

# Nefroprotektívna liečba artériovej hypertenzie u pacientov s chronickým ochorením obličiek

J. Švác

## Súhrn:

Chronické ochorenia obličiek (ChOO) sú často sprevádzané artériovou hypertenziou. Obličky pri tom predstavujú jeden z orgánov, ktorý hypertenzia poškodzuje. Adekvátnou kontrolou artériovej hypertenzie pri tom priaznivo ovplyvňujeme nielen renálnu, ale aj kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu, nakoľko ChOO je jej samostatným nezávislým rizikovým faktorom. Pri terapii hypertenzionického pacienta je dôležitý výber takých liečebných postupov, ktoré sú dokázateľne schopné zabrániť vzniku, zastaviť, resp. spomaliť progresiu ChOO.

## Kľúčové slová:

artériová hypertenzia – chronické ochorenie obličiek – renín – angiotenzín – aldosterón – ACEI - ARB – B blokátory

## Summary:

Nephroprotective treatment of arterial hypertension in patients with chronic kidney disease

Chronic kidney diseases (CKD) are often accompanied by essential hypertension. The kidneys are one of the target organs for hypertension. Correct treatment and control of hypertensive patients reduces renal and cardiovascular morbidity and mortality. In the treatment of a hypertensive patient, a therapeutic approach should be chosen which is able to prevent or slow down the progression of the CKD, also because CKD is an independent risk factor of cardiovascular morbidity and mortality.

## Key words:

arterial hypertension – chronic kidney disease – renin – angiotensin – aldosterone – ACEI – ARB – B blockers

## ÚVOD

U pacientov s artériovou hypertenziou prevažuje esenciálna hypertenzia. Asi u 5 – 10 % pacientov zisťujeme sekundárnu hypertenziu [1]. Ich významnú časť predstavuje hypertenzia vyvolaná ChOO. Rozdeľujeme ju na:

1. Renoparenchýmovú hypertenziu
2. Renovaskulárnu hypertenziu
3. Renín produkujúce tumory (vzácne)
4. Vrodené ochorenia – Liddlov syndróm (vzácne)

Ak v dôsledku esenciálnej hypertenzie dôjde k poškodeniu parenchýmu obličiek, je potrebné k nej pristupovať ako k renoparenchýmovej hypertenzii.

## RENOPARENCHÝMOVÁ HYPERTENZIA

Renoparenchýmové ochorenia často vyvolávajú artériovú hypertenziu. Základným patofyziologickým mechanizmom je buď

volumexpanzia, najmä pri poklese diurézy, alebo aktivácia renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS). Bežným javom u pacientov s chronickým ochorením obličiek je aktivácia sympatického nervového systému (SNS) [2 – 4]. Zároveň dochádza k porušeniu tubuloglomerulárnej spätnej väzby pri regulácii exkrécie sodíka s následnou poruchou tlakovej natriurézy. Jej podstatou je, že u zdravých jedincov malé zvýšenie krvného tlaku vedie k veľkému zvýšeniu exkrécie sodíka. Pri poruche tlakovej natriurézy je exkrécia sodíka znížená, čo má za následok jeho retenciu, volumexpanziu a hypertenziu. Z patofyziologického hľadiska sa tento stav podobá „na soľ senzitivnej“ esenciálnej hypertenzii.

Pro manifestných akútnych alebo chronických renoparenchýmových ochoreniach (glomerulonefritíd) nebýva diagnostika poškodenia parenchýmu s následnou hy-

pertenziou problematická. Diagnostika a vyhľadávanie pacientov s poškodeným parenchýmom obličiek sú zvlášť dôležité u pacientov s cukrovkou a hypertenziou. Včasné zachytenie a adekvátna liečba diabetickej a hypertonickej nefropatie výrazne ovplyvňuje prognózu pacienta. Klinicky najdôležitejším renoparenchýmovým ochorením spojeným s hypertenziou je diabetická nefropatia.

Diagnóza poškodenia parenchýmu obličiek pri hypertenzii a cukrovke je postavená na zistení perzistentnej mikroalbuminúrie (30 – 300 mg/24 hodín alebo pomer albumín/kreatinín v moči  $\geq 2,5$  mg/mmol) a/alebo mierna elevácia kreatinémie (muži 115 – 133  $\mu\text{mol/l}$ , ženy 107 – 124  $\mu\text{mol/l}$ ) = štádium III. K-DOQI [1]. Jednorazovo zachytená mikroalbuminúria nemusí ešte znamenať štrukturálne poškodenie a môže byť prítomná aj pri

zdravých obličkách (zvýšená telesná náma- ha, teplota a pod). Preto je dôležité jej opakované zachytenie, minimálne 2-krát po sebe. Prítomnosť perzistentnej mikro- albuminúrie je prediktorom renálnej aj kar- diovaskulárnej morbidity a mortality. Tento vzťah je pri diabetickej nefropatii silnejší ako pri hypertonickej nefropatii [6]. V neskorších štádiách poškodenia pa- renchýmu obličky zachytávame proteinúriu (> 300 mg/24 hod).

## RAAS

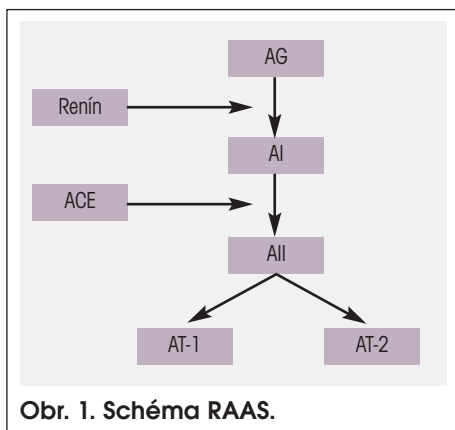
Centrálnu úlohu pri regulácii krvného tlaku hrajú RAAS (renín, angiotenzinogén (AG), angiotenzín I (AI), angiotenzín II (AII), aldosterón) a SNS.

Vylučovanie renínu vyvoláva:

1. pokles renálnej perfúzie;
2. aktivácia  $\beta_1$  receptorov granulárnych buniek;
3. pokles koncentrácie Na v distálnom tubule (cez macula densa).

Uvoľnený renín vyvolá kaskádu reakcií končiacich aktiváciou angiotenzínu II (AII) a vylučovaním aldosterónu:

1. renín → angiotenzinogén = angiotenzín I (AI)
2. angiotenzín konvertujúci enzým (ACE) → angiotenzín I = AII.
3. AII → AII receptor typ 1 (AT-1) =
  - vazokonstrikcia arteriol (aa. renalis eferent)
  - vylučovanie aldosterónu
  - stimulácia SNS (vylučovanie adrenalínu centrálne aj periférne)
  - kontrakcia a hypertrofia hladkej svaloviny
  - vylučovanie antidiuretického hormónu a smädu



Obr. 1. Schéma RAAS.

- proliferácia renálnych mezangiálnych buniek a expanzia mezangiálnej matrix
- rast myokardu a expanzia myokardiálneho matrixu

AII teda účinkuje jednak endokrinne vylučovaním do obehu, ale aj parakrinne účinkom na blízke tkanivá. Parakrinný účinok je pri tom nezávislý od celkovej koncentrácie AII. Väčšina účinkov AII je sprostredkovaná väzbou na AT-1.

Účinok väzby AII na AT-2 nie je ešte plne objasnený. Je možné, že AT-2 receptor je zodpovedný za vazodilatačné a proliferatívne účinky AII.

Uvoľňovanie aldosterónu je striktno kontrované AII alebo vzostupom kaliémie, resp. poklesom príjmu nátria. Aldosterón zvyšuje retenciu nátria a vylučovanie kália v zbernom kanáliku. Tak ako AII má aj aldosterón parakrinné účinky:

1. aktivuje profibrotické a rastové faktory v obličkách, ale aj iných tkanivách (mozog, srdce);
2. je asociovaný s vaskulárnou inflamáciou a fibrózou.

## SNS

Druhým najdôležitejším systémom uplatňujúcim sa pri renoparenchýmovej hypertenzii je SNS. SNS moduluje funkciu obličky cez

$\beta_1$ -receptor:

1. zvýšením srdcového výdaja,
2. vylučovaním renínu;

$\alpha_1$ -receptor:

1. systémovou vaskulárnou konstrikciou;
2. renovaskulárnou konstrikciou;

$\beta_2$ -receptor:

1. renovaskulárnou dilatáciou.

## RENOVASKULÁRNA HYPERTENZIA

Renovaskulárna hypertenzia predstavuje artériovú hypertenziu vyvolanú poklesom perfúzneho tlaku v obličke v dôsledku poškodenia renálnej artérie. U mladších jedincov je najčastejšou príčinou ochorenia artérie fibromuskulárna dysplázia (častejšia u žien). U starších pacientov je zas najčastejšou príčinou ateroskleróza. Ateroskleróza je najčastejšou príčinou renovaskulárnej hypertenzie [7]. Na hemodynamické zmeny vyvolávajúce artériovú hypertenziu je potrebný pokles perfúzie obličky pod určitú kritickú úroveň. Anato-

mická lézia renálnej artérie schopná vyvolať renovaskulárnu hypertenziu musí dosiahnuť obturáciu 72 – 80 % jej prievitu. Kľúčovú rolu aj v prípade renovaskulárnej hypertenzie zohráva aktivácia RAAS. Na udržaní hypertenzie sa však podieľajú aj ostatné systémy regulujúce krvný tlak: SNS, zhoršenie tvorby NO, vylučovanie endotelínu [8, 9]. Po poklese perfúzie obličky pod kritickú úroveň dôjde k aktivácii RAAS s následným vzostupom TK, retenciou nátria a expanziou volúmenu tak, aby bolo znovu navodené požadované prekrvenie obličky. Pri unilaterálnom postihnutí (1 – clip, 2 – kidney experimentálny model) zdravá oblička reaguje na zvýšený tlak oveľa väčšou natriurézou (tlaková natriuréza – pozri vyššie), čím eliminuje účinky aktivovaného RAAS, a chorá oblička zostáva trvale v stave zníženej perfúzie s následnou trvalou aktiváciou RAAS. Pri bilaterálnom postihnutí, resp. postihnutí solitárnej obličky (1 – clip, 1 – kidney experimentálny model), aktivácia RAAS vyvolá vzostup krvného tlaku, volumexpanziu a obnovenie dostatočného prietoku obličky. Následne AII klesá na normálne hladiny.

Problematika Liddlovho syndrómu (automálne dominantne dedičného ochorenia, postihujúceho nátriový kanál v epiteli zberných kanálikov vedúceho k retencii nátria, expanzii volúmenu a hypertenzii), a renín produkujúcich nádorov presahuje rámec tohto článku.

## PRINCÍPY NEFROPROTEKTÍVNEJ LIEČBY

Základným cieľom nefroprotektívnej liečby artériovej hypertenzie je zabrániť, resp. spomaliť poškodenie parenchýmu obličiek. Na rozdiel od nekomplikovanej esenciálnej hypertenzie sú pacienti s prítomným chronickým ochorením obličiek (ChOO) posudzovaní prísnejšie, či už z pohľadu začatia medikamentózneho liečby, alebo z pohľadu cieľových hodnôt krvného tlaku. Medikamentóznou liečbu nasadzujeme už pri hodnotách tlaku 130 – 139/85 – 89 torr, cieľové hodnoty TK sú 125 – 130/75 – 80 torr. Podrobnejšie pozri tab. 1 [10].

Základné mechanizmy, ktorými môžeme pozitívne ovplyvniť prognózu ChOO nezávisle od zníženia celkového krvného tlaku, sú:

1. zníženie hydrostatického tlaku v glomerule,
2. zníženie expanzie mezangiálneho matrixu,

**Tab. 1. Cieľové hodnoty tlaku pri ChOO.**

	ZAČAŤ LIEČBU PRI TK	CIEĽOVÉ HODNOTY TK
Bez proteinúrie	> 140/90 torr	≤ 130/80 torr
S proteinúriou	> 130/80 torr	≤ 120/75 torr
Diabetes mellitus		≤ 120/75 torr

3. zabránenie proliferácii glomerulárnych buniek,
4. zabránenie fibrogeogeneze a následnej fibrotizácii a jazveniu glomerulu.

Podobne ako pri esenciálnej hypertenzii máme k dispozícii diétne a medikamentózne opatrenia.

### Diétne opatrenia

Podobne ako pri „na soľ senzitivity“ esenciálnej hypertenzii predstavuje redukcia príjmu soli v diéte u pacientov s ChOO jedno z najdôležitejších liečebných opatrení. Znížiť príjem NaCl pod 100 mmol/deň (= 6 gr NaCl = vrchovatá čajová lyžička) sa dá vylúčením solenia pri varení, pri jedle a vylúčením soľ obsahujúcich hotových potravín. U pacientov s ChOO v štádiu renálnej insuficiencie sú nebezpečné aj náhrady soli, tzv. „diétna soľ“, ktoré obsahujú draslík. Je potrebné na to pacienta upozorniť.

### Medikamentózna liečba

Nakoľko sú cieľové hodnoty TK pomerne prísne, na účinnú kontrolu hypertenzie budeme väčšinou potrebovať dvoj- až trojkombináciu antihypertenzív. Základné mechanizmy poškodzujúce obličky sú sprostredkované aktiváciou RAAS.

### Blokáda RAAS

Blokáda RAAS predstavuje základ nefroprotektívnej liečby a ak nie je kontraindikovaná, nesmie v jej kombinácii chýbať. K dispozícii máme **inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI)**: captopril, cilazepiril, enalapril, fosinopril, perindopril, qinalapril, ramipril a **blokátory AT-1 (ARB)**: candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, valsartan. ACEI aj ARB vo väčšine klinických štúdií účinne znižujú TK, bránia vzniku, resp. znižujú mikroalbuminúriu a proteinúriu, spomaľujú progresiu renálnej insuficiencie. ACEI znižovaním hladiny AII ovplyvňujú tak AT-1, ako aj AT-2 receptor, avšak nemusia úplne inhibovať

tvorbu AII. ARB blokujú len AT1 receptor, bez účinku na AT2 receptor. Pri ARB dochádza k elevácii hladín renínu, AI a AII. Ich účinok je dostatočne blokovaný na AT-1 receptore, pričom AT-2 zostáva stimulovaný pri elevovanej hladine AII (proliferácia?). Z toho vyplývajúci predpoklad kumulatívneho nefroprotektívneho účinku kombinácie ACEI + ARB potvrdili aj viaceré klinické štúdie. Pri použití ACEI, ARB, resp. ich kombinácie, môže dôjsť k hyperkaliémii a/alebo elevácii kreatinémie. Tento efekt je reverzibilný [11] a často nebyva spôsobený len samotnou RAAS blokádou. Väčšinou je prítomná aj iná príčina poklesu perfúzie obličiek [12]. Najčastejšou je hypovolémia pri dehydratácii, nadužívaní diuretik, vzácnejšie ide o renovaskulárnu hypertenziu. Kaliémiu a kreatinínemiu je preto potrebné po zahájení RAAS blokády monitorovať a dôsledne dbať na udržiavanie euvoémie. Ak aj napriek euvoémii stav pretrváva, RAAS blokádu je potrebné prerušiť a začať cieľené pátranie po možnej stenóze renálnej artérie.

### Diuretiká

U pacientov s obličkovou nedostatočnosťou prakticky nie je možné dosiahnuť účinnú kontrolu TK bez diuretik. Vo včasnejších štádiách je možné použiť tiazidové diuretiká (hydrocholortiazid, indapamid do kreatinémie 170  $\mu\text{mol/l}$ ) alebo slučkové diuretiká (furosemid), ktoré prestávajú byť účinné pri poklese diurézy pod 500 ml/24 hodín.

### $\beta$ -blokátory

Vysoká prevalencia kardiovaskulárnych ochorení v populácii pacientov s ChOO, spolu so zvýšenou aktivitou SNS, predpokladá benefit použitia  $\beta$ -blokátorov [13]. Je preto prekvapivé ich relatívne nízke zastúpenie v liečbe renoparenchýmovej hypertenzie. Ich použitie má však v situácii ChOO určité limity.

Nonselektívne  $\beta$ -blokátory (propranolol) znižujú glomerulárnu filtráciu a perfúziu obličiek znížením srdcového výdaja

s následným reflexným zvýšením SNS. Zvýšená aktivita SNS sa prejaví stimuláciou  $\alpha_1$ -receptorov (neoponovanou  $\beta_2$ -vazodilataciou pri ich neselektívnej blokáde), vedúcou k zvýšeniu systémovej a renálnej vaskulárnej rezistencie [14], a tým k poklesu prekrvenia obličiek. Tento stav môže exacerbovať existujúcu renálnu dysfunkciu.

Prvé  $\beta$ -blokátory preukázateľne spomaľujúce progresiu renálnej insuficiencie špecificky pri diabetickej nefropatii boli  $\beta_1$ -selektívne blokátory (metoprolol, atenolol) [15, 16]. Pri liečbe  $\beta_1$ -selektívnymi blokátormi nedochádza k redukcii glomerulárnej filtrácie, ani poklesu prekrvenia obličiek, i keď môžu zvyšovať renálnu vaskulárnu rezistenciu. Stali sa preto odporúčanými liekmi proti hypertenzii pri ChOO [17].

Vazodilatačné  $\beta$ -blokátory = nonselektívne  $\beta$ - +  $\alpha_1$ -blokátory (labetalol, resp. karvedilol) dokážu blokádou  $\alpha_1$ -receptorov ( $\beta/\alpha = 3/1$  resp.  $7/1$ ) preklenúť elevovanú aktivitu SNS tak, že nedochádza k vzostupu renálnej vaskulárnej rezistencie a poklesu perfúzie obličiek. Karvedilol má okrem antihypertenzívnych ešte antioxidantné účinky. **Nefroprotektívny efekt karvedilolu bol dokázaný viacerými klinickými štúdiami u pacientov s hypertenziou a renálnou insuficienciou, ChOO, hemodialýzou, renálnou transplantáciou, kongestívnym zlyhaním srdca a cukrovkou** [2]. Nefroprotektívny efekt bol navyše nezávislý od systémového zníženia TK, čo sa dá čiastočne vysvetliť jeho antioxidantnými účinkami, ale aj nepriamo  $\beta_1$ -blokádou sprostredkovanou znížením aktivity RAAS. **Karvedilol preto predstavuje najvhodnejší  $\beta$ -blokátor na liečbu pacientov s ChOO.**

### Antagonisty kalciového kanála (CCA)

Pri (CCA) zostáva naďalej pomerne veľa kontroverzií. Nefroprotektívny efekt bol dokázaný len pri nondyhydropyrimidínových CCA (verapamil), ktoré znižujú proteinúriu a spomaľujú progresiu ChOO [6].

### ZÁVER

Pacientov s hypertenziou a ChOO je potrebné považovať za pacientov s „komplikovanou hypertenziou“. **Vhodným výberom kombinácie nefroprotektívnych antihypertenzív, v ktorých nesmie chýbať RAAS blokáda, je možné spomaľiť progresiu ChOO a znížiť renálnu morbiditu aj mortalitu. Pri všetkých**

**„nefroprotektívnych antihypertenzívach“ bol preukázaný samostatný pozitívny vplyv aj na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu. Medzi nimi dominuje najmä zaradenie vhodného  $\beta$ -blokátora do kombinácie antihypertenzívnej liečby a nemali by sme naň zabúdať. Pri liečbe je potrebné zvážiť všetky špecifiká pacienta s ChOO a zvoliť takú kombináciu, pomocou ktorej vieme dosiahnuť stanovené ciele.**

#### Literatúra

1. Steddon S, Ashman N, Chesser A, Cunningham J. Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension. Oxford: Oxford University Press 2006: 280.
2. Bakris GL, Hart P, Ritz E. Beta Blockers in the Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2006; 70 (11): 1905–1913.
3. Di Bona GF. Neural control of the kidney: past, present, and future. *Hypertension* 2003; 41, 621–623.
4. Campese VM, Karol E. Neurogenic factors in renal hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 256–260.
5. Tesář V. Hypertenze a ledviny. In: Tesář V, Schuck et al. *Klinická nefrologie*. Praha: Grada Publishing 2006: 281–286.
6. Bakris GL. Microalbuminuria: prognostic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 219–223.
7. Textor SC, Canzanella VJ. Radiographic evaluation of the renal vasculature. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 541–551.
8. Wys JM, Oparil S, Sriprajithikoon W. Neuronal control of the kidney: contribution to hypertension. *Can J Physiol Pharmacol* 1992; 70: 759–769.
9. Romero JC, Feldstein AE, Rodrigues - Porcel MG, Cases-Amenos A. New insights into the pathophysiology of renovascular hypertension. *J Am Med Assoc* 1972; 220: 1209–1218.
10. Steddon S, Ashman N, Chesser A, Cunningham J. *Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension*. Oxford: Oxford University Press 2006: 150.
11. Bakris GL, Barnhill BW, Salder R. Treatment of arterial hypertension in diabetic man: importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 1992; 41: 912–919.
12. Nauman T, Bakris G L. *Pharmacologic Treatment of Essential Hypertension: Comprehensive clinical nephrology*. London. Johnson JR & Feehally J 2000: 740.1–740.12.
13. Eknoyan G. On the epidemic of cardiovascular disease in patients with chronic renal disease and progressive renal failure: a first step to improve the outcomes. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 1–4.
14. Epstein M, Oster JR, Hollenberg NK.  $\beta$ -Blockers and the kidney: implications for renal function and renin release. *The Physiologist* 1985; 28: 53–63.
15. UKPD Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *UKPDS* 39. *UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ* 1998; 317: 15–19.
16. Perving HH, Andersen AR, Smidt U M et al. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *BMJ (Clin Res Ed)* 1987; 294:1443–1447.
17. Bakris GL, Williams M, Dworkin L et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646–661.

**MUDr. Juraj Šváč Ph.D.**

Nefro-dialyzačné centrum,  
Banská Bystrica  
Logman a.s.