

# LIEČBA HYPERTENZIE V ŠTÁDIU CHRONICKEJ RENÁLNEJ INSUFICIENCIE

Tibor Sedlák

I. Interná klinika FNaLFUK Bratislava

Chronická renálna insuficiencia (CHRI) je definovaná ako chronické poškodenie obličkových funkcií s tendenciou k ich ďalšiemu zhoršovaniu, dôsledkom čoho je retencia látok v sére obličkami vylučovaných. Najčastejšími ochoreniami ktoré vedú k CHRI sú diabetes mellitus typ 1 a 2 v 50% pacientov zaradených do pravidelného dialyzačného liečenia, arteriálna hypertenzia v 27% a až potom nasledujú primárne obličkové ochorenia – glomerulonefritídy v 27%, tubulointericiálne nefritídy iné ochorenia 10%. Podiel poškodenia obličiek bude v budúcnosti iba stúpať, lebo predpovede do roku 2010 hovoria o ďalšom progresívnom náraste počtu diabetikov na celom svete u typu 1 a typu 2.

**Kľúčové slová:**

Medzi najdôležitejšie faktory progresie chronického obličkového ochorenia patrí hypertenzia u diabetických, tak aj u nediabetických poškodení obličiek. V štádiu CHRI hypertenzia je u 80–85% pacientov. Výskyt stúpa s klesajúcou glomerulárnou filtráciou od 65% do 95% pacientov ruka v ruke s klesajúcou glomerulárnou filtráciou z 65 ml/min/1,75 m<sup>2</sup> na 15 ml/min/1,75 m<sup>2</sup>. Patogeneticky sa na etiológii hypertenzie v CHRI podieľajú hlavné patogenetické mechanizmy:

- retencia Na
- zvýšená aktivita RAAS
- zvýšená aktivita sympatiku
- sekundárna hyperparathyreóza – spôsobuje zvýšený obsah Ca v bunkách a týmto mechanizmom vazokonstrikciu
- liečba erythropoetínom
- chýbanie nočného poklesu TK

V štádiu CHRI liečba aj ľahkej hypertenzie je dôležitá, lebo predstavuje prevenciu kardiovaskulárnych ochorení a progresiu chronickej nefropatie do konečného zlyhania obličkového ochorenia. U týchto pacientov je zvlášť dôležité dodržiavať odporúčania pre cieľové hodnoty krvného tlaku podľa doporučení JNC VII. Tie sa dajú dosiahnuť väčšinou kombinovanou antihypertenzívnou liečbou, ktorá ovplyvní viaceré etiologické faktory a mechanizmu vzniku a udržiavania hypertenzie. Základ liečby tvoria ACE-i, inhibítory pre AT1 receptor, diuretiká, blokátory kalciového kanála, beta blokátory.

Diuretiká sú základom liečby, lebo manifestná alebo subklinická hypervolemia je prítomná väčšiny pacientov. Vyššie dávky používame do normalizácie krvného tlaku, alebo do dosiahnutia „suchej hmotnosti“ pacienta a potom dávku znižujeme. V pokročilých štádiách chronickej renálnej insuficiencie treba voliť kľúčové diuretiká. Preferujeme podávanie diuretika v jednej dávke pred rozdelením do dvoch dávok.

Blokátory kalciového kanála – sú to účinné antihypertenzívne lieky a dihydropyridínová

skupina je viac účinná u hypervolemických pacientov. Nondihydropyridínová skupina je výhodnejšia u pacientov s hypertenziou a chronickou nefropatiou, lebo spomaľujú progresiu nefropatie do konečného štádia chronickej renálnej zlyhania aj účinkom nezávislým od antihypertenzívneho účinku (napr. Verapamil s pomalým uvoľňovaním).

Vazodilatátory – Minoxidyl – je rezervovaný pre refraktérnu hypertenziu. Medzi jeho závažné nežiaduce účinky patrí tachykardia, retencia sodíka a tekutín, ktoré sa dajú ovplyvniť vhodným výberom liekov do kombináčnej liečby.

ACE-i majú schopnosť spomaľiť rýchlosť progresie poškodenia obličkového parenchýmu nezávisle od ich antihypertenzívneho účinku a nezávisle od aktivity základného ochorenia v porovnaní s inými antihypertenzívami pri rovnakej kontrole krvného tlaku. Potenciálnou komplikáciou liečby s ACE-i je vznik hyperkaliémie v dôsledku zablokovania sekrécie aldosterónu angiotenzínom II. Tento problém je vypuklejší u pacientov s hodnotami kálie na hornej hranici normy, alebo s ľahkou hyperkaliémiou už pred započatím liečby. V týchto situáciách pomáha diéta s nízkym obsahom kálie, kľúčové diuretiká, alebo nízka dávka ionomeničov. Ľahké a prechodné zvýšenie koncentrácie kálie v sére sa vyskytuje aj pri liečbe beta blokátormi, pretože beta – 2 receptory „vťahujú“ kálium do buniek. Výraznejšie stúpnutie kálie v sére je po neselektívnych beta blokátoroch než po selektívnych beta blokátoroch.

Dôležitou zložkou antihypertenzívnej liečby sú ACE-i, blokátory receptorov pre angiotenzín II a non-dihydropyridínové blokátory kalciového kanála. Z uvedených troch skupín antihypertenzív najmladšou sú blokátory AT2 receptorov a teda majú zatiaľ relatívne najmenej dát. Ostatné dve skupiny sú už dlhšie v praxi s väčším počtom ukončených štúdií.

ACE-i sú viacej efektívne ako ostatné skupiny antihypertenzív v schopnosti spomaľiť progresiu chronickej renálnej insuficiencie do

štádia konečného renálneho zlyhania. Napríklad štúdia REIN s ramiprilom u nediabetických pacientov. U diabetickej nefropatie ACE-i sú účinnejšie v redukcii proteinúrie, spomalení progresie z mikroalbuminúrie do proteinúrie (teda manifestnej diabetickej nefropatie) a spomalení rýchlosti poklesu GF a to aj u pacientov, ktorí sú ešte normotenzní. V nedávno ukončenom Prime programe aj irbesartan (blokátor receptorov pre angiotenzín II) dokázal tieto účinky u diabetikov 2 typu. Štúdie zamerané na hore uvedené ciele u nediabetikov v štádiu chronickej renálnej insuficiencie so sartanmi ešte neboli ukončené, ale dá sa predpokladať, že schopnosť redukovat proteinúriu, spomaľiť progresiu nefropatie do konečného štádia zlyhania obličiek preukážu aj u nediabetikov.

Pokles proteinúrie pri liečbe ACE-i o 35–40% sprevádza pokles intraglomerulárneho tlaku. Antiproteinurický efekt je viac zvýraznený u pacientov dodržiujúcich neslanú diétu a užívajúcich diuretiká

Táto prevaha ACE-i nie je uniformná pre všetky skupiny antihypertenzív. Non-dihydropyridínové blokátory kalciového kanála verapamil a diltiazem majú porovnateľný antiproteinurický účinok s ACE-i. Verapamil navyše potenciuje pokles proteinúrie indukovanej ACE-i. Výsledkom týchto záverov bolo spojenie verapamilu a trandolaprilu (ACE-i) do jednej tablety (Tarka). Dihydropyridínové kalciové blokátory (typu nifedipinu, nitrendipinu,...) zhoršujú proteinúriu, preto nie sú vhodné na zaradenie do štandardnej antihypertenzívnej a renoprotektívnej liečby. Svoje miesta majú iba vtedy, ak je nevyhnutý v liečbe betablokátor, ktorý sa nesmie kombinovať s verapamilom ani diltiazemom pre riziko závažnej bradykardie, alebo na dosiahnutie prijateľných hodnôt krvného tlaku u pacientov s rezistentnou hypertenziou pri nedostatočnej účinnosti kombinácií bez dihydropyridínu.

Blokátory receptorov pre angiotenzín II – dôkazy na spomalenie progresie chronickej

nefropatie do chronickej renálnej insuficiencie majú zatiaľ iba u DM 2 typu (PRIME program). U DM typ 1 a chronickej renálnej insuficiencie na podklade „nediabetických ochorení“ zatiaľ nemajú dáta, lebo ako bolo hore spomínané sú časovo najmladšou skupinou a „veľké“ štúdie v týchto populáciách pacientov ešte neboli dokončené. Niekoľko menších štúdií realizovaných na nediabetických pacientoch s chronickou nefropatiou porovnávajúcich pokles proteinúrie, boli blokátory receptora pre angiotenzín II rovnako účinné ako ACE-i. U pacientov s IgA nefropatiou talianski autori dokázali, že enalapril a irbesartan mali rovnaký účinok na proteinúriu (2).

Kombinačná liečba má aditívny účinok. Napríklad monoterapiou s ACE-i alebo blokátormi receptora pre angiotenzín II dosiahneme

pokles proteinúrie o 30–38%. Zdvojnásobením dávky každého lieku osobitne ďalší výrazný antiproteinurický efekt nedosiahneme. Ich kombináciou dosiahneme 73% redukcie proteinúrie.

Na základe uvedených faktov liek prvej voľby mal by byť ACE-i u pacientov s „nediabetickou“ chronickou renálnou insuficienciou, u DM typ 2 sú blokátory receptora pre ANG II. Ako druhá voľba a liek do kombinácie sú non dihydropyridínové kalciové blokátory (verpamil

a diltiazem). Nesmieme zabúdať na diuretikum. Sartany sú vhodné do kombinácií aj u nediabetických pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a tam, kde pre dráždivý kašeľ nemožno použiť ACE-i. Ostatné skupiny antihypertenzív sa pridávajú do kombináčnej liečby za účelom dosiahnutia cieľových hodnôt TK. U chronických nefropatií s proteinúriou menej ako 1g/24 hod je to menej ako 130/80 torr a u proteinúrií väčších ako 1 g/24 hod cieľový TK je menej ako 125/75 torr.

#### Literatúra

1. Hilkens KF: ACE-i versus AT(1) RA in Patients with chronic renal disease. J AM SOC NEPHROL 2002; 13 (4): 1100–1108.
2. Remuzzi, et al: ACE-i and ANG II receptor blockade improve glomerular size – selectivity in IgA nephropathy. Am J Physiol, 1999; 276 (3Pt:2): F 457.66.

Ostatná literatúra u autora.