

Úloha renální dysfunkce v patofyziologii progresu chronického srdečního selhání: preklinické studie na zvířecích modelech.

Abstrakt

Práce se zabývá úlohou a možností farmakologického ovlivnění eikosanoidů, zejména kyselin epoxyeikosatrienových (EETs), epoxygenázových metabolitů kyseliny arachidonové (AA), u animálního modelu chronického srdečního selhání (CHSS) navozeného objemovým přetížením po vytvoření aorto-kavální píštěle (ACF) u hypertenzních transgenních potkanů (TGR). Potvrdili jsme sníženou tkáňovou koncentraci EETs v myokardu levé komory a v ledvině, pravděpodobně způsobenou zvýšenou degradací pomocí solubilní epoxid hydrolázy (sEH). Farmakoterapie perorálním analogem EETs (EET-A) zlepšila přežívání ACF TGR oproti neléčené skupině, ale bez statisticky významného zlepšení při kombinaci EET-A s inhibítorem angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEi). Příznivý vliv terapie EET-A byl dán zlepšením srdečních parametrů a změněním plicní kongesce, nikoliv zmírněním renální dysfunkce. U ACF TGR sameců (nikoli u samic) měla kombinace sEH inhibitoru (sEHi) s ACEi horší přežívání oproti monoterapii ACEi. Naše výsledky podporují další budoucí výzkum a možné využití farmakologického ovlivnění CYP-dependentního metabolismu AA, zejména analogů EETs, v terapii srdečního selhání a zdůrazňují význam testování nových farmakologických přístupů u obou pohlaví, včetně preklinických studií.

Klíčová slova

chronické srdeční selhání, chronické renální selhání, cytochrom P450, EET-A, epoxyeikosatrienové kyseliny, renin-angiotenzin-aldosteronový systém, solubilní epoxid hydroláza, tlakově-objemová analýza