

Robert Małecki

Oddział Nefrologiczny i Stacja Dializ, Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie

Nadciśnienie tętnicze i przewlekła choroba nerek – dobór leku i redukcja albuminurii jako cel terapeutyczny

Przewlekła choroba nerek (PChN) dotyczy 10–15% populacji krajów rozwiniętych, co oznacza ponad 4,5 mln osób w Polsce [1]. Definiowana jest jako utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące zaburzenie czynności nerek z obniżeniem przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate* – GFR) poniżej 60 ml/min/1,73 m² lub niezależnie od GFR z obecnymi także ponad 3 miesiące cechami uszkodzenia nerek w postaci albuminurii ponad 30 mg/dobę, zaburzeń czynności cewek nerkowych, nieprawidłowości w osadzie moczu czy nieprawidłowości strukturalnych w badaniach obrazowych [2]. W praktyce klinicznej podstawą jest oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy i na tej podstawie wyliczenie (estymacja) przesączania kłębuszkowego (*estimated glomerular filtration rate* – eGFR) oraz ocena wydalania albumin z moczem.

Przed badaniem stężenia kreatyniny pacjent przez dobę nie powinien przyjmować pokarmów mięsnych. Jeśli eGFR będzie poniżej 60 ml/min/1,73 m², badanie warto powtórzyć po 2 tygodniach w celu wykluczenia gwałtownego i odwracalnego pogorszenia funkcji nerek. U pacjentów z dużą masą mięśniową eGFR może być zaniżone, a u pacjentów z małą masą mięśniową – sztucznie podwyższone. eGFR nie jest dobrym miernikiem funkcji nerek u dzieci i w diagnostyce ostrej niewydolności nerek. Do oceny albuminurii zwykle nie jest konieczna dobową zbiórka moczu. Wystarczy określić stosunek stężenia albuminy do stężenia kreatyniny (*albumin/creatinine ratio* – ACR) w tej samej, dowolnej próbce moczu. Albuminurię wyraża się w mg albuminy na

1 g kreatyniny (lub na 1 mmol kreatyniny) w moczu. Wynik oceny ACR w przybliżeniu odpowiada dobowej utracie albumin w moczu – np. ACR 700 mg/g kreatyniny odpowiada wydalaniu ok. 700 mg albuminy na dobę. Dzięki temu unika się niedogodności i błędów związanych z dobową zbiórką moczu. Nieprawidłowy wynik w badaniu przygodnym powinien być zweryfikowany badaniem z porannej próbki moczu. Testy paskowe na obecność białka w badaniu ogólnym moczu nie mogą zastąpić oceny ACR w diagnostyce PChN.

Na podstawie oceny eGFR według KDIGO dzielimy PChN na pięć podstawowych stadiów. Od 2014 r. podział ten został poszerzony o kategorie w zależności od albuminurii: < 30 mg/g to albuminuria nieobecna lub łagodna, oznaczona jako A1, 30–300 mg/g to albuminuria umiarkowana, dawniej nazywana mikroalbuminurią, oznaczona jako A2, a > 300 mg/g to albuminuria ciężka, dawniej nazywana makroalbuminurią, oznaczona jako A3. Zespół nerczycowy najczęściej obserwujemy, kiedy ACR przekracza 2200 mg/g kreatyniny. Śmiertelność całkowita wzrasta w sposób liniowy wraz ze wzrostem utraty albumin z moczem. Zwiększenie ryzyka zgonu jest zauważalne także w zakresie albuminurii poniżej 30 mg/g kreatyniny, czyli w zakresach uznawanych za prawidłowe [3]. W skorygowanej analizie wzrost ACR o 10 mg/g jest najsilniejszym predyktorem pogorszenia czynności nerek w porównaniu z innymi dobrze znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak wzrost ciśnienia skurczowego o 1 mm Hg, spadek eGFR o 1 ml/min czy wzrost wieku o 1 rok [4].

Nadciśnienie tętnicze (NT) występuje u ponad 30% populacji w Polsce [5] i może prowadzić do choroby nerek lub współistnieć z nią i przyczynić się do jej postępu. W badaniach obserwacyjnych stwierdzono bezpośrednią korelację pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego a rozwojem PChN. Nadciśnienie występuje już na wczesnych etapach zmian w nerkach, jest obecne u 65% pacjentów z GFR powyżej 85 ml/min/1,73 m² i 95% pacjentów ze spadkiem eGFR do 15 ml/min/1,73 m² [6, 7].

Zależność jest dwukierunkowa, bo postępująca PChN najczęściej prowadzi do rozwoju NT i jego oporności na terapię [8]. Z danych uzyskanych w amerykańskim badaniu populacyjnym NHANES III wynika, że obecność PChN jest typowa dla chorych na NT i stwierdza się ją u co czwartego pacjenta ze świeżo rozpoznanym NT i u co trzeciego z już leczonym NT [9]. Pomimo rosnącego wskaźnika zachorowań i dowodów potwierdzających rolę NT w progresji PChN świadomość pacjentów i kontrola NT pozostają nieoptymalne. Schneider i wsp. ocenili, że specjalistyczna opieka nefrologiczna w Niemczech pozwala na prawidłową kontrolę ciśnienia skurczowego i rozkurczowego zaledwie u połowy pacjentów [10].

Warto podkreślić rolę oznaczania wskaźnika ACR jako subklinicznego nerkowego powikłania NT. Dysfunkcja śródbłonna naczyniowego, której wykładnikiem jest albuminuria, jest charakterystyczna dla PChN, a jej związek z NT jest dobrze udowodniony. W Polsce badanie to jest zbyt rzadko wykonywane w praktyce klinicznej, nie jest refundowane w gabinecie POZ, a wiedza na temat możliwości diagnostycznych albuminurii nie jest wystarczająca. ACR wykazuje silniejszą korelację ze stopniem uszkodzenia kłębuszka nerkowego niż całkowite stężenie białka w moczu, dzięki czemu redukcja albuminurii może być traktowana jako cel terapeutyczny i wskaźnik efektywności terapii [11]. Konieczność oceny albuminurii podkreślają wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2019 r. oraz Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2021 r. Ryzyko zgonu pacjenta z całkowicie prawidłową funkcją wydalniczą nerek, czyli eGFR powyżej 60 ml/min/1,73 m², ale ACR ponad 30 mg/g, jest takie samo jak u pacjenta z eGFR ok. 30 ml/min/1,73 m² i normoalbuminurią. Jeżeli poprzestaniemy wyłącznie na ocenie eGFR, stracimy możliwość wykrycia grupy pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem zgonu. Badacze amerykańscy określili efektywność kosztową wykrywania albuminurii. Powszechna badania populacyjne nie są efektywne, jednak

opłacalne jest rutynowe ocenianie albuminurii u chorych z zespołem metabolicznym, z nadciśnieniem tętniczym, PChN w stadium 2 i wyższym oraz u chorych na cukrzycę. A w przyszłości może docelowo u każdego pacjenta w gabinecie lekarskim, podobnie jak dzisiaj jest w przypadku pomiarów ciśnienia tętniczego [12].

Ochrona przed progresją PChN wymaga możliwie największego obniżenia białkomoczu i ścisłej kontroli ciśnienia. U pacjentów z PChN nie ustalono specyficznych wartości i racjonalne wydaje się przyjęcie wartości docelowych na zasadach ogólnych. Osiągnięcie ciśnienia poniżej 130/80 mm Hg spowalnia, ale nie zatrzymuje progresji PChN. Obniżenie ciśnienia poniżej 120/80 mm Hg daje opóźnienie albuminurii, ale u pacjentów z PChN decyzja o zakresie obniżenia ciśnienia pozostaje w kompetencji nefrologa. Leczenie należy rozpoczynać od małych dawek po wykluczeniu nadmiernego odwodnienia pacjenta, a następnie stopniowo zwiększać dawki do maksymalnych tolerowanych, kontrolując eGFR i stężenie potasu w surowicy. Stosowanie suboptymalnych dawek inhibitorów układu renina–angiotensyna–aldosteron (*renin–angiotensin–aldosterone system* – RAAS) powoduje uzyskiwanie gorszych wyników klinicznych. Dawka sartanu związana z maksymalnym działaniem przeciwnadciśnieniowym może nie być taka sama jak wymagana do uzyskania optymalnego działania przeciwbiałkowego, co sugeruje konieczność stosowania maksymalnych tolerowanych dawek. Jeśli w ciągu pierwszych tygodni terapii obniżenie eGFR przekroczy 30% wartości wyjściowych, należy wstrzymać podawanie leków, a pacjenta skierować na konsultację nefrologiczną oraz wykluczyć zwężenia tętnic nerkowych. Wzrost stężenia kreatyniny do 30% wartości wyjściowych, który stabilizuje się w ciągu 2 miesięcy, związany jest z poprawą rokowania odległego. Bez nadzoru nefrologa nie zaleca się rozpoczynania terapii blokerem RAAS u chorych z PChN, gdy eGFR jest niższy niż 30 ml/min/1,73 m². Nie należy również zaprzestawać terapii, kiedy dojdzie do stałego obniżenia eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m². W świetle dostępnych badań kontynuacja tego leczenia ogranicza ryzyko powikłań i śmiertelność i powinna być kontynuowana przy intensywnej kontroli [13]. Nie zaleca się również kojarzenia dwóch inhibitorów RAAS mimo potencjalnie większej skuteczności w zmniejszaniu białkomoczu [14].

Sartany silnie zmniejszają białkomocz i opóźniają progresję niewydolności nerek u pacjentów z PChN bez cukrzycy lub z cukrzycą. Badania japońskie

wykazały silniejsze działanie olmesartanu niż walsartanu, losartanu, telmisartanu czy kandesartanu w hamowaniu białkomoczu. Autorzy sugerują, że olmesartan może mieć najsilniejszy efekt nefroprotekcyjny w cukrzycowej chorobie nerek [15]. Pacjenci z PChN mogą nie wykazywać normalnego nocnego spadku ciśnienia krwi. Podwyższone ciśnienie w nocy jest w większym stopniu odpowiedzialne za powikłania sercowo-naczyniowe i uszkodzenie nerek niż wysokie ciśnienie tętnicze w ciągu dnia [16]. Olmesartan podany w godzinach rannych zapewnia fizjologiczny nocny spadek ciśnienia, a efekt ten jest silniej wyrażony niż w przypadku innych sartanów [17].

W analizie *post hoc* randomizowanego badania ORIENT, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, obejmującego 566 pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią, przeanalizowano związek ryzyka wystąpienia złożonego końcowego punktu nerkowego (schyłkowa niewydolność nerek, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy i zgon) z wyjściowym białkomoczem i jego redukcją za pomocą olmesartanu. Uzyskanie 30-procentowej redukcji białkomoczu skutkowało znamienym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia powikłań nerkowych [18]. Dalsze obniżenie o 50% wartości wyjściowej daje znamiennej poprawę rokowania, a brak reakcji na wzrost albuminurii i jej dwukrotne zwiększenie znamiennej zwiększa śmiertelność z powodu powikłań sercowo-naczyniowych [19].

Optymalne wydaje się podejmowanie interwencji na jak najwcześniejszym etapie choroby, jeszcze przed wystąpieniem mikroalbuminurii. Badanie ROADMAP z użyciem olmesartanu potwierdziło rolę wczesnej interwencji lekowej w zapobieganiu wystąpieniu powikłań naczyniowych [20] – 4400 pacjentów z cukrzycą typu 2 i normoalbuminurią zrandomizowano do leczenia olmesartanem w dawce 40 mg/dobę lub do grupy placebo. W grupie placebo kontrolę ciśnienia osiągnęto z zastosowaniem podstawowych grup leków przeciwnadciśnieniowych z wyłączeniem inhibitorów RAAS. Do badania zaangażowano pacjentów ze średnim ACR 6,1 mg/g i średnim eGFR 55 ml/min/1,73 m². Po 48 miesiącach obserwacji w grupie leczonej olmesartanem uzyskano redukcję o 23% szybkości wystąpienia mikroalbuminurii. Korzystny efekt olmesartanu występował niezależnie od wyjściowej wartości ciśnienia tętniczego, stopnia kontroli glikemii określanego na podstawie odsetka hemoglobiny glikowanej czy od wyjściowego eGFR. Autorzy badania podkreś-

lają, że opóźnienie wystąpienia mikroalbuminurii uzyskano w grupie leczonej olmesartanem, chociaż ciśnienie tętnicze w obu grupach udało się obniżyć w podobnym stopniu. Uczestników badania ROADMAP obserwowano następnie w sposób otwarty przez kolejne 3,3 roku. U tych pacjentów, u których rozwinęła się mikroalbuminuria, istotnie częściej wystąpiły powikłania sercowo-naczyniowe. Zaobserwowano również znamiennej częściej występującą retinopatię cukrzycową [21].

Przez wiele lat wydawało się, że blokery kanałów wapniowych (*calcium channel blockers* – CCB) z grupy pochodnych dihydropirydyny nie mają właściwości nefroprotekcyjnych. Opracowanie cząsteczki lerkanidypiny wykazało, że nie ma efektu klasy. Dzięki swej unikalnej budowie lerkanidypina ma zdolność blokowania nie tylko kanałów wapniowych typu L, które dominują w tętnicze doprowadzającej, lecz także kanałów wapniowych typu T, które występują zarówno w tętnicze doprowadzającej, jak i odprowadzającej. Większość CCB ma zdolność rozkurczania tętniczek doprowadzających bez wpływu na skurcz tętniczki odprowadzającej. Doraźnym efektem takiego działania jest obniżenie ciśnienia tętniczego i zwiększenie przesączania kłębuszkowego. Długotrwałe zwiększenie napływu do kłębuszka nerkowego prowadzi jednak do wzrostu ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego i hiperfiltracji pojedynczego kłębuszka z jego uszkodzeniem i nieodwracalnym zwłóknieniem.

Zdolność lerkanidypiny do równoczesnego rozkurczania tętniczki doprowadzającej i tętniczki odprowadzającej zapobiega długotrwałej hiperfiltracji. W odróżnieniu od amlodypiny czy lacydypiny wykazuje ona efekt redukcji albuminurii przy zachowaniu zdolności do obniżania systemowego ciśnienia tętniczego, a efekt przeciwnadciśnieniowy lerkanidypiny jest równy efektowi amlodypiny [22]. W badaniu ZAFRA (*ZAndip en Function Renal Alterada*) po 6 miesiącach nastąpiła znamiennej redukcja białkomoczu oraz istotny statystycznie wzrost klirensu kreatyniny po dodaniu lerkanidypiny do podstawowej terapii hipotensyjnej z użyciem inhibitora konwertazy angiotensyny lub sartanu [23]. Dodanie inhibitora konwertazy do leczenia amlodypiną nie niweluje przewagi lerkanidypiny, co udowodniono w badaniu RED LEVEL (*REnal Disease: LErcanidipine Valuable Effect on urine protein Losses*). W grupie otrzymującej enalapril i lerkanidypinę stwierdzono istotną statystycznie redukcję białkomoczu po 6 miesiącach i po 12 miesiącach terapii, czego nie obserwowano w grupie leczonej enalaprilem i am-

lodypiną [24]. Nefroprotektoryjne działanie lercanidy-piny jest porównywalne z działaniem inhibitorów konwertazy. W randomizowanym badaniu DIAL (*Diabete, Ipertensione, Albuminuria, Lercanidipina*) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią po roku farmakoterapii ramipilem albo lercanidyliną stwierdzono porównywalną, istotną redukcję albuminurii w obu grupach [25].

Unikalne nefroprotektoryjne właściwości lercanidy-piny znalazły potwierdzenie w najnowszych wytycznych PTNT z 2019 r., w których uznano, że lercanidy-pina jest preferowanym antagonistą wapnia w grupie pacjentów z NT i towarzyszącą albuminurią lub białkomoczem, ponieważ inne leki przeciwnadciśnieniowe nie wykazują działania nefroprotektoryjnego wykraczającego poza kontrolę ciśnienia tętniczego [26].

Piśmiennictwo

- Hill NR, Fatoba ST, Oke J, i wsp. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: E0158765.
- National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (5 Suppl 1): S65-S230.
- <http://download.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/pii0140673610606745.pdf>
- Viazzi F, Leoncini G, Conti N i wsp. Microalbuminuria is a predictor of chronic renal insufficiency in patients without diabetes and with hypertension: the magic study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1099-1106.
- Poulter NR, Borghi C, Burger D i wsp. May measurement month 2018: results of blood pressure screening from 41 countries. *Eur Heart J Suppl* 2020; 22 (Suppl H): H1-H4.
- Buckalew VM Jr. Modification of diet in renal disease (MDRD) study group. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 811.
- Whaley-Connell AT. Kidney early evaluation program (KEEP), a national kidney foundation program. *Am J Kidney Dis* 2008; 51 (4 Suppl 2): S13.
- 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.
- Jones CA. Hypertension and renal dysfunction: NHA-NES III. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (7 Suppl 2): S71-S75.
- Schneider MP, Hilgers KF, Schmid M i wsp. Blood pressure control in chronic kidney disease: A cross-sectional analysis from the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. *PLoS One* 2018; 13: e0202604.
- Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? *Ann Clin Biochem* 2009; 46 (PT 3): 205-217.
- Hoerger JT, Wittenborn JS, Segel JE i wsp. Centers for Disease Control and Prevention CKD Initiative. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 463-473.
- Bhandari S, Ives N, Brettell EA, i wsp. 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: 255-261.
- Epstein M, Reaven NL, Funk SE i wsp. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care* 2015; 21 (11 suppl): S212-S220.
- Ono T, Sanai T, Miyahara Y, Noda R. Olmesartan is more effective than other angiotensin receptor antagonists in reducing proteinuria in patients with chronic kidney disease other than diabetic nephropathy. *Curr Ther Res Clin Exp* 2013; 74: 62-67.
- Portaluppi F. Loss of nocturnal decline of blood pressure in hypertension due to chronic renal failure. *Am J Hypertens* 1991; 4 (1 PT 1): 20.
- Smith RD, Yokoyama H, Averill DB i wsp. The protective effects of angiotensin ii blockade with olmesartan medoxomil on resistance vessel remodeling (thevios study): rationale and baseline characteristics. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6: 335-342.
- Imai E, Haneda M, Chan JCN i wsp. Reduction and residual proteinuria are therapeutic targets in type 2 diabetes with overt nephropathy: a post hoc analysis (ORIENT-proteinuria). *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2526-2534.
- Schmieder RE. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1353-1364.
- Haller H, Ito S, Izzo JL Jr i wsp.; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907-917.
- Menne J, Ritz E, Ruilope LM i wsp. The Randomized Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) observational follow-up study: benefits of ras blockade with olmesartan treatment are sustained after study discontinuation. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000810.
- Lund-Johansen P, Strandén E, Helberg S i wsp. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. *J Hypertens* 2003; 21: 1003-1010.
- Robles NR, Ocon J, Gomez CF i wsp. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail* 2005; 27: 73-80.
- Robles NR, Colvo C, Sobrio J i wsp. Lercanidipine valuable effect on urine protein losses: the RED LEVEL study. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 29-34.
- Della Vestra M, Pozza G, Mosca A i wsp. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (*Diabete, Ipertensione, Albuminuria, Lercanidipina*). *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17: 259-266.
- Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. *Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2019; 1: 1-86.

Adres do korespondencji:

lek. Robert Małecki
Oddział Nefrologiczny i Stacja Dializ
Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie
ul. Bursztynowa 2
04-749 Warszawa
e-mail: robert.m.malecki@wp.pl