

Hypertenze u pacientů s polycystickými ledvinami – incidence, patogeneze, prognóza, terapie

V. Tesař, J. Reiterová

Klinika nefrologie 1. lékařské fakulty UK a VFN v Praze, přednosta prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA

Souhrn: Hypertenze se u pacientů s autozomálně dominantními polycystickými ledvinami (ADPKD) vyvíjí obvykle již v adolescenci a jejímu výskytu předchází pokles glomerulární filtrace. V patogenezi hypertenze u ADPKD pravděpodobně hraje rozhodující roli expanze cyst, která způsobuje lokální renální ischemii a aktivaci intrarenálního systému renin-angiotenzin. Hypertenze u ADPKD vede k časnému vývoji hypertrofie levé komory srdeční a přispívá k progresi chronické renální insuficience. Optimální kontrola krevního tlaku snižuje u ADPKD riziko vývoje hypertrofie levé komory, event. vede k její regresi, ale příznivý vliv optimální kontroly krevního tlaku na progresi renální insuficience nebyl zatím ve srovnání se standardní kontrolou TK jednoznačně prokázán. V léčbě hypertenze u ADPKD jsou lékem první volby inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory receptorů pro angiotenzin. Nové léky ovlivňující růst renálních cyst (např. inhibitory V2 receptorů pro vazopresin) ovlivňují u pacientů s polycystickými ledvinami a jen mírně sníženou glomerulární filtrací nejen růst cyst a volumu ledvin, ale také progresi renální insuficience. Vliv těchto léků na kontrolu hypertenze u pacientů s ADPKD ale zatím zůstává nejistý.

Klíčová slova: autozomálně dominantní polycystické ledviny – hypertenze – léčba hypertenze u ADPKD

Hypertension in patients with polycystic kidney disease – incidence, pathogenesis, prognosis, therapy

Summary: Hypertension is common in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) very early usually already in adolescence and its occurrence precedes the decrease of glomerular filtration rate. Expansion of renal cysts causing local renal ischemia and activation of the renin-angiotensin system is believed to play a decisive role in its pathogenesis. Hypertension in ADPKD leads to early development of left ventricle hypertrophy and definitely contributes to the progression of chronic renal insufficiency. In ADPKD optimal control of blood pressure dramatically decreases the risk of left ventricle hypertrophy and contributes to its regression, but the beneficial effect of optimal compared to standard blood pressure control on the progression of chronic renal insufficiency has yet to be unequivocally demonstrated. Angiotensin converting enzyme inhibitors and/or angiotensin receptor blockers are the drugs of choice in the treatment of hypertension in ADPKD. New drugs blocking the growth of renal cysts (e.g. inhibitors of V2 vasopressin antagonists) may have in ADPKD positive impact not only of the growth of the cysts and kidney volume, but also on the rate of loss of glomerular filtration rate. The influence of these drugs on the control of blood pressure, if any, remains uncertain.

Key words: autosomal dominant polycystic kidney disease – hypertension – treatment of hypertension in ADPKD

Úvod

Autozomálně dominantní polycystické onemocnění ledvin (ADPKD) je nejčastější onemocnění s mendelovskou dědičností a vyskytuje se s četností až 1 dítě s ADPKD na 400 porodů. ADPKD je 4. nejčastější příčinou terminálního selhání ledvin a v České republice je příčinou selhání ledvin asi u 8 % dialyzovaných pacientů.

V souvislosti s mutacemi v genech PKD1 (mechanoreceptor) a PKD2 (kalciový kanál), které jsou lokalizovány v cíliích tubulárních buněk ledvin, dochází k poruše normální elongace tubulů a vývoji výchlípek a cyst, které se během života zvětšují v důsledku proliferace jejich stěny a sekrece tekutiny

buňkami jejich výstelky. V průběhu života dochází u pacientů k postupnému růstu renálních (a event. i jaterních) cyst, později začíná postupně klesat glomerulární filtrace a ve věku okolo 50 let (u mutace PKD1) nebo i o 1–2 desetiletí později (u mutace PKD2) dochází k vývoji terminálního selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce dialýzou. Průběh onemocnění nebylo možno donedávna ovlivnit, v posledních letech ale proběhla (a probíhá) řada studií prokazujících příznivý vliv inhibitoru V2 receptoru pro vazopresin (tolvaptanu) a naznačující vliv dalších terapeutických intervencí (stimulace receptoru pro somatostatin, inhibice mTOR, inhibice

některých tyrozinkináz) na růst cyst a progresi onemocnění. Žádný z testovaných léků však zatím nebyl schválen pro klinické použití u pacientů s ADPKD.

Hypertenze je častou komplikací většiny chronických nefropatií ve stadiu, kdy dochází k poklesu glomerulární filtrace a progresi chronické renální insuficience. U ADPKD se ale hypertenze vyvíjí časně, ve fázi, kdy mají pacienti ještě normální nebo jen minimálně sníženou glomerulární filtraci, u 50–70 % pacientů dochází k vývoji hypertenze do věku 30 let [2,3].

Expanze cyst vyvolává lokální intrarenální ischemii, aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron a při-

spívá ke vzniku a udržování hypertenze u ADPKD. Angiotenzin přispívá nejen k hypertenzi, ale i k proliferaci a expanzi cyst, zvyšuje sympatickou nervovou aktivitu, aktivitu endotelinu, oxidativní stres a renální fibrózu. Aktivace renálního sympatického nervového může renální ischemii dále zhoršovat.

Hypertenze koreluje u ADPKD s velikostí ledvin, proteinurií, kardiovaskulárními komplikacemi a progresí do terminálního selhání ledvin. V posledních letech je možno spolehlivě měřit velikost ledvin a jejich růst v souvislosti s progresí ADPKD pomocí opakovaných vyšetření pomocí magnetické rezonance. Průměrný růst velikosti ledvin byl podle měření pomocí MRI ve studii CRISP 63,4 ml/rok. Současné metody jsou tak citlivé, že umožňují zachytit signifikantní nárůst objemu ledvin již v odstupu asi 6 měsíců (o 2,71 % [14]). Možnost přesně měřit velikost ledvin a její změny umožnila využít tento časný marker progresu onemocnění ke sledování terapeutického efektu časných intervencí (např. tolvaptanu, viz níže).

Hypertenze se častěji vyskytuje u mužů s ADPKD a pacientů s mutací genu PKD1. Byl prokázán zvýšený výskyt hypertenze u pacientů s ADPKD a sníženým průtokem krve ledvinou, proteinurií a se zvýšeným objemem ledvin a jeho dalším růstem v průběhu času [11]. U pacientů ve studii HALT-PKD koreloval objem ledvin korigovaný na výšku pozitivně s albuminurií a negativně s odhadovanou glomerulární filtrací. Větší objem ledvin měli muži a osoby s větším tělesným povrchem [24,25].

Hypertenze je u ADPKD asociována nejen se zvýšeným objemem ledvin, ale také s hypertrofií levé komory. Vzestup indexu hmotnosti levé komory se objevuje u dětí s ADPKD ještě dříve [17], v době, kdy lze zachytit vyšší (ale ještě normální) hodnoty krevního tlaku ve srovnání se stejně starými kontrolními osobami jen pomocí ambulantní monitorace krevního tlaku [28]. Vzestupu indexu hmotnosti levé komory lze předejít léčbou inhibitory ACE a kontrola

hypertenze a léčba inhibitory ACE vede k regresi hypertrofie LK.

Existuje těsná korelace mezi tíží hypertenze, hypertrofií LK, poklesem GF a progresivním zvětšováním renálních cyst [21]. Velmi časná léčba „normotenzních“ pacientů s ADPKD by tedy mohla alespoň teoreticky předejít vývoji některých orgánových komplikací a event. i progresi chronické renální insuficience.

Hyperurikemie může být také významným faktorem progresu renálních cyst. U 680 pacientů s ADPKD byly u pacientů s časným vznikem hypertenze přes srovnatelné hodnoty sérového kreatininu vyšší na věk korigované sérové koncentrace kyseliny močové [6]. Pro každý vzestup sérové koncentrace kyseliny močové o 1 mg/dl bylo možno prokázat 5,8% vzestup objemu ledvin. Pacienti ve 3. a 4. kvartilu měli vyšší riziko progresu chronické renální insuficience.

Cílem terapeutických intervencí by se tak u pacientů s polycystickými ledvinami mohla být nejen proliferace výstelky cyst a zvětšování objemu cyst, ale i další rizikové faktory progresu růstu cyst a renální insuficience, např. hyperurikemie. Slibným terapeutickým cílem mohou být také faktory ovlivňující vaskularizaci ledvin.

Patogeneze hypertenze u pacientů s polycystickými ledvinami

Hypertenze u pacientů s autozomálně dominantními polycystickými ledvinami souvisí s aktivací systému renin-angiotenzin a časnou expanzí extracelulárního volumu, která předchází vývoji chronické renální insuficience. Předpokládá se, že k uvolňování reninu dochází v důsledku lokalizované renální ischemie, která je vyvolána expanzí renálních cyst. Renin je zřejmě produkován nejen v cévách a intersticiální tkáni v okolí expandujících cyst, ale také přímo epitelovými buňkami tvořícími výstelku cyst, aktivní renin byl prokázán v tekutině uvnitř cyst [22]. Předpokládá se, že lokálně vznikající angiotenzin II může působit jako růs-

tový faktor, který stimuluje hyperplazii epitelu cyst a růst cyst. U pacientů s normální renální funkcí souvisí hypertenze s celkovým objemem cyst, který je větší než u pacientů normotenzních [4].

V experimentálním modelu bylo možno u potkanů s PKD, kteří měli ve srovnání s kontrolními potkany vyšší krevní tlak a nižší clearance kreatininu, prokázat pomocí mikro-CT výrazně nižší mikrovaskulární denzitu jak v kůře, tak ve dřeni ledviny [26], která byla asociována s větším průměrem glomerulů, vyšší intersticiální fibrózou a nižší expresí HIF-1 α a VEGF v kůře ledviny.

Role časně retence sodíku a vody a expanze extracelulárního volumu v patogenezi hypertenze u ADPKD je méně jasná. Hypertenzní pacienti s ADPKD mají sice vyšší cirkulující aldosteron a vazopresin, ale plazmatický volum hypertenzních a normotenzních pacientů s ADPKD se neliší. Pacienti s ADPKD mají již ve fázi ještě normální glomerulární filtrace nižší průtok plazmy ledvinou, který je koreluje s objemem cyst a celkovým objemem ledvin a je důležitým faktorem progresu chronické renální insuficience [23]. Inhibice systému renin-angiotenzin zvyšuje u ADPKD průtok plazmy ledvinou.

U 255 dospělých pacientů s ADPKD byla sledována dlouhodobá progresu renální insuficience [8]. Mladí dospělí hypertenzní pacienti měli ve srovnání s mladými normotenzními pacienty s PKD nižší vstupní GF a větší objem ledvin. V průběhu sledování ale nebylo možno prokázat u hypertenzních a normotenzních pacientů srovnatelného věku rozdíl v růstu objemu ledvin a poklesu glomerulární filtrace.

Léčba hypertenze u pacientů s polycystickými ledvinami

Cílový krevní tlak u pacientů s ADPKD není zcela jasný. Ve studii, ve které byli hypertenzní pacienti s ADPKD a hypertrofií levé komory srdeční randomizováni k cílovému krevnímu tlaku nižšímu než 120/80 mm Hg nebo 135–140/85–90 mm Hg, byla po 7 le-

tech v obou větvích přes významný rozdíl v průměrném krevním tlaku (116/77 mm Hg vs 133/87 mm Hg) srovnatelná renální funkce, ale u pacientů s nižším cílovým krevním tlakem došlo k výraznější redukci indexu hmotnosti levé komory [20].

Retrospektivní hodnocení britských elektronických databází [18] ukázalo, že podíl pacientů s ADPKD léčených antihypertenzivy narostl v posledních 20 letech z 32 % na 67 %. V témže období narostl podíl pacientů léčených inhibitory ACE nebo blokátory receptorů pro angiotenzin z 10 % na 50 %. Data z centra pro ADPKD v Denveru ukázala, že od začátku 90. let minulého století u pacientů s ADPKD výrazně narůstá preskripce inhibitorů ACE. Intenzivnější léčba hypertenze a užívání inhibitorů ACE významně snížilo mortalitu pacientů s ADPKD (relativní riziko 0,11 [18], vliv intenzivní terapie hypertenze a inhibitorů ACE na progresi renální insuficience byl ale podstatně méně přesvědčivý).

Hypertenze u pacientů s ADPKD obvykle odpovídá velmi dobře na inhibici systému renin-angiotenzin, ať už inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nebo antagonisty angiotenzinu.

Hypertrofie levé komory byla v 90. letech 20. století podle echokardiografických studií velmi častá, např. ve studii Chapmanové et al byla hypertrofie levé komory srdeční prokázána u 41 % pacientů s ADPKD [10]. Pomocí MRI byla hypertrofie levé komory prokázána jen u 4 % pacientů s ADPKD mladších 50 let se vstupně normální odhadovanou glomerulární filtrací ($> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), z nich bylo před měřením 59,5 % léčeno inhibitorem ACE nebo antagonistou angiotenzinu. Časná léčba pacientů s ADPKD může tedy pravděpodobně velmi výrazně snížit riziko hypertrofie levé komory srdeční a snížit kardiovaskulární mortalitu pacientů s ADPKD [19].

Přínos inhibitorů ACE pro zpomalení progresu chronické renální insuficience u pacientů s ADPKD je ale

nejistý, i když metaanalýza 8 randomizovaných studií ukázala, že pacienti s ADPKD mohou v tomto směru z inhibice systému renin-angiotenzin benefitovat [13]. Po střední době sledování 2,3 roku proteinurie u pacientů s ADPKD léčených inhibitory ACE ve srovnání s pacienty na jiné antihypertenzní léčbě mírně klesla ($-0,33 \text{ g/den}$ vs $+0,19 \text{ g/den}$). Pokles byl výraznější u pacientů s vyšší vstupní proteinurií. Pacienti léčení inhibitory ACE měli ne-signifikantní trend k nižší incidenci progresu renální insuficience (29 % vs 41 %).

V malé studii u 24 hypertenzních pacientů s ADPKD a clearance kreatininu vyšší než $50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [1] vedla léčba inhibitorem ACE enalaprilem k většímu poklesu proteinurie než léčba kalciovým antagonistou amlodipinem, v obou skupinách ale byla rychlost ztráty glomerulární filtrace srovnatelná ($3,4 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a výrazně nižší než u historických kontrol s ADPKD s nedostatečnou kontrolou krevního tlaku [15]. V jiné malé studii byl ale pokles glomerulární filtrace signifikantně rychlejší u pacientů s ADPKD léčených diuretiky než u pacientů na inhibitorech ACE [2,3]. V další malé studii byl u hypertenzních pacientů s ADPKD přes srovnatelnou kontrolu krevního tlaku rychlejší pokles glomerulární filtrace u pacientů léčených amlodipinem než u pacientů léčených candesartanem [16].

V malé randomizované kontrolované studii u 46 hypertenzních pacientů s ADPKD byl srovnáván vliv ramiprilu a metoprololu na hodnoty krevního tlaku získané ambulantní monitorací, kalkulovanou glomerulární filtrací, albuminurií a index hmotnosti levé komory srdeční [27]. V žádném z uvedených parametrů nebyl mezi oběma skupinami významný rozdíl. Post hoc analýzy hodnotící vliv kontroly krevního tlaku ukázaly, že pacienti s velmi dobrou kontrolou krevního tlaku měli nižší albuminurii a nedošlo u nich na rozdíl od pacientů se standardní kontrolou krevního tlaku k významnému

vzestupu indexu hmotnosti levé komory. Kontrola krevního tlaku se tak podle této studie zdá být důležitější než inhibice systému renin-angiotenzin.

Léčba inhibitory ACE může u pacientů s ADPKD (zejména u pacientů s velkými cystami a již přítomnou renální insuficiencí, často se současným krvácením do cysty) vyvolat poměrně vzácně (asi u 5 % léčených pacientů) akutní vzestup sérového kreatininu [9]. Pravidelné kontroly sérového kreatininu a mimořádné kontroly sérového kreatininu při akutních komplikacích jsou tedy u pacientů s ADPKD léčených inhibitory ACE nutné.

Přínos inhibice systému renin-angiotenzin ke zpomalení progresu chronické renální insuficience je zatím stále nejistý. Ve velké studii HALT bylo randomizováno 1 018 hypertenzních pacientů s ADPKD stratifikovaných podle odhadnuté glomerulární filtrace ($> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a $25\text{--}60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ke kombinaci inhibitoru ACE a antagonisty angiotenzinu nebo monoterapii inhibitorem ACE na dvou úrovních kontroly krevního tlaku s 4–8letou dobou sledování. Primárním sledovaným parametrem jsou změny ve velikosti objemu ledvin sledované pomocí MRI a 50 % redukce GF, terminální selhání ledvin a smrt [12]. Ve studii HALT-PKD je testován vliv blokády systému RAAS a striktní kontroly TK na progresi cyst a renální insuficience u pacientů s ADPKD.

Inhibitory ACE jsou tedy pravděpodobně i u hypertenzních pacientů s ADPKD (za monitorace renální funkce, zejména při krvácení do cysty) lékem volby, minimálně z hlediska ovlivnění rizika kardiovaskulárních komplikací, zejména vývoje hypertrofie levé komory. Obtížnější je doporučení, které další antihypertenzivum má být k inhibitorům ACE přidáno, pokud není kontrola krevního tlaku na monoterapii ACEI dostatečná. Vzhledem k nepříznivým hemodynamickým účinkům dihydropyridinových antagonistů kalcia (zvyšují glomerulární tlak) doporučují někteří autoři beta-blokátory.

Diuretika jsou indikována zejména u pacientů se známkami volumové expanze. Je třeba myslet i na to, že ženy s ADPKD mohou otěhotnět. Pokud je u nich zahájena léčba inhibitory ACE či antagonisty angiotenzinu, je třeba je upozornit, že na této medikaci nesmějí otěhotnět.

Má zpomalení růstu cyst u pacientů s polycystickými ledvinami vliv na progresi renální insuficience a další komplikace onemocnění?

Donedávna nebylo u ADPKD možné ovlivnit vlastní progresi cyst, růst objemu ledvin a s tím související destrukci reziduálního renálního parenchymu. Z testovaných léků (inhibitory mTOR, agonisté somatostatinu, antagonisté V2 receptorů pro vazopresin) jsou zatím nejnadějnější data pro antagonisty V2 receptorů.

V prospektivní studii byl srovnáván růst objemu ledvin a pokles glomerulární filtrace u 63 pacientů s ADPKD léčených specifickým antagonistou V2 receptoru tolvaptanem a dvojnásobného počtu historických kontrol s podobnými vstupními parametry [7]. Objem ledvin vzrostl o 5,8 % ročně u kontrol a 1,7% ročně u pacientů léčených tolvaptanem ($p < 0,001$). Odhadovaná glomerulární filtrace klesla o 2,1 ml/min/1,73 m²/rok u kontrol a o 0,71 ml/min/1,73 m²/rok u pacientů léčených tolvaptanem. Rostoucí objem ledvin negativně koreloval s klesající odhadovanou glomerulární filtrací.

Ve dvojité slepé randomizované placebo kontrolované studii fáze 3 bylo 1 445 pacientů s ADPKD a objemem ledvin větším než 750 ml a odhadovanou clearance kreatininu vyšší než 60 ml/min, randomizováno v poměru 2 : 1 k léčbě antagonistou V2 receptorů pro vazopresin tolvaptanem nebo placebo [24,25]. Primárním sledovaným parametrem byla změna objemu ledvin, sekundárními parametry byl kompozit zhoršení renální funkce, bolest ledvin, hypertenze a albuminurie, a rychlost poklesu renální funkce. Během 3letého ob-

dobí byl roční růst objemu ledvin u pacientů léčených tolvaptanem 2,8% a na placebo 5,5% ($p < 0,001$). Nižší byl i složený primární sledovaný parametr (44% vs 50%, $p < 0,001$) a signifikantně pomalejší byl i pokles renální funkce. Tolvaptan tedy zpomalil u pacientů s ADPKD růst objemu ledvin a pokles renální funkce. 80% pacientů v této studii mělo hypertenzi, ACE inhibitory nebo blokátory receptorů pro angiotenzin užívalo více než 70% pacientů. Efekt tolvaptanu byl výraznější u hypertenzních pacientů s ADPKD než u pacientů normotenzních, kontrola krevního tlaku byla ale ve větvi s tolvaptanem a ve větvi placebové srovnatelné. Teprve další sledování pacientů léčených tolvaptanem ukáže, zda má ovlivnění progresy cyst příznivý vliv i na kontrolu hypertenze (např. ve smyslu redukce medikace potřebné k dosažení normotenze).

Závěry

Klinický průběh ADPKD je velmi variabilní. Optimální kontrolou krevního tlaku lze progresi ADPKD zpomalit, ale nikoli zastavit. Nové terapeutické postupy jsou účinné, ale toxické, je proto třeba identifikovat pacienty ve vysokém riziku progresy. Jsou to pacienti s větším objemem ledvin, hypertenzí, glomerulární hyperfiltrací, mikroalbuminurií, hyperurikemií a pozitivními močovými markery [5]. Další studie by měly ukázat dlouhodobý efekt léků ovlivňujících progresi renálních cyst nejen na progresi renální insuficience, ale i s růstem cyst asociovanou hypertenzí a její komplikace.

Tato data byla prezentována ve formě přednášky na XI. sympoziu o hypertenzi dne 3. 4. 2013 na Novoměstské radnici v Praze a text byl ve zkrácené a mírně odlišné verzi publikován ve sborníku vydaném u příležitosti této konference.

Literatura

1. Ecker T, Chapman AB, Brosnahan GM et al. Effect of antihypertensive therapy on renal function and urinary albumin excretion in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 427–432.
2. Ecker T, Schrier RS. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early

occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 194–200.

3. Ecker T, Edelstein CL, Fick-Brosnahan GM et al. Diuretics versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2001; 21: 98–103.

4. Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM et al. Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1990; 38: 1177–1180.

5. Helal I, Reed B, Schrier RW. Emergent early markers of renal progression in autosomal-dominant polycystic kidney disease patients. Implications for prevention and treatment. *Am J Nephrol* 2012; 36: 162–167.

6. Helal I, McFann K, Reed B et al. Serum uric acid, kidney volume and progression in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 380–385.

7. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2499–2507.

8. Higashihara F, Horie S, Muto S et al. Renal disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 622–628.

9. Chapman AB, Gabow PA, Schrier RW. Reversible renal failure associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors in polycystic kidney disease. *Ann Intern Med* 1991; 115: 769–773.

10. Chapman AB, Johnson AM, Rainguet S et al. Left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1292–1297.

11. Chapman AB. Approaches to testing new treatments in autosomal dominant polycystic kidney disease: insights from the CRISP and HALT-PKD studies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1197–1204.

12. Chapman AB, Torres VE, Perrone RD et al. The HALT polycystic kidney disease trials: design and implementation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 102–109.

13. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67: 265–271.

14. Kistler AD, Poster D, Krauer F et al. Increases in kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease can be detected within 6 months. *Kidney Int* 2009; 75: 235–241.

15. Klahr S, Breyer JA, Beck GJ et al. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2037–2047.

16. Nutahara K, Higashihara E, Horie S et al. Calcium channel blocker versus angiotensin II receptor blocker in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2005; 99: c18–c23.

17. Oflaz H, Alisir S, Buyukadin B et al. Biventricular diastolic dysfunction in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 2244–2249.

18. Patch C, Charlton J, Roderick PJ et al. Use of antihypertensive medications and mortality of patients with autosomal dominant polycys-

tic kidney disease: a population-based study. Am J Kidney Dis 2011; 57: 856–872.

19. Perrone RD, Abebe KZ, Schrier RW et al. Cardiac magnetic resonance assessment of left ventricular mass in autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 2508–2515.

20. Schrier R, McFann K, Johnson A et al. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of a seven-year prospective randomized study. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 1733–1739.

21. Schrier RW. Renal volume, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension, and left ventricular hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 1888–1893.

22. Torres VE, Donovan KA, Scicli G et al. Synthesis of renin by tubulocystic epithelium in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Kidney Int 1992; 42: 364–373.

23. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. Lancet 2007; 369: 1287–1301.

24. Torres VE, Chapman AB, Perrone RD et al. Analysis of baseline parameters in the HALT polycystic kidney disease trials. Kidney Int 2012; 81: 577–585.

25. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 2012; 367: 2407–2418.

26. Xu R, Franchi F, Miller B et al. Polycystic kidney have decreased vascular density: a micro-CT study. Microcirculation 2013; 20: 183–189.

27. Zeltner R, Poliak R, Stiasny B et al. Renal and cardiac effect of antihypertensive treatment with ramipril vs metoprolol in autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 573–579.

28. Zeier M, Geberth S, Schmidt KG et al. Elevated blood pressure profile and left ventricular mass in children and young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 1993; 3: 1451–1457.

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA

www.vfn.cz

e-mail: Vladimír.Tesar@vfn.cz

Doručeno do redakce: 28. 4. 2013