wydzielania angiotensyny II oraz obkurczenia tętniczki odprowadzającej. Układ współczulny wpływa modulująco na funkcję poszczególnych elementów nefronu. Stwierdzono, że pobudzenie przez współczulne nerwy nerkowe receptorów α_1 powoduje wzrost reabsorpcji jonu sodowego oraz wody w cewce proksymalnej, a także jonu wapniowego, wodorowęglanów, chlorków, fosforanów nieorganicznych oraz, wtórnie, kwasu moczowego i glukozy. Proces ten jest zasadniczo niezależny od zmian przepływu krwi przez całą nerkę i jej poszczególne części. Pośredniczą w nim receptory α_1 , umieszczone w błonie przypodstawnej cewek proksymalnych [11–15]. Ze względu na znaczne zróżnicowanie występowania receptorów α uważa się, że uwalniane neuromediatory, obecne w krążeniu systemowym, wpływają na reabsorpcję cewkową za pośrednictwem receptorów α_2 , natomiast regulacja przez receptory α_1 dotyczy impulsacji wiedzionej przez nerwy nerkowe. Receptory α_2 po pobudzeniu prawdopodobnie hamują działanie wazopresyny na komórki cewki zbiorczej, co w efekcie wywołuje diurezę [11–20].

W fazie eksperymentów dotyczących roli RSN u zwierząt laboratoryjnych stwierdzono, że odnerwienie nerki wywołuje wzrost przepływu krwi przez nerki oraz wzrost diurezy i natriurezy w stosunku do nerek prawidłowo unerwionych. Zwierzęta po obustronnym odnerwieniu nerek tracą zdolność do częściowej konserwacji sodu. Zatem po ograniczeniu podaży sodu dochodzi do jego deficytu z klinicznie jawną hiponatremią i hipotonią. Podobna sytuacja dotyczy pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Badania prowadzone na zwierzętach z uwarunkowanym genetycznie naciśnieniem tętniczym (szczu-

ry szczepu SHR, DOCA) wykazują zwiększoną aktywność współczulną oraz zwiększone napięcie RSN, czego efektem jest retencja sodu i wody. Po odnerwieniu obu nerek dochodzi do zahamowania lub znacznego opóźnienia wystąpienia naciśnienia tętniczego. Natomiast zjawisko reinerwacji prowadzi do dalszego rozwoju naciśnienia tętniczego [2, 21, 22]. Podobne spostrzeżenia dotyczą ludzi z naciśnieniem samoistnym. U pacjentów występują cechy nadmiernego pobudzenia układu współczulnego, w tym również RSN. Stwierdzono wzrost oporu przepływu w tętnicach wewnątrznerkowych, zmiany przepływów wewnątrznerkowych, częste zwężenia naczyń międzypłatowych i łukowatych. Zwężenie łożyska naczyniowego ma początkowo charakter odwracalny, to znaczy ustępuje po podaniu α -blokerów. Natomiast przedłużony stan obkurczenia naczyń prowadzi do powstania zmian organicznych, zmieniających światło naczynia w nieodwracalny sposób, niereagujących na podawanie leków z grupy α -blokerów.

Obserwacje kliniczne wykazują u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek znacznie podwyższoną aktywność układu współczulnego. Zwiększona aktywność układu współczulnego oraz retencja sodu i wody (zgodnie z teoriami Guytona) są głównymi mechanizmami odpowiedzialnymi za rozwój naciśnienia tętniczego w przewlekłej niewydolności nerek [23]. Uważa się, że nerki spełniają ważną rolę w patogenezie praktycznie każdej postaci naciśnienia tętniczego. W najbardziej znaczący sposób rolę nerek wyróżnia się jednak w wypadku naciśnienia tętniczego w przewlekłej niewydolności nerek, w której te dwie jednostki chorobowe występują wspólnie niemal w 90% przypadków przewlekłej niewydolności nerek [3].

W przewlekłej niewydolności nerek wraz z postępującym niszczeniem czynnego miąższu nerki dochodzi do zmniejszenia filtracji kłębuszkowej, natomiast homeostaza sodowo-potasowa jest zachowana. Zjawisko to wiąże się z proporcjonalnym do zmniejszenia filtracji kłębuszkowej wzrostem wielkości frakcji odrzucanej sodu oraz potasu [17–19, 22, 24, 25]. Uważa się, że istotną rolę w tym procesie pełni hormon natriuretyczny. Obserwuje się wzrost jego stężenia w miarę progresji przewlekłej niewydolności nerek, z równoczesnym zmniejszeniem reabsorpcji cewkowej sodu [12, 24, 25]. Jednocześnie uruchomione zostają mechanizmy kompensujące powyższy defekt, takie jak: wzrost stężenia mineralokortykoidów, wzrost aktywności pompy sodowo-potasowej (Na-K-ATP-aza) w nabłonku cewek nerkowych, a także wzrost stężenia nieabsorbujących się anionów w płynie cewkowym [26–28]. Patofizjologia przewlekłej niewydolności nerek zawsze

była przedmiotem zainteresowania badaczy. Dużą ciekawość budziła aktywność układu współczulnego oraz gospodarka wodno-elektrolitowa organizmu. W badaniach na zdrowych zwierzętach zaobserwowano, że pobudzenie nerwów nerkowych powoduje spadek wydalania sodu i wapnia u zwierząt z zachowaną czynnością receptorów α_1 . Natomiast wydalanie potasu zmniejszało się podczas pobudzenia nerwów nerkowych u zwierząt z zablokowanymi receptorami α_1 i α_2 . Powyższe spostrzeżenie skłania zatem do uzasadnionego wniosku, że receptory α_1 są odpowiedzialne za regulację wydalania sodu i wapnia [20, 24, 26, 29, 30]. Powyższy efekt jest uzależniony od zwiększonej aktywności Na-K-ATP-azy. Natomiast stymulacja nerwów nerkowych u osobników z zablokowanymi receptorami α , przy zachowanej czynności receptorów β , powoduje spadek wydalania potasu z moczem [15–18, 26, 28]. Wydaje się, że ważną rolę (pod względem funkcjonalnym i anatomicznym) w regulacji funkcji nerki pełni zmienność ukrwienia poszczególnych jej części. W wypadku zachowanego stałego przepływu nerkowego, przy zmianie redystrybucji krwi w nerce, następują istotne zmiany w wewnątrznerkowym krążeniu potasu i tym samym — w wydalaniu potasu z moczem [14, 16, 17].

Funkcjonowanie układu wegetatywnego oraz gospodarki wodno-elektrolitowej w przewlekłej niewydolności nerek budziło zawsze duże zainteresowanie badaczy. Podjęto próbę oceny wpływu fentolaminy (α -bloker) na parametry hemodynamiczne oraz funkcję nerki [15, 16, 19]. Podanie fentolaminy zwierzętom doświadczalnym (szczurom) — zdrowym oraz z przewlekłą niewydolnością nerek — powoduje identyczny procentowo spadek średniego ciśnienia tętniczego oraz filtracji kłębuszkowej w obu grupach. Natomiast u zdrowych osobników obserwuje się wzrost frakcyjnego wydalania sodu, przy braku zmian w sekrecji potasu. U zwierząt z przewlekłą niewydolnością nerek po podaniu fentolaminy dochodzi do spadku wydalania zarówno potasu, jak i sodu. Uzasadnia się to zmniejszeniem liczby receptorów α w cewkach nerkowych. Blokowanie tych receptorów u zwierząt doświadczalnych z przewlekłą niewydolnością nerek powoduje zmniejszenie całkowitego wydalania potasu. Ze względu na to, że u zdrowych zwierząt receptory α nie uczestniczą w regulacji wydalania potasu, jak receptory β , modyfikacja wydalania potasu u zwierząt po podaniu fentolaminy jest zapewne efektem jego redystrybucji w nerce na tle zmian przepływu krwi w naczyniach jej poszczególnych części. Z kolei badania nad zastosowaniem β -blokerów u zdrowych zwierząt wykazują wzrost wydalania sodu

z moczem, natomiast u zwierząt z przewlekłą niewydolnością nerek nie stwierdza się zmian w wydalaniu nerkowym. Tłumaczy się to zmniejszoną sekrecją reniny przez aparat przykłębuszkowy oraz zmniejszoną aktywnością układu RAA. Niedobór angiotensyny II powoduje zmniejszenie wchłaniania zwrotnego sodu i wzrost natriurezy w związku ze znacznym ograniczeniem funkcji receptorów β u osobników z przewlekłą niewydolnością nerek. Jednoczesne badania nad wpływem blokady receptorów β na gospodarkę potasową wykazują osłabienie efektu hipokaliemizującego u osobników z przewlekłą niewydolnością nerek. Uzasadnia się to zmniejszeniem liczby receptorów β lub obniżeniem stopnia ich wrażliwości [14–16]. Powyższe dane sugerują obecność znacznych zaburzeń czynności układu wegetatywnego w wypadku przewlekłej niewydolności nerek.

Zwiększona aktywność układu współczulnego już we wczesnych fazach przewlekłej niewydolności nerek od dawna budziła zainteresowania [31–33]. Dodatkowo prace prowadzone w 1992 roku przez Conversa i wsp. wykazywały wzrost aktywności współczulnej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek jeszcze w okresie leczenia zachowawczego [34]. Przeprowadzone niezależnie, techniką mikroneurografii nerwu strzałkowego, badania Conversa oraz Ligtenberga [31, 34] wykazały zwiększoną aktywność układu współczulnego u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w okresie przeddializacyjnym. Badacze sugerowali tutaj udział toksyn mocznicowych. Jednak w toku dalszej obserwacji klinicznej, po włączeniu leczenia nerkozastępczego, w badaniach nadal stwierdzano podwyższoną aktywność układu współczulnego [33]. Aby zweryfikować powyższe dane, przeprowadzono badania oceniające aktywność układu współczulnego przy użyciu innej metody, tj. określenia stężenia noradrenaliny w surowicy krwi. Przeprowadzona analiza wykazała podwyższone stężenie noradrenaliny w stosunku do osób zdrowych zarówno u chorych z zespołem nerczycowym, jak i u pacjentów ze zwyrodnieniem wielotorbielowatym nerek, bez jawnej niewydolności nerek [35, 36].

Zaobserwowano, że wśród pacjentów hemodializowanych z powodu przewlekłej schyłkowej niewydolności nerek stopień aktywacji układu współczulnego rozkładał się na różne poziomy. Stwierdzono, że u pacjentów hemodializowanych, po obustronnej nefrektomii, aktywność układu współczulnego utrzymywała się na poziomie osób zdrowych i nie występowało nadciśnienie tętnicze, podczas gdy u osób hemodializowanych posiadających obie nerki wartości ciśnienia były znamienne wyższe [37].

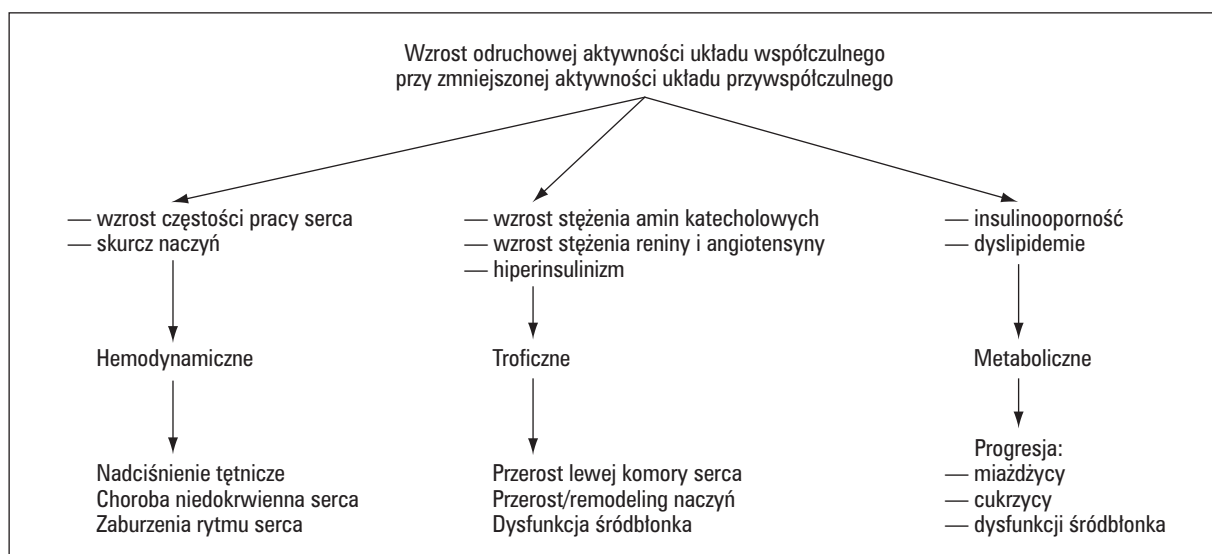
Zatem wykonanie obustronnej nefrektomii u osób hemodializowanych z ciężkim nadciśnieniem tętniczym może być alternatywnym (lub uzupełniającym) sposobem terapii opornego na leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego [38].

U pacjentów hemodializowanych wartości ciśnienia tętniczego wykazują zróżnicowanie w obserwacji tygodniowej [3, 21, 22]. Wpływają na to zmiany objętości płynów w przestrzeni pozakomórkowej w okresie międzydializacyjnym, aktywacja wazoaktywnych substancji podczas zabiegu hemodializy oraz usuwanie amin katecholowych przez błonę dializatora. Podczas całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego obserwuje się u tych chorych gwałtowny wzrost ciśnienia tętniczego w okresie przeddializacyjnym. Wiąże się to zapewne z hiperwolemią, zmniejszoną podatnością naczyń oraz wzrostem aktywności pacjenta. Dodatkowo obserwuje się brak prawidłowego rytmu dobowego ciśnienia tętniczego. Za prawidłowy uznaje się nocny spadek ciśnienia tętniczego o około 10% w stosunku do wartości dziennych. Przyczyny tego zjawiska należy raczej upatrywać we wzroście wolemii, zmniejszonej aktywności dziennej, uszkodzeniu układu wegetatywnego, wzroście stężenia amin katecholowych, niewydolności krążenia, a także w stosowaniu erytropoetyny. Zaburzenie zmienności rytmu dobowego ciśnienia tętniczego znajduje odbicie w progresji powikłań nadciśnienia tętniczego, przerostcie mięśnia sercowego, chorobie niedokrwiennej serca oraz, ostatecznie, we wzroście śmiertelności i skróceniu oczekiwanego czasu przeżycia. Wielu badaczy sugeruje tu znaczny udział zaburzeń czynności układu wegetatywnego, spadku gęstości i/lub wrażliwości receptorów α_2 oraz podwyższonego stężenia amin katecholowych w surowicy krwi. Ciekawy jest fakt, że powyższe zależności obserwuje się u pacjentów z przewlekłą schyłkową niewydolnością nerek w okresie leczenia nerkozastępczego, bez względu na stosowaną metodę (hemodializa, CADO, ADO). Jedynie stopień przerostu lewej komory serca jest mniejszy w grupie osób poddanych dializie otrzewnowej, co zapewne wiąże się z mniejszym obciążeniem objętościowym układu krążenia [21, 22].

Udział układu współczulnego w rozwoju nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobami nerek znajduje również potwierdzenie w obserwacjach prowadzonych po skutecznym przeszczepieniu nerki. Stwierdzono mianowicie, że po transplantacji powraca prawidłowy rytm dobowego ciśnienia tętniczego i jest to zjawisko wprost proporcjonalne do czasu, jaki upłynął od zabiegu. Powyższy proces ma prawdopodobnie związek z reinerwacją grafu przez włókna aferentne i eferentne nerwów nerkowych. Na wartość ciśnienia tętniczego po przeszczepieniu nerki wpły-

wają również leki przyjmowane podczas immunosupresji. Znany jest fakt wywoływania nadciśnienia tętniczego przez glikokortykoidy i cyklosporynę, jednak leki te nie zmieniają dobowego rytmu ciśnienia tętniczego [21].

Prowadzono również badania nad oceną aktywności układu współczulnego u pacjentów poddawanych hemodializie przy zastosowaniu techniki scyntygrafii MIBG (^{123}I -metajodobenzylguanidyna) i określania redystrybucji znacznika w sercu oraz w układzie naczyniowym, np. płuc. U pacjentów poddanych hemodializie, z zaburzeniami czynności układu autonomicznego zaobserwowano wysokie stężenia dopaminy i noradrenaliny w surowicy krwi, zmniejszenie dobowej zmienności rytmu serca oraz nieprawidłową redystrybucję MIBG w układzie sercowo-naczyniowym. Jednoczesna obserwacja zaburzeń dystrybucji znacznika MIBG w krążeniu płucnym może zarówno sugerować zaburzenie funkcji układu współczulnego, jak i być przejawem zaburzeń czynności śródbłonka w krążeniu małym [39]. Z kolei w badaniach doświadczalnych na szczurach stwierdzono, że wykonanie obustronnej nefrektomii u zdrowych osobników wywołuje nadciśnienie tętnicze w ciągu około 7 dni. Natomiast połączenie obustronnej nefrektomii z jednoczesnym przecięciem korzeni grzbietowych rdzenia kręgowego nie wywołuje nadciśnienia tętniczego [40]. Powyższe spostrzeżenia pozwoliły na wysunięcie hipotezy o występowaniu włókien czuciowych wstępujących — aferentnych, mających początek w nerkach. Postawiono wniosek, że uszkodzenie nerek powoduje wzrost impulsacji aferentnej, aktywację ośrodków naczynioruchowego z dominacją części presyjnej, wzrost napięcia układu współczulnego i, w efekcie, wzrost wartości ciśnienia tętniczego. Wydaje się zatem, że niezależnie od etiologii czynnika uszkadzającego nerki, dochodzi do pobudzenia układu wegetatywnego oraz następczego rozwoju nadciśnienia tętniczego i, co za tym następuje, progresji przewlekłej niewydolności nerek. W związku ze stwierdzanymi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz schorzeniami nerek: podwyższonym stężeniem noradrenaliny, cechami zwiększonej aktywności układu współczulnego oraz skłonnością do progresji niewydolności nerek, zaczęto poszukiwać przyczyn tych zjawisk w mitogennym oraz proliferacyjnym działaniu noradrenaliny oraz czynników wzrostu [33, 41]. Sugeruje się, że zwiększone napięcie układu współczulnego oraz podwyższone stężenie noradrenaliny wywołują większą liczbę transkrypcji DNA, syntezę oraz uwalnianie takich czynników wzrostu, jak TGF beta (*transforming growth factor beta*), PDGF (*platelet-derived growth factor*),



Rycina 4. Następstwa zwiększonej aktywności układu współczulnego

Figure 4. The after-effect of sympathetic overactivity

AT II. Efektem tych procesów ma być stwierdzone szklwienie kłębuszków nerkowych, przerost lewej komory serca, remodeling oraz zmiany naczyniowe, proliferacyjne z następczą progresją przewlekłej niewydolności nerek (ryc. 4).

Zasugerowano zatem, że blokowanie układu współczulnego może doprowadzić do zahamowania remodelingu w układzie sercowo-naczyniowym i rozwoju nadciśnienia tętniczego oraz spowodować zwolnienie lub zahamowanie progresji przewlekłej niewydolności nerek. Stworzony doświadczalny model zwierzęcy [33, 42] praktycznie potwierdził powyższe tezy. Zdrowym szczurom podawano moksonidynę (agonista receptorów imidazolowych I_1 w części brzuszno-bocznej rdzenia przedłużonego oraz presynaptycznych receptorów α_2 [43]), a następnie, po wykonaniu obustronnej nefrektomii, nie obserwowano wzrostu aktywności układu współczulnego oraz rozwoju nadciśnienia tętniczego. Stwierdzono także, że stosowanie moksonidyny w dawkach nieredukujących jeszcze ciśnienia tętniczego prowadzi do zmniejszenia uprzednio stwierdanego białkomoczu oraz wykazuje wyraźne działanie antyproliferacyjne [33]. Powyższe działanie jest prawdopodobnie związane z oddziaływaniem na receptory imidazolowe zlokalizowane w nerkach (lub miejsca wiążące pochodne imidazolowe na komórkach nerkowych) [44].

Badania prowadzone nad lekami z grupy inhibitorów ACE wykazują ich wpływ na znaczne zmniejszenie aktywacji współczulnej układu wegetatywnego u osób z przewlekłą niewydolnością nerek, mierzonej metodą mikroneurografii [31]. Zasugerowano, że mechanizm takiego działania leku wiąże się z hamowa-

niem aktywności współczulnej aferentnej z nerek do ośrodka naczynioruchowego w CNS, ponieważ lek w małym stopniu przenika przez barierę krew-mózg. W ostatnich latach duże zainteresowanie budzi grupa antagonistów receptora AT₁, związanego z działaniem angiotensyny II. Z uwagi na możliwą konwersję angiotensyny I do angiotensyny II w układzie niezależnym od ACE istotną staje się blokada całego układu RAA. Pierwszy obiecujący sygnał sugerujący zadowalający efekt blokady receptora AT₁ przyniosły badania ELITE. Wykazano w nich, że stężenie nora-drenaliny podczas stosowania losartanu w przewlekłej niewydolności krążenia było znacząco niższe niż w grupie leczonej kaptopilem, przy podobnym efekcie hemodynamicznym [45].

Powyższe spostrzeżenia znalazły potwierdzenie w badaniach na zwierzętach z przewlekłą niewydolnością nerek. Sugeruje się, że przewlekła stymulacja powoduje przewlekłą nadmierną aktywność układu współczulnego oraz ewentualne przestrojenie ośrodka naczynioruchowego na wyższy poziom (*set point*), zatem ostatecznie nadciśnienie tętnicze, obserwowane w przewlekłej niewydolności nerek oraz w innych jednostkach chorobowych przebiegających z uszkodzeniem mięszu nerki, zależy w znacznym stopniu od nadmiernej stymulacji układu współczulnego. Dodatkowo, zwiększona aktywność współczulna jest odpowiedzialna za progresję zmian morfologicznych w nerkach oraz upośledzenie ich funkcji. Powyższe obserwacje stanowią nowy, nieco odmienny pogląd na diagnostykę i terapię nadciśnienia tętniczego, nie tylko u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Przypominają o wieloczyn-

nikowej etiologii naciśnienia tętniczego. Prowadzone badania kardiologiczne dotyczące aktywności układu współczulnego, mierzonej jako dobową zmienność rytmu serca (HRV, *heart rate variability*) wykazały, że nadmierne napięcie układu współczulnego z małą dobową zmiennością rytmu serca jest jednym z niezależnych czynników ryzyka nagłego zgonu i śmiertelności wśród pacjentów. Prawdopodobnie szersze stosowanie leków blokujących układ współczulny umożliwi lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego oraz zmniejszenie progresji zmian w nerce uszkodzonej. Wymaga to jednak dłuższej obserwacji klinicznej.

Streszczenie

Współcześnie podkreśla się istotne znaczenie nadmiernej aktywności układu współczulnego w patogenezie naciśnienia tętniczego oraz progresji przewlekłej niewydolności nerek. Zależności pomiędzy funkcją nerek a układem współczulnym są złożone. Z jednej strony, układ współczulny oddziałuje na funkcję nerek, np. wpływając na redystrybucję przepływu nerkowego, transport cewkowy sodu czy wydzielanie reniny i aktywację układu RAA. Z drugiej strony, nerki są prawdopodobnie źródłem bodźców dla chemo- i baroreceptorów układu naczynioruchowego/sympatycznego. Złożone mechanizmy regulacji ciśnienia tętniczego oraz ich wzajemne współzależności wywołują liczne zmiany czynnościowe oraz morfologiczne, związane z przebudową narządu i, ostatecznie, z zaburzeniami jego czynności. Znajomość powyższych elementów składowych prowadzi do pewnych wniosków terapeutycznych, pozwalających ustabilizować naciśnienie tętnicze, zredukować jego wartości oraz zahamować progresję zmian morfologicznych i czynnościowych narządów.

słowa kluczowe: aktywność układu współczulnego, naciśnienie tętnicze, przewlekła niewydolność nerek, receptory imidazolowe

Naciśnienie Tętnicze 2002, tom 6, nr 3, strony 195–203.

Piśmiennictwo

- Grassi G., Cattaneo B.M. i wsp. Effect of chronic ACEI inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in heart failure. *Circulation* 1997; 19: 1173–1179.
- Johanson M., Elam M. i wsp. Increased sympathetic nerve activity in renovascular hypertension. *Circulation* 1999; 99: 2537–2542.
- Polak G., Manitius J. Autonomiczny układ nerwowy a naciśnienie tętnicze. *Nefrol. i Dializ. Pol.* 1999; 3: 271–275.
- Hermann M. Próba obiektywizacji istnienia konfliktu naczyniowo-nerwowego w zakresie nerwów czaszkowych V, VII,

VIII, IX, X, XI za pomocą rezonansu magnetycznego. Praca doktorska. Akademia Medyczna w Gdańsku 1997.

5. Janneta P.J. Clinical observations in etiology of essential hypertension. *Surg. Forum* 1979; 30: 431–432.

6. Fein J.M. Neurogenic hypertension. W: Wilson R., Neurosurgery 1996.

7. Kleinberg B., Beker H., Gaab M.R. Essential hypertension associated with neurovascular compression. *Neurosurgery* 1992; 30: 834–841.

8. Naraghi R. Posterior fossa neurovascular anomalies in essential hypertension. *Lancet* 1994; 344: 1466–1470.

9. Janneta P.J. Neurogenic hypertension: etiology and surgical treatment, observations in 53 patients. *Ann. Surg* 1985; 201: 391–398.

10. Campese V.M. Is hypertension in chronic renal failure neurogenic in nature? *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994; 9: 741–742.

11. Insel P.A., Snarely M.D. Catecholamines and the kidney: receptors and renal function. *Am. Rev. Physiol.* 1985; 43: 625–636.

12. Smyth D.D., Anderson S. i wsp. Role of atrial natriuretic peptide in adaptation of sodium excretion with reduced renal mass. *J. Clin. Invest.* 1986; 77: 1395–1398.

13. Smyth D.D., Umemura W.A. i wsp. Renal nerve stimulation causes α_1 -adrenoreceptors — mediated sodium retention but not α_2 -adrenoreceptors antagonist of vasopressin. *Circ. Res.* 1985; 57: 304–311.

14. Sufit C.R., Jamison R.L. Potassium regulation in the renal medulla and newer aspects of potassium transport. *Sem. Nephrol.* 1982; 328–335.

15. Manitius J., Jakubowski Z., Manitius A. Wpływ zablokowania α i β receptorów adrenergicznych na wydalanie potasu i sodu u szczurów zdrowych i z przewlekłą niewydolnością nerek. *Pol. Arch. Med. Wew.* 1992; 87: 112.

16. Chamienia A., Rutkowski B., Manitius J., Manitius A. Effect of epinephrine infusion on plasma potassium and urinary excretion in rats subjected to subtotal nephrectomy. *Endocr. Regul.* 1994; 28: 85–87.

17. Chamienia A., Manitius J. Pozanerkowa regulacja gospodarki potasowej w warunkach fizjologicznych w przewlekłej niewydolności nerek. *Pol. Arch. Med. Wew.* 1990; 83: 78–87.

18. Zapaśnik A., Manitius J., Rutkowski B. Wpływ autonomicznego układu nerwowego na czynność nerek w warunkach fizjologicznych i w niektórych zespołach chorobowych. *Pol. Arch. Med. Wew.* 1990; 34: 166–175.

19. Manitius J., Sulikowska B., Rutkowski B. Udział układu adrenergicznego w pozanerkowej regulacji potasu w ostrej niewydolności nerek — niejasny problem patofizjologiczny i kliniczny. *Pol. Arch. Med. Wew.* 1994; 92: 261–264.

20. Johns E.J., Manitius J. An investigation into the neural regulation of calcium excretion by the rat kidney. *J. Physiol.* 1987; 383: 745–755.

21. Plewa A. i wsp. Rytm dobowy ciśnienia tętniczego u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2000; 104: 433–438.

22. Agarwal A. i wsp. Effect of dialysis and renal transplantation on autonomic dysfunction in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1991; 40: 489.

23. Guyton A.C. i wsp. Renal function: a key to understanding the pathogenesis of hypertension. *Hypertension* 1987; 10: 1.

24. Chan Y. L. The role of norepinephrine in the regulation of fluid absorption in the rat proximal tubule. *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 1980; 215: 65–70.

25. Rasher W., Tulassay R.E. i wsp. Atrial natriuretic peptide in plasma volume — overloaded children with chronic renal failure. *Lancet* 1985; 1: 303–305.
26. Pettinger W.A., Umemura S. i wsp. Renal α -chemoreceptors and the adenylate cyclase cAMP system: biochemical and physiological interactions. *Am. J. Physiol.* 1987; 252: 199–208.
27. Ypersele de Strihov C. Potassium homeostasis in renal failure. *Kidney Int.* 1977; 11: 491–504.
28. Beach R.E., Schwab S.J. i wsp. Norepinephrine increases Na-K-ATP-ase and solute transport in rabbit proximal tubules. *Am. J. Physiol.* 1987; 252: 215–220.
29. Osborn J.L. i wsp. Renal adrenoreceptor mediation of anti-natriuretic and renin secretion responses to low frequency renal nerve stimulation in the dog. *Circ. Res.* 1983; 53: 298–305.
30. Johns E.J., Manitius J. An investigation into the α adrenoreceptor mediating renal nerve — induced calcium reabsorption by the rat kidney. *Br. J. Pharmacol.* 1986; 89: 91–97.
31. Ligtenberg G., Blankenstijn P.J., Oey P.L. i wsp. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.* 1999; 124 (supl. 3): 101.
32. Levitan D. i wsp. Plasma catecholamines and autonomic nervous system function in patients with early renal insufficiency and hypertension: effect of clonidine. *Nephron* 1984; 36: 24–29.
33. Rump L.Ch. i wsp. Sympathetic overactivity in renal disease: a window to understand progression and cardiovascular complications of uraemia? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 1735–1738.
34. Converse R.L. i wsp. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *New Engl. J. Med.* 1992; 327: 1912–1918.
35. Rahman S.N., Abraham W.T. i wsp. Increased norepinephrine secretion in patients with the nephrotic syndrome and normal glomerular filtration rates evidence for primary sympathetic activation. *Am. J. Nephrol.* 1993; 13: 266–270.
36. Cerasola G. i wsp. Sympathetic activity and blood pressure pattern in autosomal dominant polycystic kidney disease hypertensives. *Am. J. Nephrol.* 1998; 18: 391–398.
37. Zazgornik J. i wsp. Bilateral nephrectomy: the best, but often overlooked treatment for refractory hypertension in hemodialysis patients. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 1364.
38. Nuutinen M., Lautala P. i wsp. Nephrectomy in severe hypertension. *Clin. Nephrol.* 2000; 54: 342–346.
39. Chinori Kurata i wsp. Cardiac autonomic neuropathy in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Nephron.* 2000; 84: 312–319.
40. Campese V.M. Neurogenic factors and hypertension in chronic renal failure. *J. Nephrol.* 1997; 10: 184–187.
41. Mann D.L. i wsp. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 85: 790–804.
42. Amann K., Nichols C. i wsp. Effect of ramipril, nifedypine and moxonidine on glomerular morphology and podocyte structure in experimental failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11: 1003–1011.
43. Van Zwieten P.A. Central imidazoline (I_1) receptors as a target of centrally acting antihypertensives: moxonidine and rilmenidine. *J. Hypertens.* 1997; 15: 117–125.
44. Schlatter E., Ankorina-Stark I. i wsp. Moxonidine inhibits Na⁺/H⁺ exchange in proximal tubule cells and cortical collecting duct. *Kidney Int.* 1997; 52: 454–459.
45. Rump L.C. Advantages of Ang II receptor blockade over ACE inhibition with respect to suppression of sympathetic activity: heartening news for the kidney? *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 556–559.
46. Rump L.S. i wsp. Sympathetic neurotransmitters ATP, neuropeptide and noradrenaline induce proliferation of human visceral glomerular epithelial cells. *Hypertension* 1999; 34: 711.

