Doporučení KDIGO pro léčbu zvýšeného krevního tlaku u chronického onemocnění ledvin

V. Monhart[1,2]

[1]Interní klinika 1. lékařské fakulty UK a ÚVN Praha, přednosta prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.
[2]Nefrologická ambulance Synlab Czech, s.r.o., Praha

Koncem roku 2012 byla zveřejněná doporučení pro léčbu zvýšeného krevního tlaku (TK) u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease – CKD). Text připravila 14členná pracovní skupina KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) pod vedením Gavina J. Beckera z Austrálie a Davida C. Wheelera z Velké Británie. V pracovní skupině byli zapojeni nejvýznamnější experti na problematiku hypertenze, jako jsou Dick de Zeeuw, Suzanne Oparil, Vlado Perkovic, Mark J Sarnak a Carmine Zoccali. Doporučení mají 78 stran textu včetně 85 tabulek. Literatura zahrnuje 453 citací.

Rozbor vychází z metodologie GRADE (Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation), podle které je možné přiřadit každému doporučení:

- Sílu (přesvědčivost) důkazů: A (vysoká) – přesvědčení, že skutečný efekt daného postupu je blízký odhadovanému účinku; B (střední) – skutečný efekt je pravděpodobně blízký odhadovanému účinku, ale může být i značně odlišný; C (nízká) – skutečný efekt může být od odhadovaného účinku značně odlišný a D (velmi nízká) – odhad efektu daného postupu je velmi nejistý a často bude velmi vzdálený od odhadovaného
- Sílu (přesvědčivost) doporučení: 1 (přesvědčivé), 2 (diskutabilní)

Věrohodnost doporučení je tak možné vyjádřit ve škále od 1A do 2 D. Toto třídění umožňuje prezentovat doporučení následujícími pojmy: a) doporučujeme (daný postup by měl být určen pro většinu nemocných) a b) navrhujeme (v dané situaci lze uvážit použití různých postupů).

Některá tvrzení, která vycházejí z obecně přijatého názoru nebo bez adekvátního důkazu, jsou označovaná jako „not graded".

Doporučení KDIGO pro péči o TK u CKD se týkají nemocných, kteří nejsou léčeni dialyzační léčbou (CKD ND) nebo jsou po transplantaci ledviny (CKD T). Doporučení jsou rozdělena do 8 kapitol: 1) Úvod; 2) Nefarmakologické a farmakologické postupy ke snížení TK u nemocných s CKD ND; 3) Léčba zvýšeného TK u nemocných s CKD ND bez diabetes mellitus; 4) Léčba zvýšeného TK u nemocných s CKD ND a diabetes mellitus; 5) Léčba zvýšeného TK u příjemců transplantované ledviny – CKD T; 6) Léčba zvýšeného TK u dětí s CKD ND; 7) Léčba zvýšeného TK u starších osob s CKD ND; 8) Budoucí směřování a kontroverze.

Kapitola 1 – Úvod

Těsné spojení mezi CKD a zvýšeným TK umožňuje jejich vzájemné ovlivňování. Kontrola TK je nezbytnou součástí péče o pacienty ve všech stadiích CKD bez ohledu na vyvolávající příčinu renálního postižení. Nejobsažnějšími směrnicemi pro klinickou praxi byly v posledním desetiletí 2004 KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease, které se opíraly o důkazy nashromážděné do roku 2003 (http://wvv.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_bp/index.htm).

Snahou výboru KDIGO při tvorbě 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease bylo aktualizovat směrnice pro klinickou praxi doplněním nových poznatků z posledních 10 let.

V názvu dokumentu nebyl použit termín „hypertenze", ale širší pojem „krevní tlak". Důvodem je obtížnost přesné definice hodnoty cílového TK vhodné pro všechny subpopulace CKD. „Ideální" TK se může u jednotlivých pacientů lišit v závislosti na přítomnosti a závažnosti dalších faktorů – albuminurie/proteinurie, kardiovaskulárních (KV) rizikových faktorů a komorbidit. Dalším důvodem je skutečnost, že léky prvotně určené pro léčbu zvýšeného TK mohou mít i další účinky, které nemusejí přímo souviset s poklesem TK. Především se jedná o albuminurii/proteinurii snižující účinek antihypertenziv blokujících aktivitu renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS).

Definice CKD vychází ze standardního KDOQI klasifikačního systému. Zařazeni byli dospělí pacienti s CKD neléčeným dialýzou (CKD ND) a příjemci transplantované ledviny (CKD T). Samostatné pojednání patří diabetikům, nediabetikům, dětem a starším pacientům s CKD. V doporučení nejsou zahrnuti pacienti léčení dialýzou (CKD 5D), protože problematika péče o TK u dialyzovaných jedinců byla v roce 2009 předmětem KDIGO Con-

troversies Conference: Blood Pressure in CKD Stage 5D.

Hodnocení TK se opírá o opakované měření TK u CKD pacientů v ordinaci. Nebylo zahrnuté 24hodinové ambulantní monitorování TK (AMTK), protože existuje pouze jedna velká studie s AMTK (a to jen u dětských pacientů s CKD).

Albuminurie/proteinurie byla kvantifikována na základě nedávné KDIGO Controversies Conference a dat z CKD Prognosis Consortium ve 3 kategoriích: > 300 mg/24 hod („makroalbuminurie"), 30–300 mg/24 hod („mikroalbuminurie") a < 30 mg/24 hod („normoalbuminurie").

Hodnocení efektu kontroly TK u pacientů s CKD se soustředilo na progresi renálního postižení a výskyt KV onemocnění (včetně cévních mozkových příhod). U méně závažných CKD (stadia 1–3) byly sledovány změny hodnot glomerulární filtrace (GF) či zdvojnásobení výchozí hodnoty sérového kreatininu, u závažnějších CKD (stadia 4–5) dosažení nutnosti náhrady funkce ledvin nebo úmrtí z renálních příčin. Problémem u pacientů léčených inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) je, že pokles GF v počínajících stadiích CKD je příznivý (vazodilatace eferentní glomerulární arterioly snižuje intraglomerulární tlak), ale v pokročilých stadiích CKD může být naopak škodlivý (po vysazení inhibitoru ACE dochází ke zvýšení GF). Hodnoty albuminurie predikují nejen progresi CKD, ale také KV morbiditu/mortalitu. KV příhody jsou hlavní příčinou úmrtí pacientů s CKD. Úspěšná kontrola zvýšeného TK snižuje KV morbiditu a mortalitu u CKD ND.

Kapitola 2 – Nefarmakologická a farmakologická léčba TK u nemocných s CKD ND

Celková strategie

2.1 Individualizovat cílový TK a léčbu ve vztahu k věku, přítomnosti KV onemocnění a ostatních komorbidit, riziku progrese CKD, přítomnosti/chybění retinopatie (u CKD s diabetem) a toleranci léčby (Not graded)

Snížení TK je prospěšné ovlivněním KV rizika a progrese CKD, na druhé straně znamená možnost vzniku nežádoucích účinků vyplývajících z poklesu mozkové perfuze a akutního zhoršení renální funkce. U pacientů s CKD bývá obtížnější dosáhnout cílového TK, především u osob starších, s přidruženými onemocněními a diabetes mellitus. Zvýšená tuhost tepenných stěn vede u těchto jedinců k nárůstu pulzního tlaku. Snaha o úpravu zvýšeného systolického TK (STK) vede k nežádoucímu poklesu diastolického TK (DTK) provázenému vyšší morbiditou a mortalitou. Dosud chybějí dostatečné důkazy pro definici nejnižších cílových hodnot TK u jedinců s CKD. Individuální přístup je nezbytný i při výběru vhodných antihypertenziv.

2.2 Dotazovat se na závrativost a pravidelně pátrat po posturální hypotenzi u nemocných s CKD léčených antihypertenzivy (not graded)

U pacientů s CKD vyššího věku, s přítomnou diabetickou autonomní neuropatií nebo se zastoupením vazodilatačních léků v kombinované antihypertenzní léčbě je vhodné, kromě anamnestických dat, sledovat hodnoty TK vleže, vsedě a vestoje.

Nefarmakologická opatření

2.3 Změna životního stylu u nemocných s CKD podporuje snížení TK a zlepšení dlouhodobé KV prognózy

Vliv nefarmakologických opatření na TK a riziko KV a jiných onemocnění byl prokázán četnými observačními studiemi u běžné populace zaměřenými na přívod kuchyňské soli, tělesnou hmotnost a hodnoty body mass indexu (BMI), intenzitu fyzické aktivity a přívod alkoholu. U pacientů a CKD, kteří mají ve srovnání s osobami s normální funkcí ledvin vyšší hodnoty TK, se předpokládá příznivý vliv nefarmakologické léčby.

2.3.1 Dosažení či udržení optimální tělesné hmotnosti (BMI 20–25 kg/m^2) (1D)

Redukce tělesné hmotnosti pomáhá snižovat TK jak v obecné populaci, tak podle výsledků observačních studií i u pacientů s CKD. Úprava hmotnosti má u CKD řadu dalších příznivých účinků – snížení proteinurie/albuminurie, zlepšení lipidového spektra a zvýšení inzulinové senzitivity. Dosažení a udržení optimální tělesné hmotnosti vede ke snížení TK a příznivému ovlivnění dlouhodobé prognózy CKD, především ve stadiích 1–2. Obezřetnost musí být u pokročilejších stadií CKD (včetně CKD 5D), kde rozvoj malnutrice znamená nepříznivou prognózu.

2.3.2 Snížení příjmu NaCl pod 5 g/den (1C)

Omezeni příjmu kuchyňské soli na 4–6 g/den (70–100 mmol sodíku) je levným a důležitým opatřením při snižování TK v obecné populaci. U pacientů s CKD a omezenou filtrační funkcí je retence soli častou příčinou zvýšení TK. Redukce příjmu soli může u CKD přispívat ke snížení TK kompenzací poruchy funkce ledvin vyloučit močí dostatečné množství soli. Navíc u jedinců již léčených inhibitory ACE/AT$_1$ blokátory zvyšuje antihypertenzní a proteinurický efekt této léčby. Pozornost je na místě při podávání nízkosodíkové diety u CKD na podkladě některých tubulárních onemocnění (polyurie se zvýšenou natriurézou), kde omezení soli by mohlo vést k hypovolémii a poruše elektrolytové rovnováhy. V těchto případech je nezbytné monitorovat stav hydratace a minerálů.

2.3.3 Tělesná aktivita alespoň 30 min 5krát týdně (1D)

Prospěšnost zvýšené fyzické aktivity při snížení TK, prokázaná u běžné populace řadou epidemiologických studií, se předpokládá i u pacientů s CKD, a to i při chybění důkazů randomizovaných kontrolovaných studií. U pokročilejších stadií CKD je omezena schopnost fyzické aktivity.

2.3.4 Omezení konzumace alkoholu do 2 nápojů/den u mužů a 1 nápoje/den u žen (2D)

Alkohol může vést k akutnímu i dlouhodobému zvýšení TK. Předpoklad, že omezení jeho konzumace by mohlo snížit TK, potvrdily studie u běžné populace. Přes chybění dat specifických pro pacienty s CKD se předpokládá obdobný účinek. Definice standardního nápoje není jednotná, v různých zemích se pohybuje od 8 do 19,7 g absolutního alkoholu, 10 g alkoholu odpovídá 30 ml destilátu, 1 dcl vína a 300–500 ml piva.

Další intervence

Kouření je významným ovlivnitelným faktorem KV rizika u obecné populace a pacientů s CKD. Dietní suplementaci draslíkem a magnéziem nelze, vzhledem k ne zcela jednoznačnému účinku na TK a možným nežádoucím účinkům, pacientům s CKD doporučit. Také u rybího oleje, přes studiemi prokázaný vliv na snížení TK a prospěšnost u pacientů s IgA nefropatií, v současnosti chybějí důkazy pro jeho doporučení při snížení TK u CKD.

Farmakologická léčba

Dosažení cílových hodnot TK u pacientů s CKD vyžaduje podávání 3 a více antihypertenziv. S výjimkou inhibitorů ACE/AT_1 blokátorů, které jsou nezbytné k ovlivnění výraznější albuminurie nebo proteinurie, nejsou dostatečně důkazy pro upřednostnění jak jednotlivých antihypertenziv ke kontrole TK u CKD, tak pro výběr antihypertenziva 2. a 3. volby. V posledním desetiletí je patrný stoupající trend přizpůsobení antihypertenzní léčby individuálním potřebám pacienta zohledňující přítomnost albuminurie či proteinurie, komorbidit, přidruženou medikaci a vedlejší účinky.

Ostatní informace pro volbu optimálního režimu farmakoterapie zvýšeného TK potřebné pro pokročilejší CKD ND, např. biologický poločas a úprava dávkování, jsou dostupné v doporučení pro léčbu CKD stadia 5D. Porucha fyziologické regulace TK během spánku (non-dipping a reverzní dipping) zvyšuje u pacientů s CKD renální i KV riziko. Dosud není zřejmé, na rozdíl od esenciální hypertenze, zda strategie večerního podávání léků může snížením nočního TK zlepšit prognózu pacientů s CKD.

Všeobecně se předpokládá, že účinnost dostupných antihypertenziv je srovnatelná, i když se liší možností vzniku vedlejších účinků. Srovnávací studie jsou svým zaměřením nejednotné. Pokud studie byly randomizované podle stanoveného cílového TK, nebyly jednotné v režimu a dávkování antihypertenziv. Stejně tak u studií porovnávajících účinnost odlišných kombinací antihypertenziv byla randomizace jen podle léčiva první volby. Stále mají platnost 2004 KDOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease obsahující informace o farmakologii a praktickém použití dostupných antihypertenziv, včetně indikací, dávkování, vedlejších účinků a kontraindikací, strategií ke zlepšení adherence a upozornění na nevhodnost některých kombinací. Nynější doporučení KDIGO shrnují specifické aspekty použití antihypertenziv u pacientů s CKD. Z hlediska dosažení optimálního stupně adherence současná vícekombinační léčba klade důraz na používání léků s dlouhodobým účinkem a také fixních kombinací.

Protože **RAAS má stěžejní úlohu v regulaci TK**, je evidentním cílem léčby snižující TK. Hlavními blokátory RAAS jsou inhibitory ACE, AT_1 blokátory, antagonisté aldosteronu a přímé inhibitory reninu. Rovněž beta-blokátory interferují s RAAS.

Inhibitory ACE/AT_1 blokátory: Inhibitory ACE blokují přeměnu angiotenzinu I na angiotenzin II a degradaci bradykininu. AT_1 blokátory vedou ke kompetitivní inhibici interakce mezi angiotenzinem II a jeho receptory. Obě skupiny antihypertenziv jsou indikované u pacientů s CKD a zvýšenou albuminurií. Jsou bezpečné také v kombinaci s ostatními antihypertenzivy.

Nejdůležitější účinky inhibitorů ACE/AT_1 blokátorů ve vztahu k TK: Generalizovaná arteriální vazodilatace vede ke snížení systémového TK. Vazodilatace glomerulárních arteriol, více eferentní, způsobuje pokles intraglomerulárního tlaku se snížením GF a albuminurie. Pokles GF až o 30 % (rovná se přibližně zvýšení sérové hladiny kreatininu o 30 %) je považován za fyziologický. Při výraznějším snížení GF je třeba vyloučit přítomnost renovaskulárního onemocnění. Snížení produkce adrenalinu v nadledvinách se asi u 50 % léčených inhibitory ACE/AT_1 blokátory během několika měsíců vrátí na úroveň před zahájením léčby. To vysvětluje účinnost aldosteronových antagonistů u jedinců již léčených inhibitory ACE/AT_1 blokátory.

Nežádoucí účinky inhibitorů ACE/AT_1 blokátorů: Akumulace bradykininu je příčinou suchého kašle u 5–20 % léčených inhibitory ACE. Angioneurotický edém se může objevit po inhibitorech ACE, ale i po AT_1 blokátorech – frekvence a mechanizmus nejsou jasné. Ke klinicky významné hyperkalemii a redukci GF může dojít u pacientů léčených inhibitory ACE či AT_1 blokátory, je-li významná renovaskuární stenóza, snížený intravaskulární objem, při současné léčbě nesteroidními antirevmatiky, COX-2 inhibitory nebo kalium-šetřícími diuretiky. U těhotných žen hrozí plodu teratogenní účinek.

Dávkování inhibitorů ACE/AT_1 blokátorů u CKD: Inhibitory ACE se preferenčně vylučují ledvinami. Fosinopril, spirapril a trandolapril se vylučují částečně také játry. AT_1 blokátory mají preferenční jaterní eliminaci – candesartan (40 %) a irbesartan a temisartan více než 95 %. Opatrnost je na místě u bilaterální stenózy renální tepny a u intravaskulární deplece. Hypotenze (při hypovolemii či sepsi) může vést k akutnímu poškození ledvin. Toto riziko hrozí také u diabetiků a při současné léčbě NSA či diuretiky. Vhodně je

snížení dávky nebo přechodné vysazení u interkurentních onemocnění vedoucích k dehydrataci (febrilní stav, zvracení či průjem).

Indikace inhibitorů ACE/AT$_1$ blokátorů: V komentovaných doporučeních KDIGO pro specifické skupiny pacientů s CKD a albuminurií je cílem podávání inhibitorů ACE/AT$_1$ blokátorů snížení renálního a KV rizika. Mohou se používat i u jedinců s CKD, kteří mají srdeční selhání, st. p. IM (stav po infarktu myokardu), zvýšené KV riziko nebo CMP v anamnéze. Není rozdíl v účinku obou skupin antihypertenziv u osob s esenciální hypertenzí. Příznivá data s inhibitory ACE jsou u diabetiků 1. typu a s AT$_1$ blokátory u diabetiků 2. typu. Mezi inhibitory ACE/AT$_1$ blokátory není rozdíl v účinnosti při snížení TK, ale ani ve výskytu závažných komplikací ve vztahu k věku, pohlaví a rase.

Při kombinační léčbě se antihypertenzní i antiproteinurický účinek inhibitorů ACE/AT$_1$ blokátorů zvyšuje při dietě s omezením soli a v kombinaci s diuretiky. Akceptovaná je i kombinace beta-blokátory a blokátory kalciových kanálů. Kombinace s NSA, COX-2 antagonisty a kalium-šetřícími diuretiky je riziková z hlediska hyperkalemie. Současné podání inhibitorů ACE/AT$_1$ blokátorů s antagonisty aldosteronu je kontroverzní.

Antagonisté aldosteronu: Spironolacton v dávce 12,5–50 mg se používá ke snížení albuminurie a také v kombinační léčbě u rezistentní hypertenze (antihypertenzivum 4. volby). Při podání u CKD je zvýšené riziko hyperkalemie a snížení GF. U jedinců bez CKD jsou indikované u srdečního selhání, včetně srdečního selhání po IM. Další antagonista aldosteronu eplerenon nemá estrogen-like efekt (gynekomastie, poruchy menses). Při léčbě antagonisty aldosteronu je nezbytná monitorace GF a sérové hladiny draslíku na začátku léčby a v průběhu interkurentních infektů (s možnou dehydratací). Tyto léky jsou mechanizmem svého účinku v podstatě kalium-šetřícími diuretiky, a proto mohou být kombinované s thiazidy nebo kličkovými diuretiky.

Přímé inhibitory reninu: Používají se v dávce 150–300 mg/den při léčbě hypertenze. V kombinaci s maximální dávkou losartanu u diabetiků 2. typu s nefropatií prokázaly větší účinnost při snížení albuminurie oproti samotnému losartanu. Avšak v současnosti tato kombinace není u diabetiků 2. typu s CKD (ale i u nediabetiků) používaná pro výskyt nežádoucích příhod a chybění předpokládaného efektu kombinované léčby na snížení KV a renálního rizika.

Diuretika: Retence soli a vody patří k hlavním faktorům přispívajícím u pacientů s CKD ke zvýšení TK a morbiditě/mortalitě v důsledku systémového nebo plicního edému. Thiazidy a thiazidům podobná diuretika snižují TK zvýšeným vylučováním vody a soli. Předpokládá se také nepřímý i přímý vazodilatační účinek. Thiazidy u pacientů se zvýšeným TK a CKD představují antihypertenziva 2. nebo 3. volby. Potencují účinek ostatních antihypertenziv, zvláště inhibitorů ACE/AT$_1$ blokátorů, kde navíc snižují riziko hyperkalemie. Hydrochlorothiazid má vedlejší metabolické účinky – hyperglykemie a hyperurikemie. Metabolicky příznivější a u diabetiků v současnosti doporučovaný je indapamid. Při poklesu GF pod 30–50 ml/min/1,73 m^2 se snižuje schopnost thiazidů odstranit retenci tekutin, může být zachovaný antihypertenzní účinek. U pacientů s CKD stadia 3–4 se proto přechází na kličková diuretika.

Beta-blokátory: U pacientů s pokročilejším CKD dochází k akumulaci beta-blokátorů nebo aktivních metabolitů v případě atenololu a bisoprololu. Nepříznivým důsledkem může být arytmie. U propranololu, metoprololu či carvedilolu k akumulaci nedochází. Indikací beta-blokátorů u CKD je srdeční selhání. Beta-blokátory se často kombinují s diuretiky, ale nedoporučuje se kombinace atenololu a bisoprololu s nedihydropyridinovými blokátory kalciových kanálů.

Blokátory kalciových kanálů: Představují značně heterogenní skupinu léků snižujících TK.

Existují 2 druhy kalciových kanálů: T (jsou na aferentní i eferentní glomerulární arteriole) a L (přítomné hlavně na aferentní arteriole). Blokáda receptorů T kanálů vede ke snížení intraglomerulárního tlaku s poklesem hladiny albuminu v moči, naopak blokáda receptorů L kanálů albuminurii zvyšuje.

Dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů, které jsou více selektivní k hladkému svalstvu cév (vazodilatace), mají menší vliv na myokard a v ledvinách, více účinkují na receptorech L kanálů. Proto není žádoucí jejich podávání u pacientů s CKD a zvýšenou albuminurií, zvláště pokud nejsou léčeni inhibitory ACE/AT$_1$ blokátory. Mezi nežádoucí účinky patří retence tekutin, otoky DK, bolesti hlavy, závrativost a zčervenání obličeje. Nicardipin a nimodipin se akumulují u osob s renální insuficiencí.

Nedihydropyridinové blokátory kalciových kanálů zahrnují benzothiazepiny (dilthiazem) a fenylalkylaminy (verapamil). Působí více na receptorech T kanálů, a proto snižují albuminurii. Mimo ledviny mají i přímý vliv na myokard, včetně sinoatriálního a atrioventrikulárního uzlu, zpomalují srdeční frekvenci a kontrakce srdečního svalu. Interferují s metabolizmem a vylučováním kalcineurinových inhibitorů (cyklosporin, tacrolimus a sirolimus).

Centrálně působící alfa-adrenergní agonisté: Působí vazodilataci potlačením sympatické nervové aktivity v mozku. Metyldopa, clonidin a moxonidin jsou vhodné do kombinační léčby u rezistentní hypertenze. V případě metyldopy a clonidinu není zapotřebí úprava dávkování u pacientů s CKD. U moxonidinu, který se intenzivně vylučuje ledvinami, je nutné jedincům se středně těžkým nebo těžkým renálním postižením (při GF < 30 ml/min) snížit dávku.

Alfa-blokátory: Snižují TK mechanizmem periferní vazodilatace. Jsou doplňkovou léčbou u pacientů se zvý-

šeným TK a CKD, kde 5 základních skupin antihypertenziv ke kontrole TK nestačí nebo nejsou dobře tolerované. Doxazosin a terazosin jsou výhodné u mužů s CKD a benigní hyperplazií prostaty. Při snížené renální funkci není zapotřebí redukovat dávkování, protože se vylučují játry. Vhodná je kombinace α-blokátorů s diuretiky v prevenci nebo ovlivnění periferních edémů způsobených vazodilatací.

Přímé vazodilatátory: Hydralazin je výhodný pro parenterální podání u pacientů s CKD. Použití minoxidilu u velmi rezistentní hypertenze omezuje riziko četných nežádoucích účinků – otoky, bolesti hlavy, tachykardie, hirsutizmus či perikardiální výpotek. Proto je vhodná kombinace s kličkovými diuretiky a beta-blokátory.

Kapitola 3 – Léčba zvýšeného TK u nemocných s CKD ND bez diabetes mellitus

Populace CKD ND bez diabetu v této kapitole je rozdělena podle výše albuminurie. Pro chybění dostatečných dat nelze doporučení vztahovat jak ke stadiu CKD, tak také k příčině CKD. Doporučení a návrhy vycházejí z nejvýše akceptovatelného TK (pro nejnižší přijatelný TK chybějí důkazy) a závažnosti albuminurie.

3.1 Doporučení, aby u dospělých nediabetiků s CKD ND, albuminurií < 30 mg/24 hod a STK > 140 mm Hg nebo DTK > 90 mm Hg bylo antihypertenzivní léčbou dosaženo STK ≤ 140 mm Hg a DTK ≤ 90 mm Hg (1B)

Dřívější doporučení uváděla pro všechny pacienty s CKD hodnotu TK < 130/80 mm Hg. Vycházela z observačních studií u běžné populace (přítomnost CKD = zvýšené KV riziko) a výsledku studie MDRD, kde těsnější kontrola TK (střední arteriální tlak < 92 mm Hg = 125/75 mm Hg) vedla ke zpomalení progrese CKD ve srovnání s obvyklou kontrolou TK (střední arteriální tlak 101 mm Hg = 140/90 mm Hg). Současné doporučení cílové hodnoty TK < 140/90 mm Hg, které platí i pro běžnou populaci, vychází z absence dat z randomizovaných kontrolovaných studií a také z údajů o zvýšeném výskytu nežádoucích účinků provázejícím těsnou kontrolu TK u starších osob nebo při současné ICHS.

3.2 Návrh, aby u dospělých nediabetiků s CKD ND, albuminurií 30–300 mg/24 hod a STK > 130 mm Hg nebo DTK > 80 mm Hg bylo antihypertenzivní léčbou dosaženo STK ≤ 130 mm Hg a DTK ≤ 80 mm Hg (2D)

Pacienti s mikroalbuminurií mají vysoké riziko progrese CKD a vzniku KV onemocnění. Randomizované kontrolované studie ukázaly, že kontrola TK je zvláště důležitá pro pacienty s CKD a zvýšenou albuminurií. Studie MDRD při krátkodobém sledování prokázala prospěch z těsnější kontroly TK zvláště u osob s proteinurií > 1 g/24 hod a GF 25–55 ml/min/1,73 m^2, její post-hoc analýza již od proteinurie 0,3 g/24 hod a studie AASK po dlouhodobém sledování u hodnot poměru U-protein/U-kreatinin > 22 mg/mmol. Avšak nejsou k dispozici žádné studie, jež by u jedinců s CKD sledovaly vliv nízkého cílového TK na důležité KV cíle. Protože pacienti s CKD a mikroalbuminurií jsou ve vysokém riziku a současná data nepodporují různé cílové TK u nediabetiků a diabetiků, pracovní skupina navrhla TK ≤ 130/80 mm Hg.

3.3 Návrh, aby u dospělých nediabetiků s CKD ND, albuminurii > 300 mg/24 hod a STK > 130 mm Hg nebo DTK > 80 mm Hg bylo antihypertenzivní léčbou dosaženo STK ≤ 130 mm Hg a DTK ≤ 80 mm Hg (2C)

Pacienti s proteinurií mají velmi vysoké riziko jak progrese CKD, tak vzniku KV příhod.

Data z observačních studií ukázala, že hypertenze je rizikovým faktorem pro vznik KV onemocnění a progresi CKD také u pacientů s proteinurií. Proto podpora tohoto návrhu vychází ze stejných podkladů jako v případě návrhu 3.2.

3.4 Návrh, aby u dospělých nediabetiků s CKD ND a albuminurií 30–300 mg/24 hod indikovaných k léčbě antihypertenzivy byly použity blokátory AT_1 receptorů nebo inhibitory ACE (2D)

Návrh je založen na výsledcích observačních studií a podskupinových či post-hoc analýz studií provedených u běžné populace. Ramipril snížil riziko proteinurie u osob s hodnotami poměru U-protein/U-kreatinin < 22 mg/mmol (AASK) a také u pacientů s diabetem nebo cévním onemocněním bránil progresi proteinurie či vzniku mikroalbuminurie (post-hoc analýza HOPE). V podskupinové analýze studie TRANSCEND telmisartan u pacientů s mikroalbuminurií (U-albumin/U-kreatinin > 3,4 mg/mmol) snížil riziko primárního cíle (zdvojnásobení sérového kreatininu, dialýza nebo úmrtí). Perindopril ve srovnání s placebem ve studii PROGRESS snížil riziko recidivy cévních mozkových příhod u pacientů s CKD. Stejný inhibitor ACE ve studii EUROPA redukoval riziko primárního kombinovaného cíle (KV mortalita, nefatální IM a resuscitace pro srdeční zástavu) u pacientů jak s GF < 75 ml/min/1,73 m^2, tak i GF > 75ml/min/1,73 m^2. Trandolapril oproti placebu snížil mortalitu u jedinců s GF < 1 ml/s/1,73 m^2 (nebyl prokázán efekt při GFR > 1 ml/s/1,73 m^2. Fosinopril sice snížil oproti placebu albuminurii o 26 %, ale vykázal pouze trend ke snížení rizika KV příhod (studie PREVEND IT).

3.5 Doporučení, aby u dospělých nediabetiků s CKD ND a albuminurií > 300 mg/24 hod indikovaných k léčbě antihypertenzivy byly použity blokátory AT_1 receptorů nebo inhibitory ACE (1B)

V randomizovaných kontrolovaných studiích zahrnujících pacienty

s CKD a proteinurií (albuminurií > 300 mg/24 hod) inhibitory ACE/AT_1 blokátory snížily riziko zdvojnásobení sérového kreatininu, vzniku selhání ledvin nebo úmrtí. Několik studií porovnávajících inhibitory ACE/AT_1 blokátory s jinými antihypertenzivy či placebem prokázalo snížení rizika proteinurie, zdvojnásobení sérového kreatininu či vzniku selháni ledvin. Byly provedené u pacientů nejen s CKD různé etiologie (primární glomerulonefritidy, hypertenzní nefroskleróza), ale i s pokročilými stadii CKD (GF 20–70 ml/min/1,73 m^2). Metaanalýza dat z 11 studií u 1 860 převážně nediabetických pacientů porovnávala léčebný režim s inhibitory ACE oproti jiným antihypertenzivům. Inhibitory ACE snížily riziko selhání ledvin o 31 % a kombinovaný cíl (zdvojnásobení sérového kreatininu a selhání ledvin) o 30 %. Ve studii ACCOMPLISH bylo zjištěno větší riziko zdvojnásobení sérového kreatininu při kombinaci inhibitoru ACE s diuretikem oproti podání inhibitoru ACE s amlodipinem. Data podporující užiti inhibitorů ACE/AT_1 blokátorů více svědčí pro jejich význam v prevenci progrese CKD a méně v ochraně před KV onemocněním.

Kapitola 4 – Léčba zvýšeného TK u nemocných s CKD ND a diabetes mellitus

Termín „**diabetes s CKD**“ místo dřívějšího „diabetická nefropatie“ nebo „diabetické onemocnění ledvin“ lépe vystihuje skutečnost, že: a) mnoho pacientů se současnou přítomností diabetu a CKD nepodstupuje renální biopsii, a tak může mít jinou příčinu renálního postižení než diabetickou (např. nefroangiosklerózu, ateroembolickou CKD, aterosklerotické renovaskulární onemocnění nebo glomerulonefritidu); b) klasické histologické projevy diabetické nefropatie mohou mít někteří pacienti bez zvýšené albuminurie; c) u některých diabetiků progredující pokles GF není provázen přechodem mikroalbuminurie do proteinurie.

Mikroalbuminurie je nejčasnější prokazatelnou manifestaci CKD u pacientů s diabetem. Její prevalence po 10 letech trvání diabetu dosahuje 25 % a roční rychlost progrese k manifestní nefropatii je přibližně 3 %. Riziko vzniku a progrese mikroalbuminurie úzce souvisí s výši TK, stejně jako progrese retinopatie. Z velkých populačních studií je zřejmé, že výchozí TK je určující pro následné riziko renálního selhání. Diabetes zvyšuje 2–3násobně riziko KV onemocnění bez ohledu na výši TK a s přítomností CKD toto riziko dále narůstá.

4.1 Doporučení, aby u dospělých diabetiků s CKD ND, albuminurií < 30 mg/24 hod a STK > 140 mm Hg nebo DTK > 90 mm Hg bylo antihypertenzivní léčbou dosaženo STK ≤ 140 mm Hg a DTK ≤ 90 mm Hg (1B)

Doporučení se týká diabetických pacientů s CKD definovaným GF < 60 ml/min/1,73 m^2 a normoalbuminurií v období před použitím inhibitorů ACE/AT_1 blokátorů. Řada studií ukázala, že nejde o výjimečné situace u obou typů diabetu. Ve studii NHANES mělo 36 % dospělých diabetiků 2. typu GF < 60 ml/min/1,73 m^2 a normoalbuminurii. Dlouhodobé sledování diabetiků 1. typu ve studii DCCT/EDIC prokázalo, že u 24 % osob s poklesem GF < 60 ml/min/1,73 m^2 byla při všech předchozích vyšetřeních albuminurie < 30 mg/24 hod.

Nebyla nalezená žádná randomizovaná kontrolovaná studie s CKD a normoalbuminurickým diabetem, kde by pacienti byli randomizováni k různým cílovým TK. V UKPDS 38 s menším zastoupením diabetiků s nefropatií vedla intenzivnější kontrola TK (< 150/85 mm Hg) ke snížení rizika úmrtí, cévní mozkové příhody a retinopatie. Ve studii HOT, kde bylo jen 8 % diabetiků, bylo riziko velkých KV příhod při DTK ≤ 80 mm Hg poloviční oproti skupině s DTK ≤ 90 mm Hg, ale nebyly k dispozici údaje o albuminurii. Ve studii ABCD u 30 % diabetiků s CKD a výchozím TK < 140/90 mm Hg byla intenzivnější léčba (pokles výchozího DTK o 10 mm Hg) spojena se snížením rizika progrese normoalbuminurie do mikroalbuminurie, mikroalbuminurie do proteinurie, retinopatie a CMP. Ve studii ACCORD u diabetiků s vysokým KV rizikem bylo dosažení nízkého cílového STK (< 120 mm Hg) spojeno s významným snížením rizika CMP, ale také s výrazným zvýšením závažných nežádoucích účinků (hyperkalemie a elevace sérového kreatininu). Oproti méně intenzivnímu cílovému STK (< 140 mm Hg) nebyl rozdíl ve výskytu selhání ledvin či nutnosti zahájit dialyzační léčbu.

V post-hoc analýzách randomizovaných kontrolovaných studií bylo při dosažení nižších cílových hodnot TK zvýšené riziko KV příhod (IDNT) a mortality (INVEST). Při sekundární analýze studie ADVANCE, ve které diabetici 2. typu s vysokým KV rizikem dostávali k dosavadní léčbě perindopril + indapamid, byl při dosažení nižšího TK pozorován méně častý vznik nebo nárůst mikroalbuminurie. Pokles absolutního rizika KV a renálních cílů při této léčbě byl výraznější (nezávisle na TK) u osob s CKD stadia 3–5 oproti CKD ve stadiu 1–2.

Poměr rizika/prospěchu přísnějšího cílového TK ≤ 130/≤ 80 mm Hg je pro některé skupiny diabetiků nepříznivý. Hlavně se jedná o jedince s normoalbuminurií, kteří mají často další komorbidity; starší osoby s rizikem pádů, pacienty s výraznou systolickou hypertenzí a také diabetiky se závažnou autonomní neuropatií. Skromný KV prospěch diabetiků z nižšího cílového TK může být částečně překonán zvýšeným rizikem závažných nežádoucích účinků. Dosažení TK ≤ 140/≤ 90 mm Hg bude vyžadovat méně agresivní léčbu. Uvedená hodnota TK je ve shodě s četnými mezinárodními národními doporučeními pro běžnou populaci.

4.2 Návrh, aby u dospělých diabetiků s CKD ND, albuminurií > 30 mg/24 hod a STK > 130 mm Hg

a DTK > 80 mm Hg byl antihypertenzivní léčbou udržován STK ≤ 130 mm Hg nebo DTK ≤ 80 mm Hg (2D)

K podpoře tohoto návrhu existuje pouze jedna randomizovaná kontrolovaná studie STENO-2, ve které 160 diabetiků 2. typu s vysokou albuminurií bylo randomizováno k 2 hodnotám cílového TK: 1) intenzivní multifaktoriální intervence, zahrnující kromě inhibitorů ACE/AT_1 blokátorů také hypolipidemika, aspirin a cvičení, snížila počáteční TK 140/85 na 130/80 mm Hg, 2) konvenční léčba, kde výchozí TK < 160/95 poklesl na < 135/85 mm Hg. Intenzivní intervence snížila KV riziko a také riziko nefropatie, retinopatie a autonomní neuropatie.

Výsledky observačních studií upozorňující na silnou závislost mezi zvýšeným TK a nárůstem rizika poklesu funkce ledvin, stejně jako na vyšší KV a renální riziko diabetiků s mikroalbuminurií (oproti jedincům s normoalbuminurií) nemají dostatečnou sílu pro podporu uvedeného návrhu.

4.3 Návrh, aby u dospělých diabetiků s CKD ND a albuminurií 30–300 mg/24 hod byly použité blokátory AT_1 receptorů nebo inhibitory ACE (2D)

Mikroalbuminurii, která je u diabetiků mnohem častější než proteinurie či normoalbuminurie, provází riziko vzniku renálních a KV příhod. Několik studií deklaruje prospěch inhibitorů ACE/AT_1 blokátorů oproti placebu u diabetiků s mikroalbuminurií, ale většina z nich sledovala pouze vliv léčby na přechod z mikroalbuminurie do proteinurie a žádná jednoznačně neprokázala efektivnost při snížení vzniku selhání ledvin a KV onemocnění.

4.4 Doporučení, aby u dospělých diabetiků s CKD ND a albuminurií > 300 mg/24 hod byly použity blokátory AT_1 receptorů nebo inhibitory ACE (1B)

Pacienti s mikroalbuminurií/proteinurií a diabetes mellitus mají nejvyšší výskyt KV onemocnění a selhání ledvin ve všech skupinách CKD. Ve studiích RENAAL a IDNT bylo roční riziko výskytu sledovaných renálních a KV ukazatelů téměř 10 %. Řada randomizovaných kontrolovaných studií u diabetiků 1. typu i 2. typu s CKD přinesla kvalitní důkazy, že inhibitory ACE/AT_1 blokátory ve srovnání s placebem či blokátory kalciových kanálů snižují renální riziko, avšak vliv na KV riziko nebyl jednoznačný. Aplikovatelnost těchto nálezů na celou CKD i diabetickou populaci je omezená, protože tyto studie vyloučily osoby se závažným KV postižením. Na druhé straně jsou kvalitní důkazy u vysoce rizikových pacientů v běžné populaci, kde léčba inhibitory ACE/AT_1 blokátory příznivě ovlivnila výskyt KV onemocnění, a to včetně diabetiků. Avšak tyto studie nebyly zaměřené na jedince s významnou albuminurií.

Inhibitory ACE nebo AT_1 blokátory?

Data s inhibitory ACE jsou časově starší a převážně získaná u diabetiků 1. typu, naopak s AT_1 blokátory je více zkušeností u diabetu 2. typu. Při sledování KV protekce diabetiků je zase více zkušeností s inhibitory ACE. Z dnešního pohledu jsou si obě skupiny v účinnosti podobné. Ani u pacientů s vysokým KV rizikem ve studii ONTARGET nebyl zřejmý rozdíl mezi oběma antihypertenzivy u podskupin s diabetem nebo CKD.

Kapitola 5 – Léčba zvýšeného TK u příjemců transplantované ledviny – CKD T

5.1 Návrh, aby u dospělých příjemců transplantované ledviny s STK > 130 mm Hg nebo DTK > 80 mm Hg bylo léčbou dosaženo STK ≤ 130 mm Hg a DTK ≤ 80 mm Hg (2D)

Zvýšený TK u dospělých pacientů po transplantaci ledviny zhoršuje přežití štěpu a zvyšuje KV i celkovou mortalitu. Dosud nejsou k dispozici žádné randomizované kontrolované studie, které by pro tyto jedince definovaly cílové hodnoty TK. Dokument European best practice guidelines for renal transplantation z roku 2002 doporučoval u proteinurických pacientů po transplantaci ledviny cílový TK ≤ 125/75 mm Hg. Jakékoli důkazy pro diferenciaci TK založené na velikosti albuminurie u těchto jedinců chybějí. Proto se současné navrhované hodnoty TK ≤ 130/80 mm Hg opírají o „KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients“ z roku 2009.

5.2 Výběr léku ke snížení TK u dospělých příjemců transplantované ledviny má zohlednit dobu od provedení transplantace, užíváni kalcineurinových inhibitorů, přítomnost (nepřítomnost) trvalé albuminurie a ostatních komorbidit (not graded)

Léky ke snížení TK užívá 70–90 % dospělých příjemců transplantované ledviny. Výběr antihypertenziv ovlivňuje celá řada faktorů: možné riziko nežádoucích účinků známých jak u běžné populace, tak také u transplantovaných jedinců (vyšší tendence k hyperkalemii a anémii u inhibitorů ACE/AT_1 blokátorů), velikost albuminurie, stupeň hemodynamické stability ve vztahu k perfuzi štěpu (časné období po transplantaci), přidružená onemocnění, interakce s imunosupresivní medikací, dlouhodobý vliv na funkci štěpu, KV a celkovou mortalitu. Většina transplantačních center preferuje v počáteční léčbě zvýšeného TK dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů, které dilatují přívodnou arteriolu glomerulu a zmírňují vazokonstrikční efekt kalcineurinových inhibitorů. Naproti tomu nedihydropyridinové blokátory kalciových kanálů, jež mohou zasahovat do metabolizmu cyklosporinu, tacrolimu, sirolimu a everolimu, vyžadují pečlivě monitorování a případnou úpravu dávkování. Inhibitory ACE/AT_1 blokátory se pro možnost akutního hemodynamického účinku podávají až za 3–4 měsíce od transplantace ledviny. V dalším období

jsou výhodné pro schopnost snižovat albuminurii/proteinurii.

Kapitola 6 – Léčba zvýšeného TK u dětí s CKD ND

Děti (věk ≤ 18 roků) s CKD ND se liší od dospělých etiologií CKD, definicí hypertenze a s CKD spojenými komorbiditami. Z observačních studií je zřejmě, že více než polovina dětí s CKD má vyšší TK a také progrese do selhání ledvin je rychlejší u hypertenzních dětí s CKD ve srovnání s normotenzními. U mladých dospělých jedinců se selháním ledvin, jejichž CKD začalo v dětském věku, je extrémně vysoké riziko KV úmrtí. Podle dokumentu National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Wood Pressure in Children and Adolescents "The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents" z roku 2004 se preferuje auskultační metoda měření TK a referenční tabulky percentilů TK pro věk, pohlaví a výšku. Zvýšení TK musí být potvrzeno opakovaným měřením. Hodnoty TK převyšující 90. percentil pro věk, pohlaví a výšku získané použitím oscilometrického přístroje by měly být ověřené auskultační metodou. U dětí je výhodné použití 24hodinové ambulantní monitorace TK (AMTK), které může prokázat v tomto věku častou maskovanou hypertenzi.

6.1 Doporučení zahájit u dětí s CKD ND léčbu zvýšeného TK, když trvale přesahuje 90. percentil pro věk, pohlaví a výšku (1C)

Přetrvávání zvýšeného TK u dětí je spojeno s pozdějšími závažnými důsledky v podobě orgánového poškození, např. hypertrofie levé srdeční komory a zvýšené šíře intima media karotických tepen. U dětí bez CKD se za hypertenzi považuje průměr systolického nebo diastolického TK ≥ 95. percentil pro věk, pohlaví a výšku získaný při 3 a více měřeních TK. Cílem antihypertenzní léčby je snížení TK pod 95. percentil. U dětí s CKD se doporučuje snížení pod 90. percentil na základě řady doporučení: „National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease" z roku 2004, „The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents" z roku 2004 a „Cardiovascular risk reduction in high risk pediatric patients" z roku 2006. European Study Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood prokázala, že děti se systolickým TK > 120 mm Hg mají významně rychlejší pokles GFR.

6.2 Návrh u dětí s CKD ND (zvláště s proteinurií) snižovat systolický i diastolický TK k cílovým hodnotám ≤ 50. percentil pro věk, pohlaví a výšku, pokud nebudou projevy hypotenze (2D)

Návrh nízkých cílových hodnot TK vychází z: a) výsledků prospektivní randomizované studie ESCAPE, která s využitím AMTK porovnávala u 468 dětí léčených ramiprilem a dalším antihypertenzivy vliv intenzivního snižováni TK s dosažením středního arteriálního tlaku pod 50. percentil pro věk, pohlaví a výšku s konvenčním cílovým TK (střední arteriální tlak 50.–90. percentil pro věk, pohlaví a výšku) na progresi CKD. Intenzivní snížení TK vedlo k oddálení progrese směrem k selhání ledvin; b) dokumentu „Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension"; c) observační studie, ve které auskultačně měřený TK udržovaný pod 50. percentil snižoval, ve srovnání s TK mezi 50.–90. percentilem, progresi úbytku funkce ledvin. Nezbytností je opatrnost při agresivně dosahovaném nízkém cílovém TK. Interkurentní nemoci, gastroenteritida a dehydratace mohou vést k hypotenzi a poklesu renální funkce, proto je v těchto situacích nutné u dětí léčbu inhibitory ACE/AT_1 blokátory přerušit.

6.3 Návrh použít u dětí s CKD ND ke snížení TK inhibitory ACE/AT_1 blokátory bez ohledu na výši proteinurie (2D)

Blokáda RAAS, kromě ovlivnění TK i proteinurie, také zpomaluje progresi CKD (nejen hemodynamickým, ale také antiproteinurickým, antifibrotickým a protizánětlivým působením). Opatrnost je na místě u dívek s ohledem na možnost gravidity (riziko poškození plodu ve 2. a 3. trimestru), u obou pohlaví pro hemodynamický účinek v prvních 3 měsících po zahájení léčby (zvýšení sérového kreatininu či pokles GF o přibližně 30 %) a riziko hyperkalemie. U dětí s CKD jsou jen malé zkušenosti s blokádou RAAS. Rozdíl mezi inhibitory ACE a AT_1 blokátory se týká výskytu kašle, angioneurotického edému a snad menší tendence k hyperkalemii. Antiproteinurické působení je stejné. Do kombinační léčby jsou antihypertenzivy 2. volby diuretika nebo blokátory kalciových kanálů. Limitací návrhu je chybění randomizovaných kontrolovaných studií u dětí. Vše je založeno na výsledcích jedné studie (ESCAPE).

Kapitola 7 – Léčba zvýšeného TK u starších osob s CKD ND

Termín „starší" pacient znamená věk ≥ 65 roků a „velmi starší" až při věku > 80 roků. Starší osoby s CKD ND mají komorbidity související s věkem – cévní onemocnění, osteoporózu a celkovou slabost. Od 30–40 let věku začíná klesat GF, častá bývá tubulární a endokrinní dysfunkce. Podle výsledků studie NHANES 1999–2004 mělo v USA téměř 38 % osob ve věku > 70 roků GF < 60 ml/min/1,73 m^2. V Evropě je 31–36 % pacientů léčených náhradou funkce ledvin starších 65 roků.

7.1 Léčebný režim zaměřený na zvýšený TK u starších pacientů s CKD ND je nezbytné přizpůsobit věku, komorbiditám a další farmakoterapii. Zvyšováni intenzity léčby musí být postupné. Velkou pozornost je nutné věnovat

nepříznivým stavům souvisejícím s léčbou TK, včetně elektrolytových poruch, akutního zhoršení funkce ledvin, ortostatické hypotenze a vedlejších účinků léků (not graded)

Existuje „J" křivka mezi hodnotou TK a prevalencí CKD. Ve studii NHANES III (1988–1994) u osob ≥ 60 roků měli jedinci s STK 120–159 mm Hg nebo DTK 80–99 mm Hg nejnižší prevalenci CKD. Vyšší prevalence CKD byla spojena jak s STK < 120 mm Hg nebo DTK < 80 mm Hg, tak také s STK ≥160 mm Hg nebo DTK ≥ 100 mm Hg. Podle Kidney Early Evaluation Program (KEEP) a National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004 se s narůstajícím věkem zvyšuje nejen prevalence, ale i závažnost CKD. Měření TK ve stáří je obtížnější, častější je výskyt fibrilace síní, ortostatické hypotenze a izolované systolické hypertenze. Příčiny CKD ve stáří se liší od mladších jedinců, protože převládá cévní postižení – nefroskleróza a stenóza renálních tepen. Komorbidity ve stáří jsou velmi časté: ICHS, ICHDK, srdeční selhání, cerebrovaskulární onemocnění, osteoporóza a pády s frakturami. Farmakokinetika a farmakodynamika antihypertenziv se mění s věkem kvůli snížené GF, ale také pro změny jaterní funkce a volumové distribuce.

Cílový TK ve stáří: U nekomplikované hypertenze pro věkové rozmezí 65–79 roků se podle „ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly" doporučuje TK < 140/90 mm Hg. Stejně tak britská doporučení NICE z roku 2011 „Hypertension. The Clinical Management of Primary hypertension in Adults. Clinical Guideline 127" navrhují u dospělých osob s esenciální hypertenzí TK < 140/90 mm Hg až do 80. roku věku, při věku > 80 roků u pacientů při pokračující antihypertenzní léčbě.

V současnosti není možné doporučit specifické cílové hodnoty TK pro pacienty s CKD ve stáří. Nabízí se převzetí cílových hodnot TK identických s mladší CKD populací (≤ 140/90 mm Hg u CKD bez albuminurie a ≤ 130/30 mm Hg u albuminurických CKD) s tím, že jich bude dosahováno pozvolna a s vědomím možných nežádoucích účinků. Je nezbytné pátrat po výskytu závrativosti při změně tělesné polohy a měřit TK nejen vsedě, ale také po postavení. Ještě mnohem obtížnější je přijmout doporučení pro osoby s CKD a věkem > 80 roků. U starších osob s hypertenzí a CKD se již netrvá na dodržování nefarmakologických opatření zaměřených na restrikci přívodu soli, fyzickou aktivitu a kontrolu tělesné hmotnosti. Observační studie u osob starších 65 roků neprokázala vliv omezení konzumace alkoholu na redukci poklesu GF. Ve stáří také klesá adherence k užívání velkého množství léků. Rovněž není možné upřednostnit některá antihypertenziva ke snížení TK u pacientů s CKD ve stáří. Při výběru léků se bere ohled na závažnost CKD, přítomnost albuminurie a komorbidit.

Kapitola 8 – Budoucí směřování a kontroverze

8.1 Hodnocení TK

Ve všech randomizovaných kontrolovaných studiích posuzovaných v prezentovaných doporučeních, s výjimkou studie ESCAPE u dětí, byl TK získán standardním měřením v ordinaci po předchozí klidové relaxaci. Technika měření TK pacientů s CKD je stejná jako u osob bez renálního postižení. Důležité ale je, kromě hodnoty TK vsedě, častěji měřit TK vleže a vstoje. Důvodem je častý výskyt ortostatické hypotenze spojené s volumovou deplecí, autonomní neuropatií, vyšším věkem a účinkem léčby.

AMTK poskytuje u jedinců s CKD důležité informace o hodnotách TK v době bdění i ve spánku. Systolická hypertenze a porucha fyziologického poklesu TK ve spánku („non-dipping") jsou u osob s CKD spojené se zvýšeným rizikem mortality a progrese CKD. AMTK pomáhá odhalit hypertenzi bílého pláště (zvýšený TK v ordinaci) a ,,maskovanou hypertenzi" (normální hodnota TK v ordinaci). U pacientů s CKD je „hypertenze bílého pláště" stejně jako ‚non-dipping" nebo „reverzní dipping" (noční hypertenze) silným prediktorem KV a renální prognózy.

Domácí měření TK pacientem, prováděné pomocí automatických tonometrů, více koreluje s výsledky získanými AMTK než s hodnotami TK naměřenými v ordinaci.

Měření pulzového TK a rychlost pulzové vlny umožňuje nepřímý pohled na strukturu a funkci tepen. Ztluštění cévní stěny provázející CKD (stejně jako vyšší věk a dlouhotrvající hypertenze) vede k vyššímu STK a nižšímu DTK. Zvýšená rychlost pulzové vlny je již ve včasných stadiích CKD, u hemodialyzovaných pacientů má těsnou korelaci s mortalitou.

8.2 Existuje důkazy podložená přípustná dolní hranice pro snížení TK?

Většina podkladů pro stanovení nejníže přípustného TK pochází z retrospektivních analýz observačních studií, z nichž převažující většina se týkala populace bez CKD. Proto tato doporučení u nedialyzovaných pacientů neuvádějí žádné cílové dolní hodnoty TK. Více informací by mohla přinést americká prospektivní randomizovaná studie SPRINT.

8.3 Má být snížení albuminurie cílem pro léčbu antihypertenzivy?

I když léčba inhibitory RAAS je efektivní nejen pro snížení TK, ale také pro zpomalení progrese CKD, u některých diabetiků 2. typu s CKD nebývá antihypertenzní a proteinurii či albuminurii snižující účinek souběžný. Zdá se, že albuminurie je nezávislým faktorem renoprotekce. Neexistují žádné kontrolované randomizované studie, které by u pacientů s CKD hodnotily KV a renální riziko na základě rozdílných cílových hodnot albuminurie nezávisle na TK.

8.4 Má být u pacientů s CKD použita maximální inhibice RAAS?

Prospěšnost agresivnější blokády RAAS supramaximálními dávkami inhibitorů

ACE nebo AT_1 blokátorů zatím nebyla jednoznačně prokázaná, stejně jako použití kombinace inhibitorů ACE + AT_1 blokátorů (studie ONTARGET) nebo kombinace inhibitorů ACE nebo AT_1 blokátorů s přímým inhibitorem reninu aliskirenem (studie ALTITUDE). Před možnou kombinovanou léčbou se vždy má posoudit míra bezpečnosti pro pacienta.

8.5 Má se u pacientů s CKD stadia 5 přerušit léčba inhibitory ACE/AT_1 blokátory, která narušuje reziduální funkci ledvin?

Podle současných názorů podpořených studiemi pacientů s pokročilým stadiem CKD není zapotřebí přerušovat léčbu inhibitory ACE/AT_1 blokátory k podpoře uchování reziduální renální funkce. Důvodem pro toto opatření u některých pacientů může být hyperkalemie nebo hypotenze.

8.6 Etnicita, rasa a genotyp

Jak vyplývá z epidemiologických dat, mají tyto faktory nepochybně vliv na výskyt hypertenze a CKD. Incidence selhání ledvin vyžadujícího dialyzační léčbu je vyšší u Afroameričanů, Asiatů a domorodých Australanů ve srovnání s bělošskou populací Evropy, Severní Ameriky a regionu Asie – Pacifik. Stejně tak hypertenze u Afroameričanů vzniká v mladším věku a je závaznější ve srovnání s ostatními obyvateli USA. Genetická variabilita u afroamerické populace je zodpovědná za rozdíly ve výskytu některých glomerulárních onemocnění (např. fokální segmentální glomerulosklerózy), rychlejší progresi CKD, odlišnosti v odpovědi na některá antihypertenziva (inhibitory ACE, diuretika) a výši KV rizika ve vztahu k TK.

8.7 Překážky realizace

Uplatnění nových doporučení záleží na důvěryhodnosti, se kterou budou přijata lékařskou veřejností. Ne všichni budou pokládat za nutné u všech svých pacientů dosahovat doporučovaných/navrhovaných cílových hodnot TK. Data získaná ze studií nemusejí vždy odrážet reálnou klinickou praxi, protože „studijní populace" je selektovaná a více motivovaná.

Problémem běžné péče o pacienty se zvýšeným TK zůstává nedostatečná adherence k léčbě, častá variabilita hodnot TK a nedostačující kontrola TK jak z hlediska kvality, tak i frekvence.

Komentář (V. Monhart)

Doporučení KDIGO pro léčbu zvýšeného TK u CKD mají velkou cílovou skupinu pacientů. Z celkového počtu 6,8 miliardy obyvatel naší planety v roce 2010 měla 1 miliarda hypertenzi a 410 miliónů onemocnění ledvin. I při vyloučení dialýzou léčených jedinců zůstává více než 200 miliónů pacientů s hypertenzí a CKD. Z textu komentovaných doporučení (8 kapitol, 45 stran) opírajících se o zhodnocení nespočetného množství klinických studií (68 doplňkových tabulek analyzujících randomizované kontrolované studie u běžné a CKD populace) je zřejmé nesmírné úsilí, které musela pracovní skupina KDIGO při jejich přípravě vyvinout. Již samotná metodologie tvorby doporučení představuje 10 stran textu včetně 13 tabulek. Např. zdůvodňování doporučení 4.1 (o léčbě zvýšeného TK u dospělých diabetiků s CKD ND s normoalbuminurií) si vyžádalo rozbor na 3 stranách textu.

Žádný z 21 doporučovaných či navrhovaných postupů uvedených v kapitolách 2–7 nemá hodnocení 1A. Pouze 4 postupy (3.1, 3.5, 4.1 a 4.4) získaly ocenění 1B. Hodnocení 1C a 1D bylo přiřazeno dalším 4 postupům. Nejčastější hodnocení, a to v 8 případech, bylo 2D, a naopak nejméně časté bylo 2C (pouze u 1 návrhu). Označení „not graded" je uvedeno u 4 postupů. Nejistota závěrů vyúsťující v malou přesvědčivost předkládaných postupů má různé důvody, kdy nejčastějším se jeví nedostatek dostatečně početných randomizovaných kontrolovaných studií. Pouze ojediněle bylo nutné k vyjádření stanoviska použít hlasování členů komise.

Škoda, že nebylo zařazeno stručné pojednání o cílovém TK u pacientů léčených dialýzou (CKD 5D). V dokumentu je pouze odkaz na KDIGO Controversies Conference: Blood Pressure in CKD Stage SD v roce 2009 [2].

Terminologie týkající se albuminurie a proteinurie v 1. kapitole uvádí 3 kategorie zvýšeného vylučováni albuminu do moči. I když jsou jen v závorce uvedená, přesto je nutně zdůraznit, že označení „mikroalbuminurie" a „makroalbuminurie" jsou nesprávná, protože ve všech kvantitativně se lišících kategoriích má albumin vždy stejnou molekulovou hmotnost.

Stejně nelze souhlasit s údaji v textovém doplnění k tabulce 1 [1] (vztah mezi kategoriemi pro albuminurii a proteinurii), kde je uvedeno, že normální hodnotou albuminurie je poměr U-albumin/U-kreatinin < 1 mg/mmol (10 mg/g).

V pojednání o farmakoterapii v kapitole 2 jsou mezi inhibitory ACE s duální eliminací uvedené jen fosinopril a trandolapril (u obou 50% jaterní eliminace), ale u trandolaprilu existují data o pouze 30% exkreci močí. Navíc zde chybí spirapril s 50% jaterní eliminací. Mezi centrálně působícími alfa-adrenergními agonisty chybí jakákoli zmínka o rilmenidinu. U moxonidinu je uvedené chybné dávkováni 200–400 mg/den! Správně má být 0,2–0,4 mg/den.

Text kapitoly 3 a 4 přesahuje do léčby zvýšeného TK u starších osob s CKD ND.

V kapitolách 3 a 4 došlo mezi nediabetiky a diabetiky ke směšování důkazní podpory studií.

Také není logické, proč v kapitole 3 k podpoře návrhů 3.2 a 3.3 týkajících se dospělých pacientů, byla zařazena pediatrická studie ESCAPE.

Uvedené připomínky nesnižují velký význam komentovaných Doporučení KDIGO pro léčbu zvýšeného TK u CKD. Zatím nelze usuzovat, jaká bude realizace doporučení a návrhů v nefrologické praxi. Případně jak je ovlivní tolik očekávaná americká a ev-

ropská doporučení cílená na celou populaci pacientů s esenciální a sekundární hypertenzí. Nová americká doporučení pro léčbu hypertenze chybějí již 10 let [3]. Jednoroční zpoždění je i u evropských doporučení. Poslední byla vydána v roce 2007 [4]. Přehodnocení v roce 2009 zpochybnilo do té doby doporučované cílové hodnoty TK < 130/80 mm Hg u diabetiků, pacientů s KV a renálním onemocněním a doporučilo u všech pacientů s hypertenzí snižovat krevní tlak na 130–139/80–85 mm Hg a potenciálně k dolním hranicím tohoto rozmezí [5]. V roce 2012 vydaná nová doporučení České společnosti pro hypertenzi navrhla pro vysokorizikové hypertoniky cílový TK kolem 130/80 mm Hg a u starších hypertoniků bez komorbidit toleranci k hodnotám STK 150 mm Hg [6].

Literatura

1. 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; 2 (Suppl.): 337–414.

2. Levin NW, Katanko P, Eckardt KU et al. Blond pressure in chronic kidney disease stage SD – report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. Kidney Int 2010; 77: 273–284.

3. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1206–1252.

4. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. Guidelines Committes. J Hypertens 2007; 25; 1105–1187.

5. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27: 2121–2158.

6. Filipovský L, Widimský J Jr, Ceral J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitř Lék 2012; 58: 785–801.

Otištěno s laskavým svolením vydavatelství TIGIS, redakční rady časopisu Aktuality v nefrologii a redakční rady časopisu Diabetologie, metabolizmus, endokrinologie a výživa, šéfredaktora časopisu Aktuality v nefrologii a šéfredaktora časopisu Diabetologie, metabolizmus, endokrinologie a výživa. Publikováno v DMEV 2013; 16: 113–122. Původně článek převzat z časopisu Aktuality v nefrologii 2013; 19: 7–16.

prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.
www.uvn.cz
e-mail: monhart@uvn.cz
e-mail: monhart@synlab.cz

Pozvánka na seminář

ACADEMY OF HEALTH CARE MANAGEMENT

Mediální partner semináře je časopis
VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ

EFEKTIVNÍ FINANCOVÁNÍ A MANAGEMENT LÉČBY CHRONICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

Organizace zdravotní péče a současný vliv úhradové vyhlášky

MÍSTO KONÁNÍ: Budova CMC Čelákovice
náměstí 5. května 2
250 88 Čelákovice

DATUM KONÁNÍ: 9. - 10. ledna 2014

PROGRAM

Čtvrtek, 9. ledna 2014

16:00 - 16:35 Financování a management chronických onemocnění z pohledu řízení zdravotnictví. Trendy ve světě a poučení pro českou medicínu
MUDr. Oldřich Šubrt, CSc., MBA

16:35 - 17:05 Civilizační choroby, prevence a dlouhodobá léčba
Doc. MUDr. Jan Kábrt, CSc.

17:05 - 17:40 Management chronických onemocnění v mezinárodním srovnání / PhDr. Miroslav Barták, Ph.D.

17:40 - 17:50 *Coffee Break*

17:50 - 18:20 Problematika financování chronických onemocnění z hlediska plátce / JUDr. et MUDr. Petr Honěk

18:20 - 18:55 Od teorie k praxi - management chronických onemocnění ve spolupráci s praktickými lékaři v reálné praxi pojišťovny / PharmDr. Ivana Cimalová, MBA

18:55 - 19:30 Zdravý život = pohyb? Management (léčby) chronických pohybových obtíží
Doc. MUDr. Miroslav Bartoš , CSc.

19:30 *Společenský večer, raut*

Pátek, 10. ledna 2014

9:00 - 9:35 Management léčby duševních poruch - kolik můžeme uhrát na zdravotnickém hřišti?
MUDr. Martin Hollý

9:35 - 10:10 Peníze a rakovina / Prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.

10:10 - 10:50 Chronická plicní onemocnění. Principy a cíle péče
Doc. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.

10:50 - 11:00 *Coffee Break*

11:00 - 11:30 Ekonomické aspekty managementu léčby diabetes
Prof. MUDr. František Saudek, DrSc.

11:30 - 12:00 Celospolečenský a ekonomický přínos léčby chronické bolesti
Doc. MUDr. Zoltán Paluch, PhD., MBA

12:00 *Oběd*

POŘADATEL: Academy of Health Care Management s.r.o.

KURZOVNÉ: Čtenáři časopisu Vnitřní lékařství mohou uplatnit slevu 27%, z kurzovného, tj. výše kurzovného bude pro ně činit 1.500 Kč (plus DPH).
Při registraci, prosím, uveďte kód: VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ

REGISTRACE: e-mail: krupickova@ahcm.cz, mobil: 724 129 720