

## Principy terapie renoparenchymatózní hypertenze

Nefarmakologické intervence pomáhají snížit denní dávku anti-hypertenziv a oddálit přechod z prehypertenze do stadia hypertenze (12, 18–19). Tato opatření zahrnují úpravy životního stylu (dieta, cvičení, eliminace stresu a minimalizace konzumace alkoholu). Vhodný dietní systém představuje např. DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) nebo tradiční středomořská dieta. Principem je zvýšená konzumace ovoce, zeleniny, obilovin, mléčných výrobků a potravin bohatých na draslík a hořčík. Největší roli při snižování krevního tlaku má omezení příjmu Na<sup>+</sup>. Samotná dieta DASH má srovnatelný účinek jako farmakoterapie jedním antihypertenzivem. Po úpravě stravy je cvičení a snížení hmotnosti druhou hlavní intervencí při léčbě hypertenze. Ke snížení zvýšeného krevního tlaku přispívá také vyhýbání se stresujícímu životnímu stylu, depresi a úzkosti, příznivý efekt má omezení alkoholu. Úprava životního stylu je však dynamický proces a vyžaduje trvalé dodržování.

Specifická terapie glomerulárních nebo tubulárních onemocnění ledvin by se měla řídit doporučeními národních nebo mezinárodních odborných společností (12, 18–19); podrobný popis by přesáhl rozsah tohoto sdělení. Další opatření jsou obecně platná:

Kromě kontroly krevního tlaku je nutné též omezení soli (max. 2,4 g sodíku denně<sup>1</sup>). Důsledná kontrola krevního tlaku může také snížit proteinurii. Ze studií na pacientech s diabetem je známo, že kumulativní výskyt konečného stadia selhání ledvin během tří let závisí také na rozsahu proteinurie. Kromě pravidelné kontroly krevního tlaku je proto třeba sledovat také proteinurii a funkci ledvin.

Omezení bílkovin na přibližně 0,8 g/kg tělesné hmotnosti při pokročilejší CKD je také doporučováno většinou odborných společností, rovněž je doporučena normalizace hmotnosti.

Blokátory RAAS jsou vhodné jako základ farmakoterapie renoparenchymatózní hypertenze, zejména u diabetiků a všech pacientů s proteinurií nad 0,5 g/d. Inhibitory ACE a blokátory angiotenzinových receptorů (ARB) jsou považovány za rovnocenné. Jejich kombinace se však nedoporučuje z důvodu zvýšeného výskytu renálních a kardiovaskulárních komplikací.

Po zahájení léčby blokátory RAAS je třeba monitorovat kalemii a kontrolovat renální funkce. Zvýšení kreatininemie o více než 30 % výchozí hodnoty by mělo vést k úvaze o možné vaskulárně-ischemické složce poškození ledvin a v případě event. jasných terapeutických konsekvencí (např. angioplastika) by mělo být provedeno další vyšetření s cílem odhalit např. stenózu renálních tepen. Ani při vzestupu

kreatininemie nad 30 % výchozích hodnot by se však inhibitory RAAS neměly vysazovat pro jejich kardiovaskulární benefity (13).

U renoparenchymatózní hypertenze je často nutná kombinovaná léčba několika antihypertenzivy. Thiazidová diuretika lze doporučit jako kombinaci s blokátorem RAAS, protože zvyšují účinek blokátoru RAAS u renální hypertenze a působí proti objemové složce hypertenze prostřednictvím navození natriurie. Diuretika jsou nezbytná zejména v případě otoků. Účinnou strategií u rezistentní hypertenze nebo refrakterních otoků může být sekvenční blokáda nefronu, tj. kombinace diuretik působících na různých segmentech nefronu.

Blokátory kalciových kanálů jsou vhodnými kombinačními partnery blokátorů RAAS. Často se však po nich vyskytují otoky, které mohou komplikovat posouzení případné hyperhydratace a následně objemové hypertenze.

Jako další součást antihypertenzní strategie může být užitečná inhibice aktivovaného sympatického nervového systému beta-blokátory nebo centrálně působícími sympatomimetiky (např. moxonidin).

Antagonisté aldosteronu jsou obecně účinnými antihypertenzivy u renoparenchymatózní hypertenze. Jejich použití je však omezeno nezanedbatelným rizikem hyperkalemie. Z diuretik by měla být před hydrochlorothiazidem upřednostněna diuretika s dlouhou dobou účinku, jako je chlorthalidon nebo indapamid. Pokud se GFR sníží na méně než 30 ml/min, účinek thiazidových diuretik se snižuje, takže by měla být doplněna nebo nahrazena kličkovým diuretikem. V případě výrazných otoků je někdy nutné nasadit kličková diuretika ještě před dosažením této hodnoty GFR.

Je třeba se vyvarovat předávkování diuretiky, protože zvýšená natriurie způsobuje sekundární hyperaldosteronismus a hypovolemie způsobuje další aktivaci RAAS.

Při farmakoterapii je nutné věnovat pozornost také látkám zvyšujícím krevní tlak v komedikaci. To platí zejména pro nesteroidní antiflogistika, glukokortikoidy, kontraceptiva, inhibitory kalcineurinu a erytropoetin.

Zcela novou terapeutickou modalitou u chronického onemocnění ledvin jsou inhibitory sodíko-glukózoového transportéru 2 (SGLT2-i), které byly původně zavedeny jako léky pro léčbu DM 2. typu. V následujícím textu budou zmíněny i přesto, že nejde o léčiva určená k léčbě arteriální hypertenze, přestože vykazují efekt na pokles TK. Tato léčiva selektivně inhibují sodíko-glukózový kotransportér typu 2 (SGLT2) v proximálním tubulu ledvin a vedou ke zvýšenému vylučování glukózy. Mají také příznivé pleiotropní účinky na tělesnou hmotnost, arteriální hypertenzi a cévní rigiditu (arterial stiffness), stejně

<sup>1</sup>Zhruba polovina hypertenzní populace a čtvrtina normotenzní populace vykazuje citlivost TK na sůl. U těchto nemocných s tzv. salt-sensitive hypertension (SSH) bývá vystupňovaná aktivita sympatického nervového systému a dochází k retenci NaCl. Je také známo, že noradrenalin stimuluje ledvinový kotransportér sodíku a chloridu (NCC) v buněčných membránách ledvinových tubulů, takže se více sodíku transportuje z moči zpět do krve. Přesný mechanismus vlivu noradrenalinu na retenci sodíku v ledvinách však není jasný. Studie (16) zkoumající signální dráhy sympatického nervového systému řízené adrenalinem nebo noradrenalinem, které regulují aktivitu NCC, zatím neprokázaly konzistentní výsledky. Přestože přesné patomechanismy nebyly dosud objasněny, zdá se, že selektivní blokátory alfa1-receptorů jsou schopny specificky zabránit hypertenzi citlivé na sůl. Pokud by se tyto poznatky na zvířatech z recentní studie z roku 2020 potvrdily v klinických studiích, mělo by to velký praktický význam, protože tyto léky by mohly prolomit začarovaný kruh a vést k normalizaci TK u mnoha nemocných, u nichž běžná antihypertenziva nezabírají (pacienti s tzv. refrakterní hypertenzí). Doposud bylo možné těmto pacientům pouze doporučit, aby omezili příjem soli na minimum, což však není snadné, mimo jiné kvůli skryté soli v mnoha potravinách. Cílená léčba hypertenze citlivé na sůl by pomohla snížit hladinu krevního tlaku u mnoha dalších pacientů do cílového rozmezí a snížit výskyt sekundárních onemocnění (16).