



Marcin Adamczak, Andrzej Więcek

Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych na przewlekłą chorobę nerek

Treatment of arterial hypertension in patients with chronic kidney disease

ABSTRACT

Effective therapy of hypertension, due to lowering blood pressure, is necessary for risk reduction of cardiovascular morbidity and mortality. The 2007 European Society of Hypertension and European Society of Cardiology Guidelines suggested to lower blood pressure below 140/90 mm Hg in all hypertensive subjects. In patients with chronic kidney disease (CKD) it has been recommended that antihypertensive treatment should be more intensive and a goal blood pressure below 130/80 mm Hg has been proposed. Reappraisal of European guidelines on hypertension management published in the

year 2009 has questioned earlier recommendations. It has been suggested, that there is no enough evidence of the clear benefit of more intensive blood pressure lowering in CKD patients. The current, published in 2011 year, guidelines of the Polish Society of Hypertension suggest that a general goal of antihypertensive treatment in these patients is to achieve blood pressure below 140/90 mm Hg. The aim of this paper is to discuss results of clinical trials concerning the target blood pressure and rules of antihypertensive therapy in patients with CKD.

Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 3, 198–206

Key words: arterial hypertension, chronic kidney disease, antihypertensive therapy

WSTĘP

Nadciśnienie tętnicze jest obecnie najczęściej rozpoznawaną chorobą przewlekłą oraz jednym z najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*). Poza wczesnym rozpoznaniem tej choroby, głównym wyzwaniem pozostaje skuteczne obniżenie podwyższonych wartości ciśnienia i co z tym związane — zmniejszenie częstości występowania powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego. Dane uzyskane z metaanaliz badań klinicznych obejmujących chorych leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego wykazały, że wraz ze wzrostem ciśnienia tętniczego zarówno skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*), jak i rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*), już od wartości 115/75 mm Hg rośnie

ryzyko wystąpienia powikłań ze strony układu krążenia [1–2]. Levington i wsp. stwierdzili, że wzrost SBP o 20 mm Hg i/lub DBP o 10 mm Hg w grupie chorych w wieku 40–69 lat wiąże się z ponad 2-krotnie większym ryzykiem zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca lub udaru mózgu [2].

Większość informacji dotyczących porównywania skuteczności mniej lub bardziej intensywnej terapii przeciwnadciśnieniowej opiera się na danych pochodzących ze skandynawskiego badania *Hypertension Optimal Treatment* (HOT). Hansson i wsp. obserwowali najmniejszą częstość powikłań sercowo-naczyniowych przy wartościach ciśnienia tętniczego 138/83 mm Hg. Zgodnie z wynikami wykonanych *post hoc* analiz tego badania, znamiennych potencjalnych korzyści z leczenia należy się spodziewać w podgrupach chorych utrzy-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.
Andrzej Więcek
Katedra i Klinika Nefrologii,
Endokrynologii i Chorób
Przemiany Materii
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Francuska 20/24
40–027 Katowice
tel.: (32) 255 26 95
faks: (32) 255 37 26
e-mail: awiecek@spskm.katowice.pl

mujących wartości SBP i DBP w zakresach odpowiednio 130–140 mm Hg i 80–85 mm Hg [3]. Kolejne opublikowane wyniki badań podkreślają skuteczność terapii przeciwnadciśnieniowej przy obniżeniu ciśnienia poniżej 140/90 mm Hg [4–6]. W badaniu *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE) obserwowano znamienne rzadsze występowanie udaru, zawału oraz niewydolności serca, jak również śmiertelności z przyczyn chorób układu krążenia u chorych z ciśnieniem tętniczym mniejszym niż 140/90 mm Hg w porównaniu z chorymi z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego [4]. Podobnie obniżenie wartości SBP poniżej 140 mm Hg lub DBP poniżej 90 mm Hg wiązało się ze znacznie mniejszą częstością rozpoznawania powikłań chorób układu krążenia, w tym zakończonych zgonem, wśród chorych na nadciśnienie tętnicze i chorobę niedokrwienną serca uczestniczących w badaniu *International Verapamil-Trandolapril Study* (INVEST) [5]. Wyniki niektórych z opublikowanych badań sugerują, że jeszcze niższe wartości ciśnienia tętniczego powinny być uznane za docelowe. Badaniem *Felodipine Event Reduction Study* (FEVER) objęto 9800 chorych pochodzenia azjatyckiego, otrzymujących początkowo lek moczopędny w małej dawce. W badaniu tym wykazano, że u chorych, u których poprzez dodanie do powyższego leczenia antagonisty wapnia — felodipiny — uzyskano obniżenie ciśnienia tętniczego do 138/82 mm Hg, obserwowano zmniejszenie o 28% ryzyka występowania powikłań chorób układu krążenia w porównaniu z chorymi leczonymi mniej intensywnie (otrzymującymi jedynie lek moczopędny), u których osiągnięto ciśnienie tętnicze krwi 141/83 mm Hg [6].

Liczba chorych na CKD wymagających leczenia nerkozastępczego zwiększa się o około 6–8% rocznie. W licznych opublikowanych badaniach wykazano, że na progresję CKD w dużej mierze wpływają między innymi białkomocz oraz podwyższone ciśnienie tętnicze krwi [7–8]. W badaniu *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) stwierdzono, że nadciśnienie tętnicze jest silnym i niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju stadium piątego CKD [9]. Opelz i wsp. potwierdzili występowanie tej zależności, obserwując znamienne związki pomiędzy SBP a ryzykiem utraty nerki przeszczepionej [10].

Celem obecnej pracy jest przedstawienie wyników badań dotyczących określenia wartości docelowej ciśnienia tętniczego i wyboru leków przeciwnadciśnieniowych u chorych na CKD.

DOCELOWE WARTOŚCI CIŚNIENIA TĘTNICZEGO U CHORYCH Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK

Celem leczenia przeciwnadciśnieniowego u chorych na CKD jest:

- wydłużenie życia chorych i zmniejszenie ryzyka powikłań chorób układu krążenia;
- zahamowanie postępu CKD.

Jak dotąd nie przeprowadzono badań nad wpływem leczenia przeciwnadciśnieniowego na przeżycie i występowanie powikłań chorób układu krążenia u chorych na CKD. Wyniki nielicznych badań obserwacyjnych i analiz *post hoc* badań interwencyjnych dotyczących zahamowania postępu CKD umożliwiły sformułowanie zaleceń dotyczących docelowych wartości ciśnienia tętniczego w CKD [11].

Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2007 i 2009 roku, jak i opublikowanych w 2011 roku zaleceń Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego za docelowe u chorych z nadciśnieniem tętniczym przyjęto wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg [12–14]. Zalecenia z 2007 roku sugerowały, aby u chorych na CKD dążyć do niższych docelowych wartości ciśnienia tętniczego — poniżej 130/80 mm Hg, a u chorych ze znacznym białkomoczem (> 1 g/d.) poniżej 125/75 mm Hg [12]. Niemniej jednak w 2009 roku opublikowano dokument opracowany przez grupę ekspertów ESH i ESC, będący aktualizacją wytycznych z 2007 roku. Stanowisko ESH opublikowane w 2009 roku nie wprowadziło zmian do obowiązujących wytycznych, jakkolwiek poddało krytyce jakość dowodów pochodzących z badań klinicznych, które uwzględniono, ustalając powyższe zalecenia [13]. Autorzy tego dokumentu zwracają uwagę na brak jednoznacznych dowodów pochodzących z dużych badań klinicznych, wskazujących na występowanie istotnych korzyści terapeutycznych u chorych na CKD po obniżeniu ciśnienia tętniczego do wartości poniżej 130/80 mm Hg [12]. W opublikowanych w 2011 roku zaleceniach Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego uznaje się za docelowe u chorych na CKD, podobnie jak w innych grupach chorych, wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg [14].

W dużej mierze uprzednie zalecenia opierały się na wynikach analizy *post hoc* badania *Modification of the Diet in Renal Diseases*

►► W opublikowanych w 2011 roku zaleceniach Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego uznaje się za docelowe u chorych na CKD, podobnie jak w innych grupach chorych, wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg ◀◀

►► U chorych z wartościami GFR 25–55 ml/min/1,73 m² bez współistniejącego białkomoczu nie obserwowano związku pomiędzy intensywnym obniżaniem ciśnienia tętniczego a szybkością zmniejszania się GFR ◀◀

(MDRD) [15]. Badanie to objęło 840 chorych z CKD, głównie o etiologii niecukrzycowej, z wartościami przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) 13–55 ml/min/1,73 m². Pacjenci byli losowo przydzielani do dwóch grup — do grupy standardowego leczenia przeciwnadciśnieniowego (cel leczenia — osiągnięcie średniego ciśnienia tętniczego ≤ 107 mm Hg u chorych w wieku < 60 lat i ≤ 113 mm Hg u starszych chorych) lub do grupy intensywnego leczenia przeciwnadciśnieniowego (cel leczenia — osiągnięcie średniego ciśnienia tętniczego ≤ 92 mm Hg u chorych w wieku < 60 lat oraz ≤ 98 mm Hg u starszych chorych). Średni czas obserwacji wynosił 2,2 roku. U chorych z wartościami GFR 25–55 ml/min/1,73 m² bez współistniejącego białkomoczu nie obserwowano związku pomiędzy intensywnym obniżaniem ciśnienia tętniczego a szybkością zmniejszania się GFR. Natomiast u chorych z białkomoczem poniżej 3 g/dobę średnie ciśnienie tętnicze większe lub równe 98 mm Hg, odpowiadające ciśnieniu tętniczemu około 130/80 mm Hg, było związane z szybszym pogarszaniem się czynności wydalniczej nerek. Z kolei w grupie chorych z utratą białka większą lub równą 3 g/dobę obserwowano większą szybkość zmniejszania się GFR przy średnim ciśnieniu tętniczym większym lub równym 92 mm Hg, co odpowiada wartości ciśnienia tętniczego około 125/75 mm Hg. Podobnej analizy dokonano u chorych z GFR 13–24 ml/min/1,73 m², stwierdzając wyraźny związek między ciśnieniem tętniczym a szybkością zmniejszania się GFR jedynie u chorych z białkomoczem większym lub równym 1 g/dobę [15]. Sarnak i wsp., śledząc przez około 7 lat dalsze losy chorych uczestniczących w badaniu MDRD, stwierdzili, że ryzyko wystąpienia 5. stadium CKD, definiowanego jako konieczność rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego, było znamienne mniejsze u chorych otrzymujących intensywne leczenie przeciwnadciśnieniowe niż u chorych leczonych standardowo (62% v. 70%; iloraz szans OR 0,68). Podobny wynik uzyskano, analizując częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon chorego oraz rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (OR 0,77) [16]. Wyniki badania MDRD zostały potwierdzone metaanalizą przeprowadzoną przez Jafar i wsp. [17]. Do metaanalizy tej włączono 1860 chorych na CKD uczestniczących w 11 randomizowanych badaniach klinicznych, porównujących efekty leczenia przeciwnadciśnieniowego z zastosowaniem i bez zastosowania inhibitorów enzymu konwertującego angio-

tenzynę (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*). Czas obserwacji w badaniach będących podstawą powyższej metaanalizy wynosił 2–3 lata. W grupie chorych z białkomoczem większym niż 1 g/dobę najmniejsze ryzyko progresji CKD wykazano, gdy SBP utrzymywało się w zakresie 110–119 mm Hg. W przypadku zwiększania wartości SBP powyżej 129 mm Hg powyższe ryzyko, określone jako podwojenie początkowego stężenia kreatyniny w surowicy lub osiągnięcie 5. stadium CKD, ulegało podwyższeniu. Natomiast w grupie badanych z białkomoczem mniejszym lub równym 1 g/dobę ryzyko progresji CKD było podobne w zakresie wartości SBP od 110 do 159 mm Hg [17]. Wyniki tej pracy zwracają uwagę na większą wartość predykcijną SBP w progresji CKD.

Bianchi S. i wsp. opublikowali wyniki randomizowanego badania, trwającego ponad 3 lata, przeprowadzonego u 128 chorych na kłębuszkowe zapalenia nerek, u których występował białkomocz. W badaniu tym stwierdzono w grupie leczonej intensywnie przeciwnadciśnieniowo (osiągnięte SBP 114 mm Hg) stabilizację oszacowanej wartości przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*), podczas gdy w grupie leczonej w sposób standardowy (osiągnięte SBP 123 mm Hg) znamienny ubytek filtracji kłębuszkowej (zmniejszenie eGFR z 63 do 56 ml/min) [18].

Kolejnym badaniem klinicznym oceniającym wpływ leczenia przeciwnadciśnieniowego na progresję CKD jest badanie *African American Study of Kidney Disease and Hypertension* (AASK). Do analizy włączono 1094 Afroamerykanów z GFR 20–65 ml/min/1,73 m². Dobowa utrata białka z moczem wynosiła średnio jedynie 0,081 g. Pacjenci byli losowo przydzielani do dwóch grup — do grupy standardowego leczenia przeciwnadciśnieniowego (cel leczenia — średnie ciśnienie tętnicze poniżej 107 mm Hg; osiągnięte 141/85 mm Hg) lub do grupy intensywnego leczenia przeciwnadciśnieniowego (cel leczenia — średnie ciśnienie tętnicze poniżej 92 mm Hg; osiągnięte 128/78 mm Hg). Średni czas obserwacji wynosił 4 lata. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie szybkości progresji CKD [19]. Po zakończeniu badania AASK chorych uczestniczących w nim poddano obserwacji trwającej 8,8–12,2 roku [20]. W tym czasie u wszystkich chorych stosowano leczenie przeciwnadciśnieniowe, którego głównym składnikiem były leki hamujące aktywność układu renina-angiotensyna,

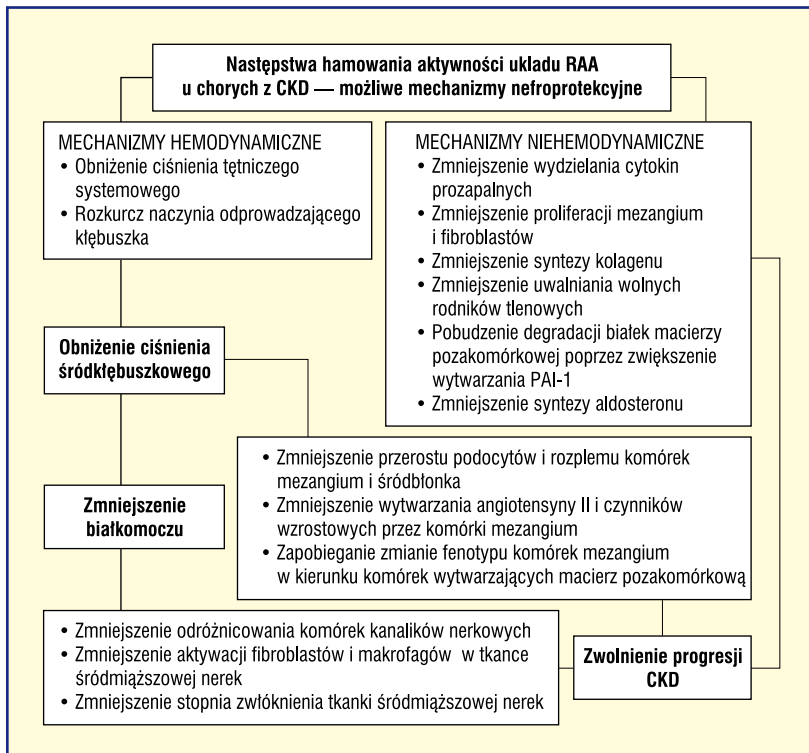
a celem osiągnięcie ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg. Na koniec obserwacji w grupie uprzednio leczonej w sposób standardowy osiągnięte ciśnienie tętnicze wyniosło 134/78 mm Hg, a w grupie uprzednio leczonej intensywnie — 131/78 mm Hg. Wśród chorych z białkomoczem stwierdzono, że ryzyko osiągnięcia punktu końcowego badania było znamienne mniejsze u chorych otrzymujących intensywne leczenie przeciwnadciśnieniowe niż u chorych leczonych standardowo (iloraz szans OR 0,68). Natomiast wśród chorych bez białkomoczu intensywne leczenie przeciwnadciśnieniowe nie zmniejszało ryzyka postępu CKD. Wyniki całościowe badania AASK (właściwe badanie i długoterminowa obserwacja chorych po zakończeniu właściwego badania) sugerują, że korzyść z intensywnego leczenia przeciwnadciśnieniowego (uzyskanie ciśnienia tętniczego < 130/80 mm Hg) odnoszą jedynie chorzy na CKD, u których występuje białkomocz.

Kolejnym badaniem klinicznym oceniającym wpływ leczenia przeciwnadciśnieniowego na progresję CKD było badanie *Ramipril Efficacy in Nephropathy 2* (REIN 2) [21]. Objęto nim 338 chorych z nadciśnieniem tętniczym i CKD o etiologii innej niż cukrzyca, otrzymujących ACEI. Średni okres obserwacji wynosił 19 miesięcy. Chorzy byli losowo przydzielani do dwóch grup — grupy standardowego leczenia przeciwnadciśnieniowego, czyli otrzymujących ACEI (docelowo DBP < 90 mm Hg) lub do grupy bardziej intensywnego leczenia przeciwnadciśnieniowego, w której dodatkowo dołączono antagonistę wapnia — felodipinę (docelowe ciśnienie tętnicze < 130/80 mm Hg). W badaniu tym nie stwierdzono, by dalsze obniżanie ciśnienia tętniczego poprzez dodanie felodipiny wpływało na szybkość progresji CKD [21]. Niemniej jednak na podstawie analiz *post hoc* 2 dużych badań klinicznych obejmujących chorych z cukrzycową chorobą nerek — badania *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial* (IDNT) [22] oraz *Reduction of Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL) [23] — wykazano związek między wartością SBP a progresją CKD. Przy niższych wartościach SBP rzadziej obserwowano występowanie progresji CKD, definiowanej jako podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, osiągnięcie stężenia kreatyniny w surowicy większego lub równego 530 $\mu\text{mol/l}$ lub rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego.

CZY OBNIŻANIE CIŚNIENIA TĘTNICZEGO PONIŻEJ WARTOŚCI 140/90 MM HG U CHORYCH Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK JEST BEZPIECZNE?

Obecnie obowiązujące zalecenia nie określają jednoznacznie najniższych bezpiecznych wartości, do jakich można obniżyć ciśnienie tętnicze. Wyniki opublikowanych badań klinicznych zwracają uwagę na związek między obniżaniem ciśnienia tętniczego do wartości 120/75 mm Hg a zmniejszeniem występowania powikłań chorób układu krążenia. Jednocześnie podkreśla się możliwość wystąpienia efektu krzywej J, czyli zwiększenia ryzyka rozwoju powikłań chorób układu krążenia w wyniku obniżenia ciśnienia tętniczego do zbyt niskich wartości. Ryzyko to jest szczególnie wysokie w niektórych grupach chorych, w tym u starszych osób z uogólnioną miażdżycą. W przypadku obustronnego zwężenia tętnic nerkowych intensywne obniżenie ciśnienia tętniczego poniżej wartości zapewniających prawidłową perfuzję może prowadzić do upośledzenia czynności wydalniczej nerek. Ponadto zbyt niskie ciśnienie tętnicze (głównie DBP), szczególnie u osób z chorobą niedokrwienną serca, może zwiększać śmiertelność z powodu powikłań chorób układu krążenia poprzez upośledzenie perfuzji mięśnia sercowego, która zachodzi w fazie rozkurczu serca. W badaniu INVEST, obejmującym 22 576 chorych z chorobą niedokrwienną serca i nadciśnieniem tętniczym, obniżenie DBP poniżej 70 mm Hg i SBP poniżej 120 mm Hg wiązało się ze zwiększeniem częstości powikłań chorób układu krążenia [5]. W badaniu *Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention* (ROADMAP) u chorych z cukrzycą typu 2 intensyfikowano już uprzednio stosowane intensywne leczenie przeciwnadciśnieniowe (cel leczenia — obniżenie ciśnienia tętniczego < 130/80 mm Hg) poprzez podawanie ACEI — chinaprilu [24], osiągając różnice ciśnienia tętniczego pomiędzy grupami 3,1/1,9 mm Hg. Taka intensyfikacja leczenia przeciwnadciśnieniowego wiązała się ze zwiększeniem śmiertelności z powodu powikłań chorób układu krążenia (z 0,1% do 0,7%; $p = 0,01$). Wzrost śmiertelności w całej badanej grupie, podobnie jak w badaniu INVEST, wynikał głównie z większej śmiertelności z powodu powikłań chorób układu krążenia u chorych z uprzednio stwierdzoną chorobą niedokrwienną mięśnia sercowego (odpowiednio 2,0% v. 0,2%; $p = 0,02$) [24]. W badaniu IDNT u chorych z cukrzycową chorobą nerek

►► W przypadku obustronnego zwężenia tętnic nerkowych intensywne obniżenie ciśnienia tętniczego poniżej wartości zapewniających prawidłową perfuzję może prowadzić do upośledzenia czynności wydalniczej nerek ◀◀



Rycina 1. Mechanizmy działania nerkoochronnego leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron u chorych z przewlekłą chorobą nerek

RAA (*renin-angiotensin-aldosterone*) — układ renina-angiotensyna-aldosteron, CKD (*chronic kidney disease*) — przewlekła choroba nerek, PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor type 1*) — tkankowy aktywator plazminogenu-1

w przebiegu cukrzycy typu 2 obniżenie SBP poniżej 121 mm Hg powodowało zwiększenie śmiertelności [22]. Jak dotąd nie przeprowadzono podobnej analizy u chorych na niecukrzycową CKD.

PREFEROWANE LEKI PRZECIWNADCIŚNIENIOWE U CHORYCH Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK

Według zaleceń przedstawionych przez większość towarzystw naukowych — w tym zaleceń ESH i ESC z 2007 roku oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011 roku — preferowanymi lekami u chorych z CKD, a w szczególności z białkomoczem, są ACEI lub antagoniści receptora dla angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blocker*) [12–14]. Nefroprotektoryjne działanie tych leków zależy głównie od zmniejszenia działania biologicznego angiotensyny II. Działanie nerkoochronne leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*) nie ogranicza się jedynie do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi i wpływu na hemodynamikę przepływu krwi przez kłębuszek nerkowy. Wykazano, że leki te wykazują również wiele innych tak

zwanych niehemodynamicznych efektów, które mogą się przyczynić do zwolnienia szybkości progresji CKD (ryc. 1).

Pierwszym dużym badaniem, w którym wykazano, że ACEI mają właściwości nefroprotektoryjne, było badanie *ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (AIPRI)* [25]. Trwało ono 3 lata i obejmowało chorych na CKD leczonych benazeprilem. W badaniu tym stwierdzono względne zmniejszenie ryzyka konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego o 11% i zmniejszenie ryzyka podwojenia kreatyninemii aż o 56%. Badanie AIPRI nie dostarczyło jednak odpowiedzi na pytanie, czy nefroprotektoryjne działanie ACEI jest niezależne od stopnia obniżenia ciśnienia tętniczego, ponieważ chorzy leczeni benazeprilem w porównaniu z osobami nieleczonymi tym lekiem charakteryzowali się znamienne niższym ciśnieniem tętniczym [25].

Odpowiedź na powyższe pytanie umożliwiło dopiero badanie REIN [26]. W tym badaniu porównano stopień progresji CKD u chorych, którzy otrzymywali ramipril, z wynikami uzyskanymi u chorych leczonych innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi przez ponad 2 lata. Pacjenci obu grup charakteryzowali się podobnymi wartościami ciśnienia tętniczego. Chorych na CKD podzielono ponadto na dwie podgrupy ze względu na nasilenie białkomoczu na początku badania (1–3 g/d. i > 3 g/d.). U pacjentów z białkomoczem przekraczającym 3 g na dobę badanie to zostało przerwane, ponieważ jeszcze w trakcie jego trwania stwierdzono, że szybkość zmniejszania mierzonego GFR była znamienno mniejsza w grupie leczonej ramipilem. Natomiast wśród chorych na CKD z białkomoczem 1–3 g/dobę stwierdzono względne zmniejszenie ryzyka konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego o 49% i zmniejszenie ryzyka podwojenia kreatyninemii aż o 53% w następstwie stosowania ramiprilu.

Podobne wyniki uzyskano w metaanalizie 11 badań obejmującej 1860 chorych na niecukrzycową CKD, w której wykazano, że stosowanie ACEI pozwala na zmniejszenie ryzyka konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego o 31%. W metaanalizie tej wykazano również, że największą korzyść z leczenia ACEI odnoszą chorzy, u których występował białkomocz na początku obserwacji (>1 g/d.) [17].

W jednej z analiz badania AASK porównano 436 chorych Afroamerykanów z nefro-

patią nadciśnieniową leczonych przez 2 lata ramipilem (ACEI) z 217 chorymi leczonymi amlodipiną. U chorych leczonych ramipilem stwierdzono zmniejszenie względnego ryzyka konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego o 44% i zmniejszenie ryzyka znacznego obniżenia GFR (o 50% lub o 25 ml/min) o 41% w porównaniu z leczonymi amlodipiną [27].

Wyniki opisanych badań w sposób jednoznaczny wskazują, że ACEI posiadają właściwości nefroprotektoryjne u chorych z niecukrzycową CKD.

Nie przeprowadzono dotąd żadnego dużego badania klinicznego, które pozwoliłoby na stwierdzenie, czy ARB wykazują podobne właściwości nefroprotektoryjne w CKD niezwiązanej z cukrzycą (tj. zmniejszają ryzyko konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego lub podwojenia kreatyninemia) jak ACEI. Badania takie (RENAAL i IDNT) przeprowadzono natomiast u chorych na cukrzycową chorobę nerek [28–29].

U chorych na CKD z eGFR < 70 ml/min obserwuje się podwyższone stężenia aldosteronu w osoczu. Stwierdzono również występowanie znamiennej korelacji między aldosteronią a szybkością progresji CKD. Leczenie ACEI i ARB jedynie w początkowym okresie zmniejsza aldosteronię. W kolejnych miesiącach dochodzi do wzrostu stężenia aldosteronu w osoczu (tzw. zjawisko uniku), któremu może towarzyszyć zwiększenie białkomoczu i szybkości progresji CKD. Autorzy zaleceń jak dotąd nie sugerują jednoznacznie, aby leki blokujące receptor mineralokortykoidowy były zalecane w pierwszej kolejności u chorych na CKD. Należy rozważyć jednak ich zastosowanie w leczeniu skojarzonym szczególnie z ACEI lub ARB i lekiem moczopędnym (odpowiednio dobranym w zależności od stopnia zaawansowania CKD). Wyniki niewielkich badań interwencyjnych wykazały, że spironolakton (niespecyficzny antagonist receptoru mineralokortykoidowego) stosowany w dawce 25 mg/d. u chorych na CKD leczonych za pomocą ACEI, ARB lub łącznie ACEI i ARB istotnie zmniejsza wydalanie białka z moczem. W pierwszym z badań Chrysostomou i wsp. stwierdzili zmniejszenie białkomoczu po 4-tygodniowym leczeniu spironolaktonem o 55% [30]. Wyniki metaanalizy obejmującej 3 randomizowane badania z zastosowaniem antagonisty receptoru mineralokortykoidowego w niecukrzycowej CKD, dotyczącej łącznie 231 chorych, potwierdziły, że podawanie spironolaktonu zmniejsza wielkość białkomoczu

[31]. Na uwagę zasługuje jednak fakt, że u chorych na CKD leczonych spironolaktonem dochodziło częściej do wystąpienia hiperkaliemii. Uważa się, że z tego powodu nie powinno się rozpoczynać leczenia antagonistą receptora mineralokortykoidowego, jeżeli u chorych z prawidłową czynnością nerek podczas już stosowanej terapii lekiem moczopędnym stężenie potasu w osoczu jest większe niż 5,0 mmol/l [32]. Natomiast u chorych na CKD z eGFR ≤ 45 ml/min nie powinno się rozpoczynać leczenia spironolaktonem, jeżeli podczas terapii lekiem moczopędnym (odpowiednio dobranym w zależności od stopnia zaawansowania CKD) stężenie potasu w osoczu jest większe niż 4,5 mmol/l [32].

Tym niemniej jak dotąd nie przeprowadzono dużych badań klinicznych, które pozwoliłyby wykazać, że antagoniści receptorów mineralokortykoidowych mają właściwości nefroprotektoryjne w CKD (tj. zmniejszają ryzyko konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego lub podwojenia kreatyninemia).

Zgodnie z zaleceniami *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)* u chorych na CKD z białkomoczem powyżej 1 g/dobę, u których nie osiągnięto docelowego ciśnienia tętniczego i/lub zadowalającego zmniejszenia białkomoczu, można rozważyć zastosowanie łącznie dwóch leków blokujących układ RAA.

W wielu badaniach wykazano, że łącznie stosowanie ACEI i ARB u chorych na CKD prowadzi do zmniejszenia białkomoczu w większym stopniu niż monoterapia. Catapano i wsp. [32] w metaanalizie 13 randomizowanych badań obejmujących 425 chorych z kłębuszkowym zapaleniem nerek wykazali, że łącznie leczenie ACEI i ARB zmniejsza białkomocz o 0,54 g/dobę w porównaniu z monoterapią ARB i o 0,60 g/dobę w porównaniu z monoterapią ACEI [33]. Jak dotąd nie przeprowadzono jednak dużych badań klinicznych, które miałyby wykazać, że zastosowanie łącznie dwóch leków zmniejszających aktywność układu RAA ma większe właściwości nefroprotektoryjne w CKD niż monoterapia, to znaczy — zmniejsza ryzyko podwojenia kreatyninemia lub konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Badanie *Combination Treatment of Angiotensin-II Receptor Blocker and Angiotensin-converting-enzyme Inhibitor in Non-diabetic Renal Disease (COOPERATE)* przeprowadzone u chorych na CKD zostało z powodu podejrzeń o istotny brak rzetelności naukowej autorów wycofane

►► W wielu badaniach wykazano, że łącznie stosowanie ACEI i ARB u chorych na CKD prowadzi do zmniejszenia białkomoczu w większym stopniu niż monoterapia◀◀

▶▶ Z powodu hiperwolemii występującej w CKD w zaleceniach sugeruje się, że w leczeniu skojarzonym należy stosować lek moczopędny ◀◀

z czasopisma „Lancet”. Tym samym wyniki tego badania nie mogą być brane pod uwagę.

Duże kontrowersje na temat intensyfikacji zahamowania układu RAA wzbudziły wyniki opublikowanego w 2008 roku badania *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) [34]. Badaniem tym objęto chorych w wieku równym lub powyżej 55 lat z dużym ryzykiem chorób układu krążenia. Wyjściowe ryzyko zachorowania na CKD lub progresji CKD u tych chorych było małe (75% chorych miało eGFR > 60 ml/min i 83% albuminurię < 30 mg/d). Chorym podawano ramipril (n = 8576), telmisartan (n = 8542) lub łącznie ramipril i telmisartan w dawkach maksymalnych (n = 8502). Czas obserwacji wyniósł 56 miesięcy. W badaniu tym stwierdzono częstsze występowanie ostrej niewydolności nerek wymagającej zastosowania dializy u chorych leczonych łącznie ramiprilem i telmisartanem (n = 28; 0,33%) w porównaniu z chorymi leczonymi ramiprilem (n = 13; 0,15%). Wydaje się, że przyczyną częstszego występowania ostrej niewydolności nerek wymagającej dializy u chorych leczonych łącznie ramiprilem i telmisartanem było najprawdopodobniej zbyt niskie ciśnienie tętnicze. W badaniu ONTARGET nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka konieczności rozpoczęcia przewlekłego leczenia nerkozastępczego lub podwojenia kreatyninemii. Tak zaplanowane badanie ONTARGET nie mogło wykazać, czy zastosowanie łączne dwóch leków zmniejszających aktywność układu RAA ma większe właściwości nefroprotektoryjne niż monoterapia, ponieważ wyjściowe ryzyko zachorowania na CKD lub progresji CKD u tych chorych było bardzo małe, a szybkość obniżania eGFR podczas badania była również niewielka i wynosiła < 1 ml/min/rok. Wyniki badania ONTARGET udowodniły, że chorzy z małym ryzykiem zachorowania na CKD lub progresji CKD (a jednocześnie z dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych) nie odnoszą korzyści w zakresie nefroprotekcji z zastosowania łącznego dwóch leków zmniejszających aktywność układu RAA.

Z powodu hiperwolemii występującej w CKD w zaleceniach sugeruje się, że w leczeniu skojarzonym należy u większości chorych stosować lek moczopędny. Wykazano, że u chorych na CKD zmniejszenie wolemii poprzez zastosowanie ograniczenia podaży sodu w diecie lub stosowanie leków moczopędnych istotnie zwiększa skuteczność zahamowania układu RAA, prowadząc nie tylko do nasilenia działania przeciwnadciśnieniowego, ale również do dalszego zmniejszania białkomoczu [35]. Stosując leki moczopędne, należy pamiętać o odpowiednim doborze rodzaju i dawki leku w zależności od stopnia zaawansowania CKD. Nie zaleca się stosowania leków moczopędnych innych niż pętlowe, jeśli GFR jest niższe niż około 30 ml/min.

PODSUMOWANIE

Skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego ma zasadnicze znaczenie w zapobieganiu powikłaniom chorób układu krążenia. Ponadto pozwala na wydłużenie i poprawę jakości życia chorych. Według dotychczas obowiązujących zaleceń ESH za docelowe w populacji ogólnej chorych na nadciśnienie tętnicze przyjęto wartości ciśnienia poniżej 140/90 mm Hg. Kontrowersje budzą natomiast wytyczne dotyczące chorych z grupy wysokiego ryzyka powikłań chorób układu krążenia, w tym chorych z CKD. W najnowszym stanowisku opublikowanym w 2011 roku Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego uznało, że obniżanie ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg u wszystkich chorych na CKD nie jest jednoznacznie poparte wynikami dużych badań klinicznych i docelowe wartości ciśnienia tętniczego powinny być takie same jak w populacji ogólnej — 140/90 mm Hg. W wytycznych podkreślono natomiast konieczność zmniejszenia białkomoczu jako celu leczenia CKD. Lekami umożliwiającymi zmniejszenie białkomoczu są ACEI i ARB. Uwzględniając wyniki niektórych badań klinicznych, u części chorych na CKD z białkomoczem powyżej 1 g/dobę można rozważyć bardziej intensywne leczenie przeciwnadciśnieniowe w celu osiągnięcia ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg.

STRESZCZENIE

Skuteczne leczenie przeciwnadciśnieniowe, czyli utrzymywanie ciśnienia tętniczego krwi poniżej wartości uznawanych za docelowe, jest niezbędne w zapobieganiu powikłaniom ze strony układu krążenia. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2007 roku w ogólnej populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym za docelowe przyjęto ciśnienie tętnicze poniżej 140/90 mm Hg. Powyższe zalecenia wskazywały również, aby w grupach chorych obciążonych większym ryzykiem powikłań chorób układu krążenia (m.in. u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek) dążyć do niższych wartości ciśnienia tętniczego, to znaczy poniżej 130/80 mm Hg. W opublikowanym w 2009 roku dokumencie opracowanym przez grupę ekspertów Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiolo-

gicznego, będącym aktualizacją wytycznych z 2007 roku, zwrócono jednak uwagę na brak jednoznacznych dowodów pochodzących z dużych badań klinicznych, wskazujących na występowanie zdecydowanych korzyści przy obniżeniu ciśnienia tętniczego poniżej wartości 130/80 mm Hg u chorych na przewlekłą chorobę nerek. W opublikowanych w 2011 roku zaleceniach Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego za docelowe wartości ciśnienia tętniczego u chorych na przewlekłą chorobę nerek uznano, podobnie jak w innych grupach chorych, wartości poniżej 140/90 mm Hg.

Celem autorów było przedstawienie wyników badań dotyczących określenia wartości docelowych ciśnienia tętniczego i wyboru leków przeciwnadciśnieniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 3, 198–206

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek, leczenie przeciwnadciśnieniowe

1. MacMahon S., Peto R., Cutler J. i wsp. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–774.
2. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. i wsp. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913.
3. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
4. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. i wsp. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049–2051.
5. Pepine C.J., Kowey P.R., Kupfer S. i wsp. Predictors of adverse outcome among patients with hypertension and coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 547–551.
6. Liu L., Zhang Y., Liu G. i wsp. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2005; 23: 2157–2172.
7. Ritz E., Fliser D., Adamczak M. Risk factors for progression of chronic kidney disease. W: Malony D.A., Craig J.C. (red.). *Evidence-based nephrology*. Wiley-Blackwell, 2009: 29–42.
8. Adamczak M., Chudek J., Więcek A. Which target blood pressure is optimal for renoprotection? *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2006; 2: 58–59.
9. Klag M.J., Whelton P.K., Randall B.L. i wsp. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 13–18.
10. Opelz G., Wujciak T., Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Collaborative Transplant Study. Kidney Int.* 1998; 53: 217–222.
11. Adamczak M., Ritz E. Role of glomerular pressure in progression. W: Alpern R.J., Hebert S.C. (red.). *Seldin and Giebisch's the kidney: physiology and pathophysiology*. Tom 2. Elsevier Academic Press, Amsterdam 2008: 2537–2562.
12. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart. J.* 2007; 28: 1462–1536.
13. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. i wsp. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27: 2121–2158.
14. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K., Tykarski A., Dziwura J. *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciśnienie Tętnicze 2001*; 15: 55–82.
15. Peterson J.C., Adler S., Burkart J.M. i wsp. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 754–762.
16. Sarnak M.J., Greene T., Wang X. i wsp. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 342–351.
17. Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H. i wsp. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 244–252.
18. Bianchi S., Bigazzi R., Campese V.M. Intensive versus conventional therapy to slow the progression of idiopathic glomerular diseases. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55: 671–681.

Piśmiennictwo

19. Wright J.T. Jr, Bakris G., Greene T. i wsp. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421–2431.
20. Appel L.J., Wright J.T. Jr, Greene T. i wsp. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 918–929.
21. Ruggenenti P., Perna A., Loriga G. i wsp. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939–946.
22. Pohl M.A., Blumenthal S., Cordonnier D.J. i wsp. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 3027–3037.
23. Bakris G.L., Weir M.R., Shanifar S. i wsp. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 1555–1565.
24. Haller H., Ito S., Izzo J.L. Jr, Januszewicz A. i wsp. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 907–917.
25. Maschio G., Alberti D., Janin G. i wsp. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 939–945.
26. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. i wsp. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354: 359–364.
27. Agodoa L.Y., Appel L., Bakris G.L. i wsp. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2719–2728.
28. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. i wsp. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 861–869.
29. Parving H.H., Lehnert H., Bröchner-Mortensen J. i wsp. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 870–878.
30. Chrysostomou A., Becker G. Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 925–926.
31. Navaneethan S.D., Nigwekar S.U., Sehgal A.R. i wsp. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 542–551.
32. Catapano F., Chiodini P., De Nicola L. i wsp. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 52: 475–485.
33. Khosla N., Kalaitzidis R., Bakris G.L. Predictors of hyperkalemia risk following hypertension control with aldosterone blockade. *Am. J. Nephrol.* 2009; 30: 418–424.
34. Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M. i wsp. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–553.
35. Vogt L., Waanders F., Boomsma F. i wsp. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 999–1007.