Leczenie nadciśnienia u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Arnold Kukowka¹, Maria Kuczmarz¹, Mariusz Pluskota¹, Tomasz Sroczyński¹

¹ Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Treatment of hypertension in patients with chronic kidney disease

Chronic Kidney Disease (CKD) is a global disease of the modern age. In 2017, 679 million people had suffered from CKD, and around 1.3 million patients had died from it. CKD is intrinsic to hypertension in two aspects. Firstly, hypertension can damage the kidney creating a hypertensive nephropathy which is one of the most common etiology for chronic kidney disease. Secondly, CKD can be a cause of hypertension due to volume overload, salt retention, sympathetic hyperactivity, endothelial dysfunction, and changes in hormonal systems that regulate blood pressure. The majority of the hypertensive medications are nephrotoxic and their application depends on the level of GFR. The research paper focuses on the main groups of the medications for hypertension, their effects on the functioning of kidneys, and their possible application in hypertension and CKD treatment. What is discussed in the article are the medications that affect the renin-angiotensin-aldosterone system such as direct renin inhibitors (DRI), angiotensin receptor blockers (ARB), angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACEI), as well as mineralocorticoid receptor blockers (MRB). Additionally, the paper analyses calcium channel blockers (CCB), diuretics, sympatholitics, beta-blockers, alpha-adrenergic receptor antagonists, and vasodilators. The most commonly used groups of pharmaceuticals are those that affect renin-angiotensin-aldosterone system, calcium channel blockers and diuretics; some of which are recent and some invented years back yet still effective in decreasing blood pressure. These medicaments can be combined; however, it depends on the clinical condition of a patient. A variety of therapeutic options makes it possible to apply appropriate treatment for a patient. What the research paper emphasizes is the multiplicity of drug groups that can be used in treatment of these coexisting diseases. Doctors and scientists must continuously expand their knowledge on antihypertensive treatment, and how to appropriately adjust treatment to a patient's needs.

Keywords: hypertension, chronic kidney disease, albuminuria, antihypertensive drugs.

Adres do korespondencji

Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111, Szczecin, Polska;
e-mail: arnold.kukowka@gmail.com

Źródła finansowania

Projekt był finansowany przez Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego w programie „Regionalna Inicjatywa Doskonałości” w latach 2019–2022, nr 002 / RID / 2018/19.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.12.03

Zaakceptowano: 2021.01.11

Opublikowano on-line: 2021.01.18

DOI

10.32383/farmopol/132333

ORCID

Arnold Kukowka (ORCID iD: 0000-0001-5374-7827)

Tomasz Sroczyński (ORCID iD: 0000-0003-3056-3253)

Mariusz Pluskota (ORCID iD: 0000-0001-6923-8381)

Maria Kuczmarz (ORCID iD: 0000-0002-8975-7530)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie, na licencji CC BY NC
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Wstęp

Zarówno przewlekła choroba nerek, jak i nadciśnienie tętnicze są obecnie zaliczane do chorób cywilizacyjnych. Obie te choroby są ze sobą ściśle powiązane. Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najczęstszych przyczyn przewlekłej choroby nerek, natomiast postępująca przewlekła choroba nerek przeważnie doprowadza również do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*, CKD.) jest definiowana jako zaburzenie pracy nerek wyrażane pod postacią GFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² lub dodatknych markerów uszkodzenia nerek – przez co najmniej trzy miesiące. Za dodatnie markery uszkodzenia nerek są uznawane: albuminuria, nieprawidłowości osadu moczu, zaburzenia czynnościowe cewek nerkowych, nieprawidłowości strukturalne wykryte badaniami obrazowymi, nieprawidłowości histopatologiczne wykryte w biopsji nerki lub ich uzasadnione podejrzenie oraz stan po transplantacji nerki. Przewlekła choroba nerek jest klasyfikowana na podstawie przyczyny jej wystąpienia, wskaźnika przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) i poziomu albuminurii. Do najczęstszych czynników etiologicznych wystąpienia przewlekłej choroby nerek zaliczane są: nefropatia cukrzycowa, kłębuszkowe zapalenie nerek, nefropatia nadciśnieniowa, ostre uszkodzenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe choroby nerek, wielotorbielowate zwyrodnienie nerek i nefropatia niedokrwienna (najczęściej w przebiegu miażdżycy). Wczesne stadia CKD są zazwyczaj bezobjawowe, a zmiany, do których wówczas dochodzi, mogą być odwracalne. Objawy występujące przy późniejszych stadiach CKD są przeważnie konsekwencją niewydolnej pracy nerek i mogą być leczone dializami lub transplantacją nerki. Dlatego ważna jest regularna diagnostyka, prowadzona szczególnie u pacjentów z grup ryzyka rozwoju CKD. Do najważniejszych grup ryzyka zalicza się pacjentów z cukrzycą, która jest główną przyczyną wystąpienia przewlekłej choroby nerek. U tych pacjentów kluczową rolę odgrywa prawidłowa kontrola glikemii. Drugą bardzo istotną grupą wysokiego ryzyka są pacjenci cierpiący na nadciśnienie tętnicze, które leczone nieprawidłowo prowadzi do nefropatii nadciśnieniowej, a tym samym do przewlekłej choroby nerek. Poza tym, nadciśnienie tętnicze jest uznawane za jeden z czynników ryzyka wzmożonego białkomoczu oraz incydentów sercowo-naczyniowych. Z każdym rokiem choroby te stają się również coraz powszechniejsze na całym świecie [1]. W 2015 r. na nadciśnienie cierpiało 1,13 miliarda osób dorosłych na całym świecie, w tym 1 na 4 mężczyzn i 1 na 5 kobiet [2]. Według

Światowej Organizacji Zdrowia, nadciśnienie jest przyczyną 12,8% zgonów na świecie [3]. W Polsce również zaobserwowano tendencję wzrostową. Najnowsze badanie epidemiologiczne May Measurement Month 2018 przedstawiło, że 32,8% dorosłej populacji w Polsce cierpi na nadciśnienie tętnicze [4]. Z kolei przewlekła choroba nerek dotyczy około 13% populacji światowej, według danych z 2016 [5]. W tym badaniu zostały uwzględnione wszystkie stadia. W Polsce również, z roku na rok, wzrasta liczba pacjentów dializowanych. W 2013 r. było ich 27671, natomiast w 2017–29179. [6].

W leczeniu pacjentów chorych na nadciśnienie tętnicze i CKD ważną rolę odgrywają regularne pomiary ciśnienia tętniczego i badania parametrów nerkowych, które stanowią nie tylko kryteria diagnostyczne, ale i cele terapeutyczne. Dla pacjentów z CKD docelowymi wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego są wartości poniżej 120 mm Hg. U biorców przeszczepu nerki pożądanymi wartościami są: <130 mmHg dla skurczowego ciśnienia tętniczego i < 80 mmHg dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego [1]. Jednak na podstawie badania SPRINT (ang. *The Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) przeprowadzonego zarówno wśród osób zdrowych, jak i chorujących na CKD wykazano, że bardziej wskazane jest obniżanie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego do wartości <140 mm Hg niż intensywne obniżanie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego do wartości <120 mm Hg. Takie wnioski mogą wynikać z większej ilości leków, które należy przyjmować, aby doprowadzić do intensywnego obniżenia ciśnienia tętniczego [7]. Poza pomiarem ciśnienia tętniczego istotne są również wskaźniki przedstawiające funkcję nerek. Wskaźnik GFR, który jest w praktyce klinicznej szacowany na podstawie wzoru z wytycznych KDIGO 2012 (ang. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) i określany jako eGFR (szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego; ang. *estimated glomerular filtration rate*) odzwierciedla zdolność nerek do przesączania kłębuszkowego, a tym samym do pełnienia ich funkcji wydalniczej. Kolejnymi istotnymi wskaźnikami są AER (wydalanie albuminy z moczem w jednostce czasu; ang. *albumin excretion rate*) oraz ACR (wskaźnik albumina/kreatynina; ang. *albumin/creatinine ratio*). Oba te wskaźniki są związane z albuminurią, która oznacza nadmierną utratę albumin z moczem i jest częstym zjawiskiem w CKD. Albumina jest jednym z białek osocza występującym również w moczu zdrowych osób. W wytycznych KDIGO 2012 zalecono diagnozowanie CKD u pacjentów z otyłością i zespołem metabolicznym, u których występuje albuminuria trwająca dłużej niż 3 miesiące, ponieważ może to być sygnał wczesnego uszkodzenia

Tabela 1. Prognoza CKD oraz częstotliwości monitorowania (ilość razy w roku) na podstawie kategorii GFR i albuminurii [1].

Table 1. Prognosis of CKD and guide to frequency of monitoring (number of times per year) by GFR and albuminuria category [1].

				Kategorie trwałej albuminurii Opis i zakres		
				A1	A2	A3
				Poziom normalny lub lekko podwyższony	Poziom umiarkowanie podwyższony	Poziom poważnie podwyższony
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Kategorie GFR (ml/min/1.73 m ²) Opis i zakres	G1	Poziom normalny lub wysoki	≥90	1 w przypadku PChN	1	2
	G2	Poziom lekko obniżony	60-89	1 w przypadku PChN	1	2
	G3a	Poziom lekko lub umiarkowanie obniżony	45-59	1	2	3
	G3b	Poziom umiarkowanie lub poważnie obniżony	30-44	2	3	3
	G4	Poziom poważnie obniżony	15-29	3	3	4+
	G5	Niewydolność nerek	<15	4+	4+	4+

Kolory w tabeli prezentują ryzyko progresji przewlekłej choroby nerek: zielony – niskie ryzyko, żółty – umiarkowanie podwyższone ryzyko, pomarańczowy – wysokie ryzyko, czerwony – bardzo wysokie ryzyko.

kłębuszków nerkowych. Albuminuria ma duże znaczenie w ocenie i kontroli CKD. Obok przyczyny przewlekłej niewydolności nerek oraz kategorii GFR, albuminuria stanowi podstawę w klasyfikacji zaproponowanej w wytycznej KDIGO 2012.

Ryzyko progresji CKD do jego dalszych stadiów – w zależności od wyżej wspomnianych parametrów, tj. GFR i albuminurii, zaprezentowano w tabeli 1. Dodatkowo przedstawiono w niej częstotliwość, z jaką powinny się odbywać pomiary GFR i albuminurii u pacjentów z CKD [1].

Ponadto, stężenie albumin w moczu wykazuje silniejszą korelację ze stopniem uszkodzenia kłębuszka nerkowego niż całkowite stężenie białka w moczu [8], dzięki czemu albuminuria może być traktowana jako cel terapeutyczny u pacjentów z CKD. KDIGO 2012 rekomenduje wyrażanie stopnia albuminurii jako AER i przyjmuje jako punkt odcięcia AER ≥30 mg/24 h (co odpowiada ACR ≥30mg/g) przez co najmniej 3 miesiące. Taka wartość stanowi trzykrotność normalnej wartości tego parametru dla zdrowych osób dorosłych i jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań CKD. Zaproponowany przez KDIGO podział albuminurii na trzy kategorie ze względu na poziom AER stanowi, obok wskaźnika GFR, przyczyny CKD i innych czynników współistniejących, istotną wartość w ocenie progresji i ryzyka

powikłań CKD. W wytycznych KDIGO 2012 zalecommendowano monitorowanie stopnia albuminurii w formie oceny wskaźnika ACR, ze względu na dobrą dokładność i standaryzację badań. Poziom albuminurii powinien być oceniany u osób chorych na CKD przynajmniej raz w roku bądź częściej w zależności od wartości wskaźników GFR i ACR oraz od czynników współistniejących [1].

Farmakoterapia nadciśnienia u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron Inhibitory reniny

Aliskiren należy do bezpośrednich inhibitorów reniny. Jest wykorzystywany zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z innymi lekami hipotensyjnymi, z wyjątkiem inhibitorów ACE (konwertaza angiotensyny; ang. angiotensin-converting enzyme) i sartanów. Wydalany jest przez nerki [9]. Z badania opublikowanego w 2018 r. wynika, że aliskiren zmniejsza poziom proteinurii u pacjentów z CKD, jednak u osób z wysokim wskaźnikiem albumina/kreatynina w moczu, powinien być kontrolowany poziom kreatyniny i potasu pod kątem ich wzrostu [10]. W 2014 r. przeprowadzono badanie wśród

pacjentów z CKD i nadciśnieniem, poddawanych hemodializom. Według tego badania, amlodypina skuteczniej niż aliskiren obniża ciśnienie krwi u pacjentów z CKD, poddawanych hemodializom, jednak aliskiren skutecznie obniża poziom angiotensyny I i II, zmniejsza surowiczą aktywność reniny oraz podwyższa zawartość reniny w surowicy [11].

Antagoniści receptora angiotensyny II i inhibitory konwertazy angiotensyny

Inhibitory konwertazy angiotensyny to grupa leków, które blokują przekształcanie angiotensyny I w angiotensynę II. Angiotensyna II wykazuje silne działanie wazokonstrykcyjne, zwiększa również aktywność układu współczulnego i zwiększa wydzielanie aldosteronu. Warto jednak wspomnieć, że ACE nie jest jedynym enzymem, przy którego udziale powstaje angiotensyna II. Aktywność m.in. chymazy, t-PA (tkankowy aktywator plazminogenu; ang. *tissue plasminogen activator*) skutkuje wzrostem poziomu angiotensyny II nawet wtedy, kiedy zablokowany jest enzym konwertujący (ACE), powodując zjawisko określane jako *angiotensin escape phenomenon*. Ponadto, enzym konwertujący angiotensynę wykazuje podobieństwo struktury do enzymu kininazy II, więc leki z tej grupy wpływają również na metabolizm bradykininy i kalidyny, zwiększając ich stężenie. Wiąże się z tym istotne działanie niepożądane tej grupy leków: bradykinina i kalidyna, wpływając drażniąco na nabłonek dróg oddechowych, powodują suchy, męczący kaszel. Antagoniści receptora angiotensyny II AT1 (in. ARB) (antagoniści receptora angiotensyny II; ang. *angiotensin receptor blockers*), sartany wykazują podobne efekty kliniczne przy odrębnym mechanizmie działania. Nie wpływają na powstawanie angiotensyny, ale blokują receptor warunkujący jej działanie. Nie powodują efektu ubocznego w postaci kaszlu, ponieważ nie wpływają na metabolizm kinin. W przypadku tej grupy leków nie występuje wspomniany już wyżej *angiotensin escape phenomenon* [9].

Działanie ACE-I (inhibitory konwertazy angiotensyny; ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) i sartanów polega na obniżaniu ciśnienia tętniczego poprzez wazodylatację naczyń, w tym naczyń kłębuszka nerkowego, oraz ograniczenie wydzielania aldosteronu. Wpływ zwłaszcza na tętniczkę odprowadzającą skutkuje obniżeniem ciśnienia filtracji, spadkiem GFR i redukcją albuminurii [12]. Ze względu na ten efekt, lekom z tych grup przypisuje się działanie renoprotekcyjne u pacjentów z albuminurią [13]. ARB i ACE-I w porównywalnym stopniu spowalniają utratę funkcji nerek i są w tym skuteczniejsze niż inne grupy leków stosowane u pacjentów

z przewlekłą chorobą nerek [14]. Metaanaliza z 2019 r. wykazała, że istnieją kombinacje sartanów i inhibitorów konwertazy angiotensyny, które charakteryzują się większą skutecznością działania w porównaniu z monoterapią ARB, ACE-I bądź z innymi połączeniami tych dwóch grup, np. w nefropatii IgA temokapril z olmesartanem. Kluczową sprawą w doborze leków z tych grup staje się przyczyna rozwoju CKD [15]. Istotnym powikłaniem stosowania tych grup leków jest hiperkaliemia, będąca często, obok hipotensji i kwasicy metabolicznej, przyczyną zaprzestania stosowania ACE-I i sartanów u pacjentów z CKD, zwłaszcza przy niskim GFR [16]. Lepszą kontrolę nad poziomem potasu daje zastosowanie ACE-I i sartanów w połączeniu z diuretykami [17]. Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, koksybów i diuretyków oszczędzających potas może spowodować wystąpienie groźnej hiperkalemii. Skutkiem ubocznym stosowania tych grup leków jest wspomniany już spadek GFR, zwłaszcza na początku terapii [12]. Z tego powodu wiele wątpliwości dostarcza stosowanie tych leków u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek (stadium 3–5). W świetle obecnie dostępnych badań, kontynuacja tego leczenia (pomimo występowania skutków ubocznych) ogranicza ryzyko powikłań i śmiertelność tych pacjentów i powinna być prowadzona przy intensywnym monitorowaniu funkcji nerek i kaliemii [18]. Nadal trwają badania mające na celu rozwianie wątpliwości przy stosowaniu ARB i ACE-I u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek [19]. Większość ACE-I wydalanych jest z moczem, fosinopril i trandolapril są częściowo wydalone są z żółcią. Sartany są w większości wydalone przez wątrobę, choć w różnym stopniu dla każdego z leków. Droga usuwania z organizmu nie ma jednak dominującego znaczenia, dawkę leków ustala się na bazie obrazu klinicznego. Różnice w metabolizmie ACE-I pozwalają jednak na pewne interwencje w przypadku wystąpienia powikłań, np. możliwe jest przejście z ACE-I wydalanego przez nerki na trandolapril lub fosinopril [12].

Antagoniści aldosteronu

Wśród MRB (antagoniści aldosteronu; ang. *mineralocorticoid receptor blockerst*) zasadnicze znaczenie mają obecnie spironolakton (wraz ze swoim metabolitem – kanrenonem) oraz eplerenon. Punktem uchwytu dla tych leków jest cytoplazmatyczny receptor dla aldosteronu, znajdujący się w komórkach kanalików dystalnych i cewki zbiorczej. Blokada tego receptora znosi stymulujący wpływ aldosteronu na produkcję białek komórki, dlatego efekt działania MRB nie jest natychmiastowy. Skutkiem jest nasilona retencja

potasu i zmniejszona resorpcja sodu [9]. Leki z tej grupy, w połączeniu z ACE-I lub/i ARB, stosowane są w celu obniżenia albuminurii u pacjentów z CKD oraz, w połączeniu z innymi lekami, do terapii opornego nadciśnienia. Ich stosowanie jest bezpieczne u pacjentów z CKD i ESRD (schyłkowa niewydolność nerek; ang. *end-stage renal disease*), jednak ich wpływ na całkowitą śmiertelność wymaga dalszych badań [20]. Terapia lekami blokującymi oś renina-angiotensyna (ARB i ACE-I) często niedostatecznie obniża poziom aldosteronu w osoczu, ze względu na istnienie innych szlaków enzymatycznych, prowadzących do powstawania angiotensyny II. Działanie renoprotekcyjne kombinacji MRB + ACE-I jest większe niż połączenie ACE-I + ARB [21]. Dołączenie MRB do ACE-I i/lub ARB znacząco obniżyło stężenie albumin w moczu pacjentów, w porównaniu do grupy stosującej tylko leki blokujące oś renina-angiotensyna [22]. Przybywa badań potwierdzających skuteczność MRB w spowalnianiu progresji CKD, pomimo tego konieczne są dalsze badania na dużych grupach pacjentów, aby jasno zdefiniować przydatność tej grupy leków w zmniejszeniu tempa progresji CKD [23]. Finerenon okazał się być skutecznym lekiem w obniżeniu albuminurii, zostało to potwierdzone w badaniu na grupie pacjentów z nefropatią cukrzycową [24]. Stosowanie MRB u pacjentów z CKD jest ograniczone przez ich efekty uboczne, jakimi są hiperkaliemia i spadek GFR. W tych sytuacjach zalecane jest szczegółowe kontrolowanie poziomu potasu i GFR. Ryzyko wystąpienia hiperkaliemii można ograniczyć, łącząc MRB z diuretykiem tiazydowym [12]. Innym, badanym obecnie rozwiązaniem problemu hiperkaliemii jest patiromer, polimer wiążący potas. Badanie AMBER sprawdzi możliwości wykorzystania patiromeru w terapii nadciśnienia w CKD i nadciśnienia lekoopornego [25].

Leki o innych punktach uchwytu niż układ renina-angiotensyna-aldosteron

Blokery kanałów wapniowych

CCB (blokery kanałów wapniowych; ang. *calcium channel blockers*) są efektywnymi lekami u pacjentów z CKD. Blokują one napływ jonów wapnia do komórki. Dzieli się na 3 grupy: grupę fenyloalkilaminy (np. werapamil), grupę benzotiazepiny (np. diltiazem) i najliczniejszą grupę pochodnych 1,4-dihydropirydyny (np. amlodypina, lerkandypina). Grupy te różnią się selektywnością względem tkanki, np. na mięśniówkę gładką bardziej działają pochodne 1,4-dihydropirydyny, zaś na mięśniówkę serca bardziej selektywne leki z grupy fenyloalkilaminy [12]. Pod kątem nerek istotną różnicą jest też selektywność

względem kanału wapniowego typu L lub typu T, ponieważ ich występowanie różni się w tętniczkach kłębuszka nerkowego. Kanały typu L dominują w tętnicze doprowadzającej. Kanały typu T występują zarówno w tętnicze doprowadzającej, jak i odprowadzającej. Pochodne 1,4-dihydropirydyny działają głównie na kanały typu L – co prowadzi do wzrostu albuminurii, natomiast blokada kanałów typu T prowadzi do spadku albuminurii i jest ona obserwowana przy stosowaniu CCB z grupy fenyloalkilaminy bądź benzotiazepin [26]. Stąd pochodne 1,4-dihydropirydyny nie są zalecane u pacjentów z występującą albuminurią, w szczególności w sytuacji, gdy pacjent nie przyjmuje leku z grupy ACE-I lub ARB. Z kolei pochodne benzotiazepiny lub fenyloalkilaminy są u takich pacjentów bezpieczniejsze [12]. Badania dotyczące nowych leków z grupy pochodnych 1,4-dihydropirydyny, takich jak efonidypina czy lerkandypina, wskazują, że mogą one wpływać zarówno na przedkłębuszkowe, jak i zakłębuszkowe naczynia, zmniejszając frakcję filtracyjną i działając nefroprotekcyjnie [27].

Diuretyki

Diuretyki pętlowe wykazują działanie w ramieniu wstępującym pętli Henlego. Odwracalnie blokują tam nośniki $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, dzięki czemu zahamowana zostaje resorpcja jonów. Jednocześnie osłabiają kanalikowo-kłębuszkowe sprzężenie zwrotne, oddziałując na komórki płamki gęstej. Ten mechanizm działania zapobiega obniżeniu współczynnika przesączania kłębuszkowego [9]. W leczeniu u pacjentów z CKD stosuje się głównie tiazydy i diuretyki pętlowe. W zaleceniach podanych przez KDOQI (ang. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) wskazuje się na zastosowanie tiazydów do poziomu eGFR 30 ml/min/1,73 m², zaś poniżej tej wartości zaleca się podawanie diuretyków pętlowych (stadium 4–5 CKD) [12]. W badaniach dla ogólnej populacji, porównujących działanie hydrochlorotiazydu, chlortalidonu i bendroflumetiazydu, najlepszą efektywnością wykazał się chlortalidon, jednak, gdy podano maksymalne dawki kliniczne, efekty leczenia były podobne [28]. Dalsze badania wydają się konieczne, aby rozwiązać wątpliwości co do wyboru diuretyków przy zaawansowanym CKD.

Potwierdzone jest natomiast, że diuretyki pętlowe i tiazydy mają działanie addytywne [29]. Diuretyki bywają łączone z innymi lekami, np. sartanami. W 2018 r. opublikowano badanie kliniczne, w którym porównywano skuteczność (w osiąganiu prawidłowego ciśnienia tętniczego), jak i tolerancję dwóch zestawień preparatów, medoksomilu azylsartanu z chlortalidonem (AZL-M/CLD) i olmesartanu z hydrochlorotiazydem (OLM/HCTZ).

W grupie leczonej OLM/HCTZ wymagane było podwyższenie dawki i dodanie kolejnych leków obniżających ciśnienie w celu osiągnięcia efektywnego spadku BP, dodatkowo obniżenie ciśnienia było osiągane później niż w przypadku grupy leczonej AZL-M/CLD. Autorzy badania wskazują również na lepszą efektywność połączenia azilsartanu z chlortalidonem w dużych badaniach klinicznych. W obu grupach nie odnotowano groźnych efektów ubocznych wynikających z leczenia, poza łagodnymi zawrotami i bólami głowy. Reasumując, połączenie AZL-M/CLD okazało się efektywnym i bezpiecznym połączeniem w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z CKD w stadium 3 [30]. W 2019 r. przeprowadzono badanie, w którym ustalono, że kontynuacja stosowania diuretyków pętlowych u pacjentów z CKD, leczonych hemodializą, obniża ryzyko hospitalizacji, zmniejsza średni przyrost masy pomiędzy dializami, a także zmniejsza częstotliwość hipotensji w trakcie dializy [31].

Leki hamujące układ współczulny

Duży związek nadciśnienia tętniczego z nadaktywnością układu współczulnego (szczególnie u pacjentów z CKD) sprawia, że leki z niżej wymienionych grup są często pomocne w radzeniu sobie z opornym na leczenie nadciśnieniem. Są one jednak na ogół stosowane jako leki dalszego rzutu, które mogą okazać się bardzo pomocne w radzeniu sobie z nadciśnieniem pacjentów cierpiących nie tylko na CKD, ale także na inne schorzenia.

Beta-blokery

Beta-blokery wykorzystywane w leczeniu nadciśnienia są odpowiedzialne za hamowanie aktywności układu współczulnego. Choć niektóre z nich mają efekt wazodylatacyjny, np. nebivolol, to ich główne działanie opiera się na zmniejszeniu częstości pracy serca i jego kurczliwości [9]. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leki te mogą okazać się bardzo pomocne, gdyż nadciśnienie u tych pacjentów ma duży związek ze zwiększoną aktywnością układu współczulnego [32]. Zważywszy na duże obciążenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek chorobami sercowo-naczyniowymi, beta-blokery są często stosowane w tej grupie pacjentów. Brakuje jednak bardziej szczegółowych badań w tej materii, co nie stawia beta-blokerów jako leków pierwszej linii u pacjentów chorych na nadciśnienie, któremu towarzyszy CKD [33]. Beta-blokery są przeciwwskazane u pacjentów z objawową bradykardią oraz blokiem serca II i III stopnia i nie powinny być łączone z niedihydropirydynowymi blokerami kanałów wapniowych [34]. Atenolol, w porównaniu z metoprololem, jest usuwany przez wątrobę w ograniczony

sposób, zatem poziom leku jest zależny od eliminacji nerkowej. Jest to ryzykowne przy ostrym pogorszeniu sprawności nerek, gdyż może prowadzić do znacznej bradykardii. Mimo tego faktu, badania wskazują na zmniejszony poziom śmiertelności i nie wykazują zwiększonego ryzyka hospitalizacji spowodowanej bradykardią czy hipotensją u pacjentów leczonych atenolem [35].

Ośrodkowi agoniści receptorów alfa-adrenergicznych

Leki z tej grupy, takie jak moksonidyna, klonidyna i metyldopa, zmniejszają aktywność układu współczulnego w ośrodkowym układzie nerwowym, działając pobudzająco na presynaptyczne receptory α_2 -adrenergiczne, zarówno te w ośrodkowym układzie nerwowym, jak i te znajdujące się na obwodzie – czego efektem jest zmniejszenie nasilenia pobudzeń współczulnych w ośrodku naczynioruchowym oraz zmniejszenie uwalniania noradrenaliny na obwodzie; a tym samym obniżenie ciśnienia tętniczego. Wymienione leki działają również na receptory imidazolinowe, dotyczy to zwłaszcza moksonidyny. Wywołuje to dodatkowy spadek aktywności układu współczulnego. Efektem jest obniżenie ciśnienia krwi, częstości pracy serca i minutowej objętości wyrzutowej już przy małych dawkach. Leki z tej grupy mają liczne działania niepożądane, wynikające głównie z pobudzenia receptora α_2 -adrenergicznego, m.in. suchotę w ustach lub sedacja. Jednak te efekty są zmniejszone w przypadku leków takich jak moksonidyna, co wynika z jej większego powinowactwa do receptorów imidazolinowych niż do receptorów α_2 -adrenergicznych. Odstawienie leków w sposób nagły może doprowadzić to tzw. efektu z odbicia, polegającego na nagłym wzroście ciśnienia tętniczego. [9]. Moksonidyna jest lekiem wykorzystywanym w leczeniu łagodnego lub średniego stopnia nadciśnienia u pacjentów z CKD, leczonych eprosartanem, umożliwia normalizację bądź dalsze obniżenie aktywności układu współczulnego, co korzystnie wpływa na ciśnienie tętnicze [36]. Innym interesującym lekiem działającym poprzez receptory imidazolinowe jest rilmenidyna. Jest selektywnie działającym lekiem na receptor I_1 w pniu mózgu i w nerkach. Jej działanie w nerkach doprowadza do zmniejszenia retencji sodu i wody. Ma też zdolność do obniżania albuminurii. Działania niepożądane, będące efektem pobudzenia receptorów α_2 -adrenergicznych, w przypadku stosowania rilmenidyny występują bardzo rzadko. Dodatkowo efekt z odbicia nie występuje przy używaniu rilmenidyny.³⁷ Jednak wśród wyżej wymienionych leków pod kątem leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów z CKD, najbardziej poznanym lekiem

jest klonidyna. Zważywszy na małą liczbę prac naukowych, dotyczących stosowania leków z tej grupy u pacjentów z CKD, dalsze badania nad ich zastosowaniem u tych pacjentów są konieczne; szczególnie w przypadku leków takich jak moksonidyna i rilmenidyna.³⁸ Ośrodkowi agoniści receptorów alfa-adrenergicznych są grupą leków stosowaną jako leki ostatniego rzutu, najczęściej u pacjentów z opornym nadciśnieniem. Ich podawanie musi być kontrolowane ze względu na dużą liczbę efektów ubocznych, głównie ryzyka wystąpienia bradykardii, które jest szczególnie wysokie u starszych pacjentów [12, 33].

Blokery receptorów alfa-1-adrenergicznych

Prazosyna, terazosyna, doksazosyna, są lekami głównie stosowanymi jako adiuwanty w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z CKD, w szczególności, gdy w obniżaniu ciśnienia zawodzą leki z grup takich jak ARB, CCB, diuretyki, czy też ACE-I bądź beta-blokery. Działanie tych leków opiera się na rozszerzeniu naczyń tętniczych. Dodatkowo mogą one być przydatne u starszych mężczyzn z łagodnym rozrostem prostaty [12]. Badania wykazują, że doksazosyna, będąca antagonistą receptora alfa-1 o długim okresie półtrwania, skutecznie obniża ciśnienie u pacjentów z CKD. W badaniach tych była stosowana w połączeniu z diuretykami. Wykazano również (oprócz obniżenia ciśnienia u tych pacjentów) zmniejszenie proteinurii, obniżenie stężenia triglicerydów i podwyższenie stężenia HDL-cholesterolu [39].

Bezpośrednie wazodylatatory

Leki z tej grupy, takie jak hydralazyna czy minoksydyl, są na ogół stosowane, gdy zawodzą inne metody leczenia nadciśnienia. Działają poprzez bezpośrednie rozkurczenie mięśniówki gładkiej naczyń, a tym samym prowadzą do wazodylatacji. Ich stosowanie jest jednak mocno ograniczone ze względu na retencję płynów, tachykardię, bóle głowy, przez co są zalecane tylko w najcięższych przypadkach [12]. Hydralazyna zwiększa RBF (nerkowy przepływ krwi; ang. *renal blood flow*) (co jest związane ze zwiększeniem rzutu serca) i stabilizuje GFR u pacjentów z CKD. Co ciekawe, u pacjentów chorych na przewlekłą niewydolność nerek i przewlekłą niewydolność serca, zastosowanie hydralazyny podwyższało GFR [40].

Podsumowanie

Mnogość opcji terapeutycznych w leczeniu nadciśnienia towarzyszącemu CKD pozwala dobrać ścieżkę farmakoterapii przystosowaną do indywidualnej sytuacji pacjenta. Wymaga to jednak

szerokiej wiedzy z zakresu farmakologii, dobrego poznania indywidualnej historii każdego pacjenta oraz ciągłej, wnikliwej kontroli stanu ich zdrowia. Warto zaznaczyć, że choć znane są korzyści i potencjalne ryzyko wynikające ze stosowania podstawowych grup leków, to wiele aspektów terapii pozostaje przedmiotem dociekań badaczy. Istotne jest, aby specjaliści zajmujący się tą grupą pacjentów starali się poszerzać swą wiedzę i bezustannie poszukiwali optymalnych ścieżek ich leczenia.

Piśmiennictwo

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150. Dostępny w internecie: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf. Dostęp 10.09.2020.
2. World Health Organization. WHO: Hypertension, Fact Sheet. 2019. Dostępny w internecie: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. Dostęp 16.09.2020.
3. The Global Health Observatory, Indicator Metadata Registry List: Blood pressure/hypertension. Dostępny w internecie: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/3155>. Dostęp 16.09.2020.
4. Poulter NR, Borghi C, Burger D, et al. May Measurement Month 2018: results of blood pressure screening from 41 countries. *Eur Heart J Suppl.* 2020; 22(Suppl H): H1–H4. doi:10.1093/eurheartj/suaa013.
5. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2016; 11(7): e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765.
6. MAHTA sp. z o.o., Dostęp do świadczeń nefrologicznych w Polsce. Raport 2019. Dostępny w internecie: http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/raport_dostep_do_swiadczen_nefrologicznych.pdf. Dostęp 16.09.2020.
7. Gosmanova EO, Kovesdy CP. Blood Pressure Targets in CKD: Lessons Learned from SPRINT and Previous Observational Studies. *Curr Cardiol Rep.* 2016; 18(9): 88. doi:10.1007/s11886-016-0769-y.
8. Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured?. *Ann Clin Biochem.* 2009; 46(Pt 3): 205–217. doi:10.1258/acb.2009.009007.
9. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. Nadciśnienie i leki przeciwnadciśnieniowe. Wydanie IV. *Medpharm Polska.* 2016; 498–510.
10. Rasche FM, Joel C, Ebert T, et al. Dual RAAS Blockade with Aliskiren in Patients with Severely Impaired Chronic Kidney Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018; 126(1): 39–52. doi:10.1055/s-0043-106440.
11. Kuriyama S, Yokoyama K, Hara Y, Sugano N, Yokoo T, Hosoya T. Effect of aliskiren in chronic kidney disease patients with refractory hypertension undergoing hemodialysis: a randomized controlled multicenter study. *Clin Exp Nephrol.* 2014; 18(5): 821–830. doi:10.1007/s10157-013-0914-5.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter.* 2012 Suppl; 2: 337–414. Dostępny w internecie: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Blood-Pressure-Guideline-English.pdf>. Dostęp 10.09.2020.
13. Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC, et al. An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int.* 2011; 80(3): 282–287. doi:10.1038/ki.2011.79.
14. Silvarino R, Rios P, Baldovinos G, et al. Is Chronic Kidney Disease Progression Influenced by the Type of Renin-Angiotensin-System Blocker Used?. *Nephron.* 2019; 143(2): 100–107. doi:10.1159/000500925.
15. Ye H, Huo Z, Ye P, et al. Comparative proteinuria management of different angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for normotensive patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis. *PeerJ.* 2020; 8:e8575. Published 2020 Mar 12. doi:10.7717/peerj.8575.

16. Qiao Y, Shin JI, Sang Y, et al. Discontinuation of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in Chronic Kidney Disease. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94(11): 2220–2229. doi:10.1016/j.mayocp.2019.05.031.
17. Esnault VL, Ekhlās A, Delcroix C, Moutel MG, Nguyen JM. Diuretic and enhanced sodium restriction results in improved antiproteinuric response to RAS blocking agents. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(2): 474–481. doi:10.1681/ASN.2004060505.
18. Zhang Y, He D, Zhang W, et al. ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3–5: A Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Drugs.* 2020; 80(8): 797–811. doi:10.1007/s40265-020-01290-3.
19. Bhandari S, Ives N, Brettell EA, et al. Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31(2): 255–261. doi:10.1093/ndt/gfv346.
20. Schwenk MH, Hirsch JS, Bomback AS. Aldosterone blockade in CKD: emphasis on pharmacology. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015; 22(2): 123–132. doi:10.1053/j.ackd.2014.08.003.
21. Sarafidis PA, Memmos E, Alexandrou ME, Papagianni A. Mineralocorticoid Receptor Antagonists for Nephroprotection: Current Evidence and Future Perspectives. *Curr Pharm Des.* 2018; 24(46): 5528–5536. doi:10.2174/1381612825666190306162658.
22. Bomback AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, Klemmer PJ. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51(2): 199–211. doi:10.1053/j.ajkd.2007.10.040.
23. Toto RD. Aldosterone blockade in chronic kidney disease: can it improve outcome? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010; 19(5):444–449. doi:10.1097/MNH.0b013e32833ce6d5.
24. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015; 314(9): 884–894. doi:10.1001/jama.2015.10081.
25. Agarwal R, Rossignol P, Garza D, et al. Patiromer to Enable Spironolactone Use in the Treatment of Patients with Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease: Rationale and Design of the AMBER Study. *Am J Nephrol.* 2018; 48(3): 172–180. doi:10.1159/000492622.
26. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int.* 2004; 65(6): 1991–2002. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00620.x.
27. Robles NR, Fici F, Grassi G. Dihydropyridine calcium channel blockers and renal disease. *Hypertens Res.* 2017; 40(1): 21–28. doi:10.1038/hr.2016.85.
28. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension.* 2012; 59(6): 1104–1109. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190637.
29. Sinha AD, Agarwal R. Thiazides in advanced chronic kidney disease: time for a randomized controlled trial. *Curr Opin Cardiol.* 2015; 30(4): 366–372. doi:10.1097/HCO.0000000000000188.
30. Bakris G, Zhao L, Kupfer S, et al. Long-term efficacy and tolerability of azilsartan medoxomil/chlorthalidone vs olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide in chronic kidney disease. *J Clin Hypertens.* 2018. Dostępny w internecie <https://doi.org/10.1111/jch.13230>. Dostęp ???
31. Sibbel S, Walker AG, Colson C, Tentori F, Brunelli SM, Flythe J. Association of Continuation of Loop Diuretics at Hemodialysis Initiation with Clinical Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14(1): 95–102. doi:10.2215/CJN.05080418.
32. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med.* 1992; 327(27): 1912–1918. doi:10.1056/NEJM199212313272704.
33. Sinha AD, Agarwal R. Clinical Pharmacology of Antihypertensive Therapy for the Treatment of Hypertension in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14(5): 757–764. doi:10.2215/CJN.04330418.
34. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Hypertension.* 2018 Jun;71(6):e136–e139] [published correction appears in *Hypertension.* 2018 Sep;72(3):e33]. *Hypertension* 2018; 71(6): 1269–1324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066.
35. Fleet JL, Weir MA, McArthur E, et al. Kidney function and population-based outcomes of initiating oral atenolol versus metoprolol tartrate in older adults. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64(6): 883–891. doi:10.1053/j.ajkd.2014.06.009.
36. Neumann J, Ligtenberg G, Oey L, Koomans HA, Blankstijn PJ. Moxonidine normalizes sympathetic hyperactivity in patients with eprosartan-treated chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(11): 2902–2907. doi:10.1097/01.ASN.0000143471.10750.8C.
37. Reid JL. Rilmenidine: a clinical overview. *Am J Hypertens.* 2000; 13(6 Pt 2): 106S–111S. doi:10.1016/s0895-7061(00)00226-0.
38. Ptinopoulou AG, Pikilidou MI, Lasaridis AN. The effect of antihypertensive drugs on chronic kidney disease: a comprehensive review. *Hypertens Res.* 2013; 36(2): 91–101. doi:10.1038/hr.2012.157.
39. Mori Y, Matsubara H, Nose A, et al. Safety and availability of doxazosin in treating hypertensive patients with chronic renal failure. *Hypertens Res.* 2001; 24(4): 359–363. doi:10.1291/hyres.24.359.
40. Zeisberg EM, Zeisberg M. A Rationale for Epigenetic Repurposing of Hydralazine in Chronic Heart and Kidney Failure. *J Clin Epigenet.* 2016; 2: 1. doi: 10.21767/2472-1158.100011.