

Nadciśnienie tętnicze u osób w podeszłym wieku — jak leczyć, aby nie pogorszyć czynności nerek?

Bogna Kwella, Tomasz Stompór

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Nauk Medycznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie
Przedrukowano za zgodą z: „Nefrologia i Nadciśnienie Tętnicze” 2010; 41 (3–4): 104–109

Wraz z wiekiem dochodzi do wielu zmian strukturalnych i czynnościowych w obrębie nerek. W literaturze toczy się dyskusja, na ile zjawisko to jest nieodłącznym elementem procesu starzenia, a w jaki stopniu wypadkową ekspozycji na wiele czynników uszkadzających działających podczas całego życia. Dyskusja ta jest tym bardziej uprawniona, że u wielu zdrowych osób w podeszłym wieku nie stwierdza się uszkodzenia nerek. Nadciśnienie tętnicze jest nieodłącznym objawem chorób nerek oraz jednym z najistotniejszych czynników ryzyka ich uszkodzenia i jego progresji. Terapia nadciśnienia tętniczego jest zatem jednym z kluczowych elementów nefroprotekcji. Obecnie standardem terapii hipertensyjnej przy współistnieniu choroby nerek jest blokada osi renina–angiotensyna–aldosteron; zasada ta obowiązuje także w odniesieniu do osób starszych. Do tej pory nie zdefiniowano jednak leków kolejnego rzutu, które powinno się dodawać do inhibitorów konwertazy angiotensyny lub sartanów, aby — skutecznie obniżając ciśnienie — chronić nerki. Ryzyko progresji choroby nerek i wystąpienie jej stadium schyłkowego w podeszłym wieku jest znacznie mniejsze niż ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dlatego — choć brzmi to paradoksalnie z punktu widzenia nefrologa — w leczeniu nadciśnienia tętniczego powinno się stosować przede wszystkim strategie terapeutyczne o udowodnio-

nym, korzystnym wpływie na „twarde” sercowo-naczyniowe punkty końcowe, a w mniejszym stopniu kierować się potencjałem nefroprotekcijnym przy wyborze leku.

Medycyna Wieku Podeszłego 2012, 2 (2), 53–58

Słowa kluczowe nadciśnienie tętnicze, podeszły wiek, przewlekła choroba nerek, współczynnik przesączania kłębuszkowego

STRUKTURA I CZYNNOŚĆ NEREK U OSÓB W PODESZŁYM WIEKU — FIZJOLOGIA CZY PATOFIZJOLOGIA PROCESU STARZENIA?

Starzenie się jest związane z rozwojem wielu zmian strukturalnych i czynnościowych w nerkach. W procesie starzenia dochodzi do powolnego ubytku masy nerki, z 250–270 g u młodych osób do około 180–200 g w ósmej dekadzie życia. Ubytek ten dotyczy głównie części korowej, a w dużo mniejszym stopniu rdzeniowej. Liczba kłębuszków nerkowych również zmniejsza się proporcjonalnie do ubytku ciężaru tych narządów; rośnie także odsetek kłębuszków stwardniałych. W obrębie kłębuszka dochodzi początkowo do wzrostu liczby komórek mezangialnych z późniejszą akumulacją macierzy mezangialnej, zmniejsza się natomiast liczba komórek nabłonkowych (podocytów), co powoduje zmniejszenie powierzchni filtrycyjnej. W wieku 40 lat liczba stwardniałych kłębuszków przekracza 5%, natomiast w wieku 80 lat sięga 10–40%. Proces starzenia prowadzi do pojawienia się zmian w cewkach nerkowych. Szczególnie interesujące jest powstawanie uchyłków w nefronie dystalnym; w 90. roku życia na jedną cewkę przypadają przeciętnie 3 takie uchyłki. Mogą one przekształcić się w proste torbiele rencyjne, często spotykane u starszych osób [1–4]. Na

Adres do korespondencji:

lek. Bogna Kwella
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych UWM,
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
ul. Żołnierska 18, 10-561 Olsztyn
e-mail: bogna-kwella@wp.pl

poziomie ultrastrukturalnym obserwuje się stopień wyrostków stopowatych podocytów; pogrubieniu ulegają torebka Bowmana i błona podstawna kłębuszka (GBM, *glomerular basement membrane*). Obok zmian w samych kłębuszkach dochodzi także do zaniku (atrofii) cewek, pogrubienia ich błon podstawnych (TBM, *tubular basement membrane*) oraz ekspansji tkanki łącznej śródmiąższowej [4]. Wraz z wiekiem redukcji ulega przepływ krwi przez nerki — jest to rezultatem zwiększonego oporu naczyniowego w zmienionym miażdżycowo układzie tętniczym nerek. Zmiany w obrębie unaczynienia nerek mają zarówno zarówno charakter strukturalny (pogrubienie i hialinizacja ścian naczyń doprowadzających i odprowadzających, ze ścięciem ich warstwy mięśniowej), jak i czynnościowy. Konsekwencje czynnościowe to utrata zdolności autoregulacyjnej z nadmiernym poszerzeniem światła tętniczki doprowadzającej (i tym samym zwiększony napływ krwi do kapilar kłębuszkowych) oraz nasilony skurcz tętniczki odprowadzającej (co powoduje wzrost pozakłębuszkowego oporu naczyniowego). Wypadkową obu wymienionych zmian (zwłaszcza przy towarzyszącym wzroście systemowego ciśnienia tętniczego) jest znaczny wzrost ciśnienia śródkłębuszkowego, jego hiperperfuzja i postępujące uszkodzenie. W następstwie wymienionych zmian strukturalnych i czynnościowych krążenie nerkowe w starszym wieku podlega charakterystycznej redystrybucji: przy zachowanym przepływie rdzeniowym istotnie spada przepływ korowy. Za zmiany czynnościowe w układzie naczyniowym u osób w podeszłym wieku odpowiada mniejsza aktywność syntazy tlenu azotu (prawdopodobnie jest to związane z lokalną akumulacją inhibitora tego enzymu — asymetrycznej dimetyloargininy [ADMA]). Podeszły wiek charakteryzuje się również upośledzoną syntezą lokalnie działających czynników wazodylatacyjnych, takich jak prostaglandyny E_2 i I_2 oraz wzmożoną syntezą endoteliny i tromboksanu A_2 . Zwiększona jest także aktywność współczulna. Obok nasilonej „podaży” substancji presyjnych z wiekiem zwiększa się także wrażliwość naczyń na te czynniki [5].

Zmiany morfologiczne w „starzejącej” się nerce mają wiele konsekwencji czynnościowych. Klasyczne prace z zastosowaniem do oceny współczynnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) takich metod referencyjnych, jak na przykład klirensu inuliny, wskazują, że wartość GFR u osób w 7. i 8. dekadzie życia jest o około 20–25% niższa w porównaniu z osobami w 4. i 5. dekadzie. Przeciętne tempo ubytku ocenia się na około 0,75 ml/min/

/1,73 m²/rok po 35.–40. roku życia, przy czym po 55.–60. roku życia tempo to może ulec przyspieszeniu nawet do powyżej 1 ml/min/1,73 m²/rok. Ubytek wartości GFR dokonuje się głównie na drodze spadku współczynnika przepływu osocza przez nerki (RPF, *renal plasma flow*) i współczynnika ultrafiltracji kłębuszkowej, czyli objętości wody filtrowanej w pojedynczym kłębuszku w jednostce czasu w przeliczeniu na jednostkę ciśnienia filtracyjnego. Redukcja ultrafiltracji kłębuszkowej dokonuje się wskutek zmniejszenia efektywnej powierzchni filtracyjnej i liczby kłębuszków albo zmian w perfuzji kłębuszka oraz w samej ultrastrukturze błony ściennej [3, 5, 6]. Wraz z procesem starzenia, wskutek utraty nefronów kory zewnętrznej, wzrasta udział kłębuszków (nefronów) przyrdzeniowych w całkowitej filtracji kłębuszkowej. Co więcej, dochodzi do powstania bezpośredniego połączenia (*shunt*) pomiędzy tętniczką doprowadzającą i odprowadzającą z pominięciem krążenia kapilarnego, co upośledza przepływ kłębuszkowy przy zachowanym przepływie przez rdzeń [6]. W procesie starzenia się dochodzi do istotnego zmniejszenia się zdolności adaptacyjnych ustroju, zwłaszcza do zmian wolemii i natremii. Nadmiernej utracie sodu u starszych pacjentów sprzyja upośledzona zdolność cewek nerkowych do resorpcji zwrotnej sodu, jak i zmniejszona aktywność osi renina–angiotensyna–aldosteron (RAA). Nadmierne obciążenie sodem może być także trudne do skompensowania, co wynika ze zmniejszonej filtracji kłębuszkowej oraz ze zmniejszonej wrażliwości cewek nerkowych na działanie substancji natriuretycznych. Dlatego osoby w podeszłym wieku są z jednej strony szczególnie podatne na hipernatriemię w warunkach nadmiernego obciążenia sodem (wskutek upośledzonej zdolności kompensacyjnego zwiększenia jego wydalania), a z drugiej — na hiponatriemię (wobec niedostatecznej wydolności mechanizmów konserwowania sodu w warunkach jego niedoboru). Istotną rolę w zaburzeniach adaptacji do wahań natremii i wolemii odgrywają czynniki pozanerkowe, na przykład zmniejszona wrażliwość ośrodką pragnienia na wzrost osmolarności osocza. Nerki osób w podeszłym wieku charakteryzuje upośledzona zdolność zagęszczania moczu wskutek zmniejszonej zdolności transportowej na poziomie grubościennego odcinka ramienia wstępującego pętli Henlego i spadku wrażliwości na hormon antydiuretyczny [2]. Istotnym zmianom w podeszłym wieku ulega także bilans potasowy. Starsze osoby są szczególnie narażone na hiperkaliemię, która może wystąpić wskutek fizjologicznych procesów, a mianowicie spadku aktywno-

ści osi RAA, co prowadzi do zniesienia kaliuretycznego działania aldosteronu, spadku filtracji kłębuszkowej, osłabienia wydolności mechanizmów pobierania potasu przez komórki, zmniejszenia wydalania potasu przez przewód pokarmowy [2]. W związku z tym osoby w podeszłym wieku są szczególnie narażone na działanie takich leków, jak: niesteroidowe leki przeciwzapalne, diuretyki oszczędzające potas, inhibitory konwertazy angiotensyny. Przy stosowaniu tych leków u osób starszych należy monitorować kaliemię i czynność nerek oraz unikać odwodnienia, a przede wszystkim — bardzo ostrożnie łączyć wyżej wymienionych leków.

W ostatnich latach zjawisko „fizjologicznej” utraty czynności nerek zostało poddane krytyce. Znany jest fakt, że w wielu dużych zestawieniach nie obserwowano redukcji GFR z wiekiem u około 1/3, a nawet u 2/3 badanych [2, 7, 8]. W opublikowanym niedawno badaniu *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET), dotyczącym populacji pacjentów po 80. roku życia z nadciśnieniem tętniczym i stosunkowo mało nasilonym profilem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych („zdrowych” 80-latków) stężenie kreatyniny było prawidłowe, wynosząc około $89 \mu\text{mol/l}$ [9]. Obecnie przyjmuje się, że zmiany strukturalne i czynnościowe w nerkach osób w podeszłym wieku, które nie chorowały na klinicznie jawną chorobę nerek, są raczej wypadkową sumujących się, oddziałujących „subklinicznie” w ciągu całego życia czynników uszkodzających. Należą tu między innymi „kumulacyjne” narażenie na substancje nefrotoksyczne, palenie papierosów, niewłaściwa dieta, otyłość, epizody zaburzeń odpływu moczu, niespecyficzne (wtórne do miażdżycy) zaburzenia krążenia nerkowego, ekspozycja na wolne rodniki, cytokiny prozapalne i czynniki wzrostowe stymulujące procesy włóknienia śródmiąższu po przebyciu w ciągu życia ostrych chorób zapalnych o różnej etiologii i lokalizacji. „Starzenie się” nerek jest więc raczej wykładnikiem sumowania się niekorzystnych oddziaływań wymienionych czynników niż zaprogramowanym procesem. Mówiąc o starzeniu się nerek i rozwoju nadciśnienia tętniczego, należałoby wspomnieć o bardzo istotnym zagadnieniu, a mianowicie o zależności pomiędzy różnego rodzaju problemami zdrowotnymi okresu pre- i perinatalnego, a liczbą nefronów przy urodzeniu. Dotyczy to zarówno klinicznie ewidentnych przypadków wcześniactwa i dystrofii wewnątrzmacicznej, jak i wielu innych zaburzeń, takich jak na przykład niedobory pokarmowe, niedobór żelaza w ciąży, palenie papierosów, picie alkoholu w ciąży itp. Wszystkie te zaburzenia mogą powodować po-

wstanie zmniejszonej liczby nefronów [10, 11]. Istnieje odwrotna zależność między ich liczbą przy urodzeniu a podatnością na wystąpienie nadciśnienia tętniczego pierwotnego i chorób nerek. Osoby z mniejszą liczbą nefronów już przy urodzeniu będą z całą pewnością narażone na szybsze uszkodzenie nerek z wiekiem. Bardzo pomocnym wskaźnikiem w prognozowaniu tego procesu jest niska masa urodzeniowa [12–14].

NERKI — OFIARA I WINOWAJCA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Nerki są uważane za „ofiare”, ale i głównego winowajcę nadciśnienia tętniczego. Za kluczowy mechanizm prowadzący do rozwoju nadciśnienia tętniczego pierwotnego uważa się obecnie zaburzenia zdolności do wydalania nadmiaru sodu. W nadciśnieniu tętniczym do wydalania nadmiaru sodu przez nerki niezbędny jest wzrost ciśnienia tętniczego. W miarę pojawiania się powikłań nadciśnienia tętniczego — zmian w mikrokrążeniu nerek oraz uszkodzenia cewek i śródmiąższu, niezbędny jest większy jego przyrost po dodatkowym obciążeniu sodem. Zjawisko to nosi nazwę nadciśnienia sodowrażliwego. Sodobrawliwość nasila się wraz z wiekiem. Jak wskazują liczne obserwacje, dobrym klinicznym wykładnikiem sodowrażliwości jest brak nocnego spadku ciśnienia tętniczego (*non-dipping*). Pacjenci z nadciśnieniem sodowrażliwym wskutek niedostatecznego wydalania sodu z moczem w ciągu dnia muszą kompensować jego retencję wzmożonym wydalaniem w nocy, co jest możliwe tylko poprzez wzrost nocnego ciśnienia tętniczego. Jak już wspomniiano, przyczyną przedwczesnego „starzenia się” nerek, ale także rozwoju nadciśnienia tętniczego jest zmniejszona w chwili urodzenia liczba nefronów, czyli mniejsza efektywna powierzchnia filtracyjna, która jest jednym z istotnych mechanizmów upośledzonego wydalania sodu przez nerki. Wzrost systemowego ciśnienia tętniczego wraz z hiperperfuzją pojedynczego nefronu przy zmniejszonej ich liczbie to także istotne przyczyny zmian morfologicznych opisywanych jako „nefropatia nadciśnieniowa” [13, 14].

Głównym elektrolitem odpowiedzialnym za regulację ciśnienia tętniczego jest sód, który zajmuje przestrzeń pozakomórkową (ECV, *extra-cellular volume*). Podwyższenie stężenia sodu powoduje zwiększenie objętości przestrzeni pozakomórkowej, a tym samym — wzrost ciśnienia tętniczego. W 2000 roku Titze wysunął ciekawą koncepcję, że retencja sodu nie wiąże się bezpośrednio ze wzrostem przestrzeni zewnątrzkomórkowej, ponieważ sód wiąże się z glikozaminoglikanami oraz proteoglikanami w tkan-

ce łącznej skóry. Jony sodu w tej postaci są osmotycznie nieaktywne, czyli nie powodują wiązania wody, a zatem nie przyczyniają się do ekspansji objętości zewnątrzkomórkowej. Tkanka łączna skóry jest więc magazynem jonów sodu, a glikozaminoglikany i proteoglikany pełnią rolę swego rodzaju „buforu sodowego”. W czasie nadmiernego obciążenia jego zasoby w skórze powiększają się. Dokładne mechanizmy regulacyjne tego zjawiska nie zostały poznane, ale jednym z nich może być stymulowany retencją sodu w skórze napływ komórek linii mieloidealnej (*myeloid cells*) do przestrzeni pozakomórkowej, co wiąże się z limfangiogenezą i rozrostem układu chłonnego. U osób starszych skóra zawiera mniej glikozaminoglikanów i proteoglikanów, a zatem brakuje opisanego tu mechanizmu kompensacyjnego, co może powodować, że obciążenie sodem bezpośrednio przekłada się na natremię, a tym samym na wzrost osmolarności surowicy i ciśnienia tętniczego [15].

Nadciśnienie tętnicze jest niemal stałym objawem wszystkich chorób nerek i bardzo trudno jest wykazać rzeczywisty związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i uszkodzeniem nerek jako wyłącznym bądź głównym następstwem podwyższonych wartości ciśnienia. Wyniki prowadzonych analiz populacyjnych wskazują, że schyłkowa niewydolność nerek występuje u 1,5–13,5% ogółu pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze. Każda wartość ciśnienia tętniczego powyżej optymalnej i prawidłowej wiąże się ze znacznym wzrostem względnego ryzyka rozwoju przewlekłej i schyłkowej niewydolności nerek — zależność ta dotyczy zarówno nefropatii nadciśnieniowej, jak i wszystkich bez wyjątku chorób nerek. Miarą postępującego uszkodzenia nerek jest obniżenie GFR. Znacznie wcześniejszym wskaźnikiem oceny uszkodzenia narządu jest pomiar albuminurii, której wartość u osób starszych jest większa niż u młodych, a nasila się szczególnie w przypadku podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego. Wystąpienie mikroalbuminurii w przebiegu nadciśnienia tętniczego jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka postępu uszkodzenia nerek. W analizie wpływu nadciśnienia i starzenia na nerki nie można pominąć czynników o zdecydowanie negatywnym wpływie na ich funkcję i strukturę, występujących szczególnie często w nadciśnieniu i starości. Należy do nich zaliczyć przede wszystkim cukrzycę typu 2, dnę moczanową, miażdżycę i niewydolność serca [5]. Albuminuria, jeszcze w zakresie wartości uważanych dotąd za prawidłowe, wiąże się z podwyższeniem ryzyka sercowo-naczyniowego oraz ryzyka zgo-

nu. Według najnowszych poglądów wydalanie albuminy w zakresie uznawanym za prawidłowy, czyli nieprzekraczającym arbitralnie ustalonej granicy mikroalbuminurii (LGA, *low grade albuminuria*) jest postrzegane raczej jako marker ogólnoustrojowego uszkodzenia funkcji śród-błonka, a w mniejszym stopniu jako swoisty wskaźnik uszkodzenia nerek. W kilku opublikowanych ostatnio badaniach klinicznych skutecznej redukcji ciśnienia tętniczego oraz zmniejszaniu się albuminurii pod wpływem terapii towarzyszył jednak spadek GFR i nie poprawiało się rokowanie. Publikacje te uczą pokory i dystansu w interpretowaniu praktycznego znaczenia biomarkerów. Ponad wszelką wątpliwość wystąpienie albuminurii (białkomoczu) podwyższa zarówno ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu, jak i progresji choroby nerek do stadium schyłkowego włącznie. Nie oznacza to niestety, że w każdym przypadku skuteczne obniżanie białkomoczu zahamuje postęp niewydolności nerek lub zapobiegnie powikłaniom sercowo-naczyniowym — oddziaływanie na biomarker niekoniecznie musi bowiem oznaczać realny wpływ na mechanizmy patogenezy leżące u podstaw choroby. Spadek białkomoczu (również związany z „idealną” kontrolą ciśnienia tętniczego) może się dokonać za cenę istotnego zmniejszenia perfuzji nerek i innych życiowo ważnych narządów, a w konsekwencji — wyższą częstością powikłań. Na takie działania niepożądane terapii hipotensyjnej jest szczególnie narażona grupa pacjentów w zaawansowanym wieku [16, 17].

TERAPIA NADCIŚNIENIA I NEFROPROTEKCJA U OSÓB W PODESZŁYM WIEKU

W obowiązujących wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2009 roku jednoznacznie zaleca się uzyskanie docelowych wartości ciśnienia poniżej 140/90 mm Hg, podkreślając, że w dotychczasowych kontrolowanych badaniach redukcja powikłań była tym większa, im bardziej ciśnienie zbliżało się do prawidłowych wartości. Zwrócono jednak uwagę, że wyniki dużych programów dotyczyły „wyselekcjonowanych” grup pacjentów, w związku z tym u niektórych pacjentów z bardzo wysokim ciśnieniem skurczowym obniżanie ciśnienia powinno być stopniowe [18].

Korzyści z leczenia nadciśnienia tętniczego w najstarszych wiekowo grupach pacjentów (> 80. rż.) udo- wodniło badanie HYVET, w którym 3845 osób w wieku powyżej 80 lat, u których ciśnienie skurczowe w momencie włączenia do badania wynosiło co najmniej 160 mm

Hg, zostało losowo przypisanych do podawania placebo lub aktywnego leczenia składającego się z indapamidu (w dawce 1,5 mg dziennie), do którego w razie potrzeby dołączano inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) perindopril (w dawce 2 mg lub 4 mg), dążąc do obniżenia ciśnienia tętniczego poniżej 150 mm Hg. Stwierdzono wyraźne korzyści z leczenia, które obejmowały: zmniejszenie częstości udaru mózgu (o 30%), występowania zastoinowej niewydolności serca (o 64%) poważnych incydentów sercowo-naczyniowych i zgonów ze wszystkich przyczyn (o 21%). Wyniki te wskazują, że nawet u pacjentów w bardzo podeszłym wieku leczenie hipotensyjne nie tylko zapobiega chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych, ale również prowadzi do wydłużenia życia. Należy jednak zwrócić uwagę na charakterystykę populacji włączonej do badania HYVET. Włączano do niego pacjentów bez chorób układu sercowo-naczyniowego, w dobrym stanie psychicznym i fizycznym, natomiast wyłączano z osoby ze znaczną współchorobowością, które stanowią wszak znaczną (zapewne większą) część populacji 80-latków. Można więc sformułować ogólne zalecenie oparte na dowodach naukowych, że biorąc pod uwagę różnice ogólnego stanu zdrowia pacjentów w starszym wieku decyzja o intensywnym leczeniu hipotensyjnym powinna być podejmowana indywidualnie, a obniżenie ciśnienia tętniczego w każdym przypadku powinno być stopniowe i monitorowane przez lekarza [19]. Na podstawie metaanaliz głównych prób klinicznych nie znaleziono dowodów na skuteczność poszczególnych klas leków hipotensyjnych z punktu widzenia poprawy rokowania u starszych pacjentów. W zaleceniach ESH/ESC z 2007 roku stwierdzono, że u osób w podeszłym wieku farmakoterapię można rozpocząć od podawania diuretyków tiazydowych, antagonistów wapnia, antagonistów receptora angiotensynowego, inhibitorów ACE lub β -adrenolityków, co jest uzasadnione patofizjologią procesu starzenia się [19, 20]. Z kolei wiele przeprowadzonych badań i metaanaliz potwierdza, że najbardziej „fizjologiczna” terapia nadciśnienia tętniczego w podeszłym wieku to leki redukujące sztywność naczyń tętniczych (jest to wspólna cecha zarówno nadciśnienia w wieku podeszłym, jak i nadciśnienia towarzyszącego przewlekłej chorobie nerek, charakteryzującego się wysoką wartością ciśnienia tętna). Również i w tym przypadku najbardziej przydatne są leki blokujące oś RAA i antagoniści wapnia.

Zalecenia ESH/ESC z 2007 roku, aby rozpocząć leczenie hipotensyjne u osób w podeszłym wieku według

tych samych kryteriów, co u młodszych pacjentów (tj. w przypadku ciśnienia skurczowego > 140 mm Hg), a także, aby przyjmować takie samo docelowe ciśnienie skurczowe jak w młodszych grupach wiekowych, nie są oparte na dowodach z badań naukowych. Biorąc pod uwagę pacjentów w podeszłym wieku, należy działać bardzo rozważnie i leczyć tak, aby nie pogorszyć funkcji nerek. Często spotykane w podeszłym wieku podwyższone wartości kreatyniny w surowicy oraz obecność białka w moczu u osób z izolowanym nadciśnieniem skurczowym zgodnie z wynikami analizy danych badania Syst-Eur wiążą się z podwyższoną śmiertelnością całkowitą oraz podwyższonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [21].

Jak już wspomniano, wymienione leki mają działanie nefroprotektoryjne, ale istotna redukcja białkomoczu, osiągnięta za pomocą ich lub ich połączeń, nie musi oznaczać poprawy czynności nerek, rozumianej jako stabilizacja lub poprawa filtracji kłębuszkowej. Doświadczenie wyniesione z badania *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET)* uczy podejścia zdroworozsądkowego do normalizacji czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. W badaniu tym uzyskano bowiem statystycznie znamienne spadki albuminurii (UAER, *urinary albumin excretion ratio*), ale dzięki temu wcale nie poprawiono przeżycia pacjentów ani czynności ich nerek; podobne zjawisko (braku poprawy rokowania pacjentów i czynności nerek przy redukcji UAER) zaobserwowano także w badaniu *Telmisartan Randomized Assessment Study in aCE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND)* [22, 23]. Paradoksalnie (biorąc pod uwagę punkt widzenia nefrologa) nefroprotekcja nie powinna być w zasadzie pierwszorzędownym celem terapii hipotensyjnej w podeszłym wieku — ryzyko zgonu wielokrotnie przewyższa bowiem wówczas ryzyko progresji przewlekłej choroby nerek do jej dalszych stadiów, a zwłaszcza niewydolności schyłkowej [24]. Wydaje się, że jedynym właściwym postępowaniem jest terapia hipotensyjna o udowodnionym wpływie na „twarde” sercowo-naczyniowe punkty końcowe. Przykładem badania, które wydaje się wskazywać właściwy sposób postępowania, jest *Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH)*, które objęło chorych powyżej 55. roku życia z nadciśnieniem tętniczym, należących do grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego. Porównywano w nim dwa schematy leczenia: amlodypiinę z benazeprilem oraz hydrochlorotiazyd z benazeprilem

lem (w obu przypadkach leki te były stosowane w formie preparatów złożonych — *fixed-dose*). W grupie pacjentów otrzymujących amlodipinę i benazepril w porównaniu z grupą otrzymującą hydrochlorotiazyd z benazeprilem stwierdzono mniejszą częstość występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz niezakończonych zgonem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ponadto stwierdzono większe obniżenie ciśnienia tętniczego w momencie zakończenia badania w grupie otrzymującej schemat oparty na amlodipinie i ACEI. Zaobserwowano, że w grupie pacjentów przyjmujących amlodipinę i ACEI wolniej postępuje spadek GFR i progresja niewydolności nerek niż u pacjentów przyjmujących benazepril i hydrochlorotiazyd [25].

PODSUMOWANIE

Podstawą terapii nefroprotekcijnej i hipotensyjnej u pacjentów w podeszłym wieku powinien być lek blokujący oś RAA. Nefroprotekcja nie powinna być jednak pierwszorzędowym celem terapii hipotensyjnej — ryzyko zgonu wielokrotnie przewyższa ryzyko progresji przewlekłej choroby nerek. Liczne choroby towarzyszące wymuszają sposób terapii hipotensyjnej i one decydują o wyborze leku (niezależnie od potencjalnego działania nefroprotekcijnego). Wyniki większości badań poświęconych wpływowi „standardowego” i „intensywnego” wyrównania ciśnienia tętniczego wskazują, że dodatkowe obniżenie ciśnienia (zazwyczaj poprzez dodanie kolejnego leku do blokady RAAS) nie przynosi dodatkowej korzyści w nefroprotekcji. Co ważne, może to powodować hipoperfuzję nerek w stopniu nadmiernie upośledzającym GFR oraz hipoperfuzję innych tkanek i narządów.

Piśmiennictwo

- Nyengaard J.R., Bendtsen T.F. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat. Rec.* 1992; 232: 194–201.
- Maddox D.A., Alavi F.K., Zawada E.T. Jr. The kidney and ageing. W: Massry S.G., Glasscock R.J. (red.). *Textbook of nephrology*. Lippincott Williams and Wilkins 2001: 1094–1106.
- Hoang K., Tan J.C., Derby G. i wsp. Determinants of glomerular hypofiltration in aging humans. *Kidney Int.* 2003; 64: 1417–1424.
- Lindeman R.D. Overview: renal physiology and pathophysiology of aging. *Am. J. Kidney Dis.* 1990; 16: 275–282.
- Stompór T., Grodzicki T. Nerka w nadciśnieniu tętniczym. W: Grodzicki T., Kocemba J., Gryglewska B. (red.). *Nadciśnienie tętnicze u osób w wieku podeszłym*. Via Medica, Gdańsk 2009; 74–88.
- Lindeman R.D., Tobin J., Shock N.W. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1985; 33: 278–285.
- Fliser D. Ren sanus in corpore sano: the myth of inexorable decline of renal function with senescence. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 482–485.
- Hill G.S., Heudes D., Bariety J. Morphometric study of arterioles and glomeruli in the aging kidney suggests focal loss of autoregulation. *Kidney Int.* 2003; 63: 1027–1036.
- Barton M. Ageing as a determinant of renal and vascular disease: role of endothelial factors. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 485–490.
- Melk A. Senescence of renal cells: molecular basis and clinical implications. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 2474–2478.
- Bleyer A.J., Shemanski L.R., Burke G.K. i wsp. Tobacco, hypertension, and vascular disease: risk factors for renal functional decline in an older population. *Kidney Int.* 2000; 57: 2072–2079.
- Hoy W.E., Douglas-Denton R.N., Hughson M. i wsp. A stereological study of glomerular number and volume: preliminary findings in a multiracial study of kidneys at autopsy. *Kidney Int. Suppl.* 2003; 83: S31–37.
- Hughson M., Farris A.B. 3rd, Douglas-Denton R. i wsp. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int.* 2003; 63: 2113–2122.
- Keller G., Zimmer G., Mall G., Ritz E., Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 101–108.
- Rabelink T., Rotmans J. Salt is getting under our skin. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 3282–3283.
- Winchester J.S. Special clinical problems in geriatric patients. *Semin. Dial.* 2002; 15: 116–220.
- Hallan S., Astor B., Romundstad S. i wsp. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older versus younger individuals. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 2490–2496.
- Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. i wsp. Europejskie Zalecenia dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego: stanowisko Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2009. *Nadciśnienie Tętnicze* 2010; 1: 1–47.
- Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. i wsp.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1887–1898.
- Winkelmayer W.C., Fischer M.A., Schneeweiss S. i wsp. Underuse of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in elderly patients with diabetes. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 46: 1080–1087.
- De Leeuw P., Thijs L., Birkenhager W. i wsp. Prognostic Significance of Renal Function in Elderly Patients with Isolated Systolic Hypertension: Results from the Syst-Eur Trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2213–2222.
- Mann J., Schmieder R., McQueen M. i wsp. Renal outcomes with telmisartan, ramipryl, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–553.
- Anderson C., Teo K., Gao P. Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from ONTARGET and TRANSCEND Studies. *Lancet Neurol.* 2010; 1; 10 (1): 43–53.
- O’Hare A.M., Choi A.I., Bertenthal D. i wsp. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 2758–2765.
- Bakris G., Safaridis P., Weir M. i wsp. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1173–1181