

Léčba hypertenze u renální insuficience a dialýzy

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Nefrologické oddělení I. interní kliniky 1. LF UK a VFN, Praha

Renální onemocnění je často provázeno hypertenzí, která přispívá k progresi chronické renální insuficience a dále zvyšuje kardiovaskulární riziko těchto pacientů. Cílový krevní tlak je u pacientů s renálním onemocněním nižší než u běžné populace. Lékem volby jsou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo antagonisté angiotenzinu. Hypertenze je často těžká, obtížně kontrolovatelná monoterapií, a vyžaduje proto obvykle kombináční léčbu. Hypertenze u dialyzovaných pacientů je obvykle významně volem-dependentní a kontrolu hypertenze lze u většiny pacientů výrazně zlepšit snížením suché váhy.

Klíčová slova: hypertenze, renální insuficience, selhání ledvin, dialýza.

Interní Med. 2010; 12(5): 270–274

Úvod

Renální (renoparenchymatózní) hypertenze je nejčastější formou sekundární hypertenze (vyskytuje se u asi 5 % pacientů s hypertenzí) a je asi dvakrát častější než hypertenze renovaskulární. Hypertenze se vyskytuje s různou pravděpodobností u většiny chronických renálních onemocnění, zejména u nemocí renálních cév a glomerulů (diabetická nefropatie, IgA nefropatie), autosomálně dominantních polycystických ledvin a onemocnění postihujících pouze jednu ledvinu (např. refluxové nefropatie či adenokarcinom ledviny). S progresí chronické renální insuficience výskyt hypertenze stoupá nezávisle na etiologii renálního onemocnění a při zahájení dialyzační léčby je hypertenzních cca 90 % nemocných. V patogenezi hypertenze u různých renálních

onemocnění zpravidla hraje roli aktivace intra-renálního systému renin-angiotenzin-aldosteron či porucha vylučování sodíku a retence sodíku a vody nebo kombinace obou těchto mechanismů.

Hypertenze je u chronických onemocnění ledvin nejdůležitějším faktorem progresu chronické renální insuficience do chronického selhání ledvin a u hypertenzních pacientů dále významně stoupá již zvýšené kardiovaskulární riziko u těchto pacientů. Maligní hypertenze u (zejména neléčených nebo velmi špatně léčených) pacientů s esenciální hypertenzí může být příčinou selhání ledvin (maligní nefroskleróza). Riziko vývoje chronického selhání ledvin zvyšují i lehčí formy esenciální hypertenze vedoucí k méně závažnému poškození ledvin (benigní nefroskleróza).

Hypertenze a progresí chronické renální insuficience

Rychlost progresí chronické renální insuficience je obvykle úměrná velikosti proteinurie. Arteriální (a glomerulární) hypertenze ovlivňuje velikost proteinurie a výrazně zvyšuje rychlost progresí chronické renální insuficience. Kontrola arteriální hypertenze má rozhodující vliv na redukci proteinurie a zpomalení progresí chronické renální insuficience u diabetické nefropatie na podkladě diabetu 1. i 2. typu. Studie zabývající se vlivem inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu captoprilu na progresi chronické renální insuficience u pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 1. typu (1) ukázala, že pokles glomerulární filtrace byl nejpomalejší u nemocných s krevním tlakem nižším než 120/75. Metaanalýzy klinických studií u pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu ukazují na úzký vztah mezi cílovým středním arteriálním tlakem a rychlostí progresí chronické renální insuficience (2). U starších pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu je pro riziko vývoje chronické renální insuficience rozhodující výše systolického krevního tlaku. Pacienti se vstupním systolickým krevním tlakem v rozmezí 140–159 mm Hg měli u pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu ve srovnání s pacienty se vstupním systolickým krevním tlakem nižším než 130 mm Hg o 38 % vyšší riziko vývoje terminálního selhání ledvin nebo smrti (3).

I u pacientů s nediabetickou chronickou renální insuficiencí byla progresí chronické renální insuficience o 50 % pomalejší u nemocných s krevním tlakem nižším než 130/75 ve srovná-

ní s nemocnými s krevním tlakem 140/90 (4). Dosažení nízkých cílových hodnot krevního tlaku ovlivnilo progresi chronické renální insuficience výrazněji u nemocných s proteinurií vyšší než 1 g/24 hodin (tzn. u nemocných s vyšším absolutním rizikem progresí).

Cílovou hodnotou krevního tlaku je tedy vzhledem k riziku progresí chronické renální insuficience (ale také kardiovaskulárnímu riziku) u všech pacientů s chronickými nefropatiemi 130/85, u pacientů s proteinurií vyšší než 1 g/24 hodin dokonce 125/75 (5, 6).

Randomizované klinické studie prokázaly, že inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonisté angiotenzinu zpomalují progresi chronické renální insuficience u pacientů s diabetickou nefropatií ve fázi mikroalbuminurie i manifestní proteinurie (7) i u pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin (8) výrazněji (o 30–50 %) než jiná antihypertenziva, a měly by být tedy u pacientů s chronickým onemocněním ledvin lékem první volby. Renoprotektivní účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonistů angiotenzinu je na antihypertenzním účinku těchto léků alespoň částečně nezávislý. Kombinace inhibitorů ACE a antagonistů angiotenzinu zřejmě nemá ve srovnání s monoterapií u pacientů s diabetickým chronickým onemocněním ledvin větší renoprotektivní (antialbuminurický) účinek (9). Přidání inhibitoru reninu, aliskirenu, k maximální dávce losartanu snižuje proteinurii (a potenciálně i progresi chronické renální insuficience) převážně mechanismem nezávislým na kontrole hypertenze (10). Léčba hypertenze by proto u pacientů s chronickou renální insuficiencí měla být vždy založena na inhibici systému

renin-angiotenzin-aldosteron buď inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, nebo antagonisty angiotenzinu.

Kontrola krevního tlaku u diabetiků i nediabetiků s chronickou renální insuficiencí není snadná (11). Střední počet podávaných druhů antihypertenziv potřebných k dosažení přijatelné kontroly krevního tlaku je u diabetiků i nediabetiků 3 (1–7). Antihypertenzní i anti-proteinurický účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu i antagonistů angiotenzinu zvyšují diuretika. Dalšími vhodnými léky do antihypertenzní kombinace jsou antagonisté kalcia, betablokátory a centrálně působící sympatolytika. Agresivní antihypertenzní léčba může být i u pacientů s renální hypertenzí efektivní a měla by být vedena ve spolupráci se specialisty (nefrology).

Hypertenze a kardiovaskulární riziko

Hypertenze je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, zejména ischemické choroby srdeční, srdečního selhání a cévních mozkových příhod. Neléčená nebo nedostatečně léčená hypertenze vede k poškození cílových orgánů (hypertrofie levé komory srdeční, nefrosklerózy, změny na očním pozadí), přítomnost hypertrofie levé komory srdeční kardiovaskulární mortalitu dále dramaticky zvyšuje. Epidemiologické studie jasně ukázaly, že krevní tlak vyšší než 140/90 kardiovaskulární riziko významně zvyšuje. Léčba hypertenze zvýšené kardiovaskulární riziko významně snižuje. Pacienti s chronickou renální insuficiencí mají nepochybně významně zvýšené kardiovaskulární riziko (12). Efektivní léčba hypertenze by tedy

měla vedle zpomalení progresu chronické renální insuficience snížit i vysoké kardiovaskulární riziko těchto nemocných.

Zatímco renoprotektivní účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonistů angiotenzinu lze pokládat u pacientů s diabetickou nefropatií i nediabetickým onemocněním ledvin za prokázaný, informace o event. kardio-protektivitě těchto léků ve srovnání s ostatními antihypertenzivy jsou u diabetiků 2. typu a u diabetiků 2. typu s diabetickou nefropatií rozporné. Zatímco v některých (13, 14) studiích měli pacienti s diabetem 2. typu léčení inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu ve srovnání s antagonisty kalcia nižší kardiovaskulární mortalitu a morbiditu, u pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu nebyl prokázán rozdíl v kardiovaskulární morbiditě a mortalitě mezi pacienty léčenými antihypertenzní terapií založenou na antagonistovi angiotenzinu ve srovnání s léčbou založenou na antagonistovi kalcia (15).

Hypertenze u pacientů se selháním ledvin

Kontrola krevního tlaku se po zahájení dialyzační léčby (v důsledku efektivní ultrafiltrace) obvykle zlepšuje, většina dialyzovaných pacientů ale má vyšší krevní tlak a normalizace lze dosáhnout snižováním suché váhy jen u části z nich, u zbývajících je nutné přidání antihypertenziv. U dialyzovaných pacientů nebyla dosud přesvědčivě definována cílová hodnota krevního tlaku, pro dialyzované pacienty nebyla prokázána přesvědčivá souvislost mezi vyšším krevním tlakem a celkovou či kardiovaskulární mortalitou. Nejhorší prognózu

mají naopak pacienti s nižším krevním tlakem, zřejmě v důsledku současné přítomnosti chronického srdečního selhání. Krevní tlak by tedy u dialyzovaných pacientů neměl být snižován pod 140/90.

Léčba hypertenze u pacientů s onemocněním ledvin

Cílová hodnota krevního tlaku je u pacientů s onemocněním ledvin (130/85 mm Hg) nižší než u běžné populace (140/90 mm Hg). U pacientů s proteinurií vyšší než 1 g/24 hodin je doporučená cílová hodnota krevního tlaku ještě nižší (125/75 mm Hg). Léčba hypertenze by měla být zahájena co nejdříve, u pacientů s diabetickou nefropatií nejpozději ve stadiu mikroalbuminurie. Na základě současných informací jsou u pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 1. typu lékem volby inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, u pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu antagonisté angiotenzinu a u pacientů s chronickým nediabetickým onemocněním ledvin inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, resp. kombinace inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonistů angiotenzinu. Vzhledem k obtížné kontrolovatelnosti hypertenze je obvykle nutné kombinovat tyto léky s diuretiky, antagonisty kalcia, betablokátory nebo centrálně působícími sympatolytiky.

Léčba hypertenze u dialyzovaných pacientů

Pokud nejsou dialyzovaní pacienti anuričtí, lze u nich použít k zlepšení volumové bilance vysoké dávky kličkových diuretik. Léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu či antagonisty angiotenzinu zvyšuje u dialyzovaných pacientů riziko hyperkalémie, není ale kontraindikována a tyto léky (obvykle v nižších dávkách než u pacientů s normální renální funkcí) i u dialyzovaných pacientů příznivě ovlivňují hypertrofii levé komory (16). Antagonisté kalcia mají výrazný antihypertenzní účinek i u hypervolemických pacientů. Podávání betablokátorů je u dialyzovaných pacientů indikováno nejen vzhledem k jejich antihypertenznímu účinku, ale i vzhledem k jejich prokázanému vlivu na mortalitu (17).

Literatura

1. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1456–1462.
2. Villarosa IP, Bakris GL. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes with nephropathy. In: Ritz E, Rychlik I. *Nephropathy in type 2 diabetes*. Oxford University Press, Oxford, 1999: 111–136.
3. Bakris GL, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1555–1565.
4. Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM, et al. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease. *Hypertension* 1997; 29: 641–650.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Blafli HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection,

on, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289: 2560–2572.

6. Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011–1053.

7. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 851–860.

8. The GISEN Group: Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. Lancet 1997; 349: 1857–1863.

9. Bakris GL, Ruilpe L, Locatelli F, et al. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. Kidney Int. 2007; 72: 879–885.

10. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 2433–2446.

11. Schwenger V, Ritz E. Audit of antihypertensive treatment in patients with renal failure. Nephrol. Dial. Transplant. 1998; 13: 3091–3095.

12. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? Am. J. Kidney Dis. 1998; 32: 853–906.

13. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. N. Engl. J. Med. 1998; 338: 645–652.

14. Tatti P, Pahor M, Byington R, et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998; 21: 597–602.

15. Berl T, et al. Cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. Ann Intern Med 2003; 138: 542–549.

16. Zannad Z, Kessler M, Leheret P, et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies. Kidney Int. 2006; 70: 1318–1324.

17. Cice G, Ferrari L, D'Andrea A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy, a prospective placebo-controlled trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 41: 1438–1444.

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.
Nefrologické oddělení I. interní kliniky
1. LF UK a VFN, Praha
U Nemocnice 2, 128 08 Praha
vladimir.tesar@lf1.cuni.cz

