

Kronična bubrežna bolest i arterijska hipertenzija

Chronic Kidney Disease and Arterial Hypertension

Svjetlana Čala

Zavod za nefrologiju i dijalizu

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KB "Sestre milosrdnice"

10000 Zagreb, Vinogradska 29

Sažetak Kronična bubrežna bolest pobudila je interes medicinske javnosti zbog rastuće potrebe za nadomještanjem bubrežne funkcije dijalizom i transplantacijom. Definicija i klasifikacija kronične bubrežne bolesti donesena je u želji da se kronična bubrežna bolest rano prepozna i primijene postupci za zaustavljanje napredovanja u konačno zatajenje bubrega. Kronična bubrežna bolest definirana je kao patološki nalaz urina (najčešće albuminurija) ili morfologije bubrega i/ili smanjenje glomerularne filtracije. Primarna hipertenzija je sa 16% drugi po učestalosti uzrok konačnog zatajenja bubrega. Hipertenzivna nefropatija je spora toka, pa većina bolesnika započinje liječenje dijalizom u sedamdesetim godinama života. Incidencija konačnog zatajenja bubrega u hipertoničara u Hrvatskoj nije velika (1 na 13.000), ali zbog visoke prevalencije (40%) primarna hipertenzija je uzrok više konačnih zatajenja bubrega nego glomerulonefritis. Hipertenzivna nefropatija u ranijim fazama dovodi do albuminurije i postupnoga gubitka funkcije. Smanjenje glomerularne filtracije nosi desetak puta veći rizik od kardiovaskularne smrti nego od konačnog zatajenja bubrega. Albuminurija povećava rizik od zatajenja bubrega i kardiovaskularne smrti te povećava opću smrtnost u populaciji.

Ključne riječi: kronična bubrežna bolest, konačno zatajenje bubrega, glomerularna filtracija, albuminurija, hipertenzivna nefropatija

Summary Chronic kidney disease has spurred the interest of medical professionals due to an increasing need for renal replacement therapy by dialysis and transplantation. Definition and classification of chronic kidney disease was established to enable its early recognition, and to implement the measures to slow down its progression to terminal renal failure. Chronic kidney disease is defined as urine abnormalities (mostly albuminuria) or abnormal kidney morphology and/or reduced glomerular filtration rate. Accounting for 16% of cases, primary hypertension is the second most common cause of terminal renal failure. Hypertensive nephropathy progresses slowly, and the majority of affected patients start dialysis treatment in their seventies. The incidence of terminal renal failure in hypertensive patients in Croatia is not high (1 in 13 000), but in the presence of high prevalence (40%), primary hypertension is the cause of more terminal renal failures than glomerulonephritis. In early stages, hypertensive nephropathy leads to albuminuria and a slow decline in renal function. Low glomerular filtration rate is associated with a ten times higher risk of cardiovascular death than terminal renal failure. Albuminuria increases the risk of terminal renal failure, cardiovascular death and total mortality in the population.

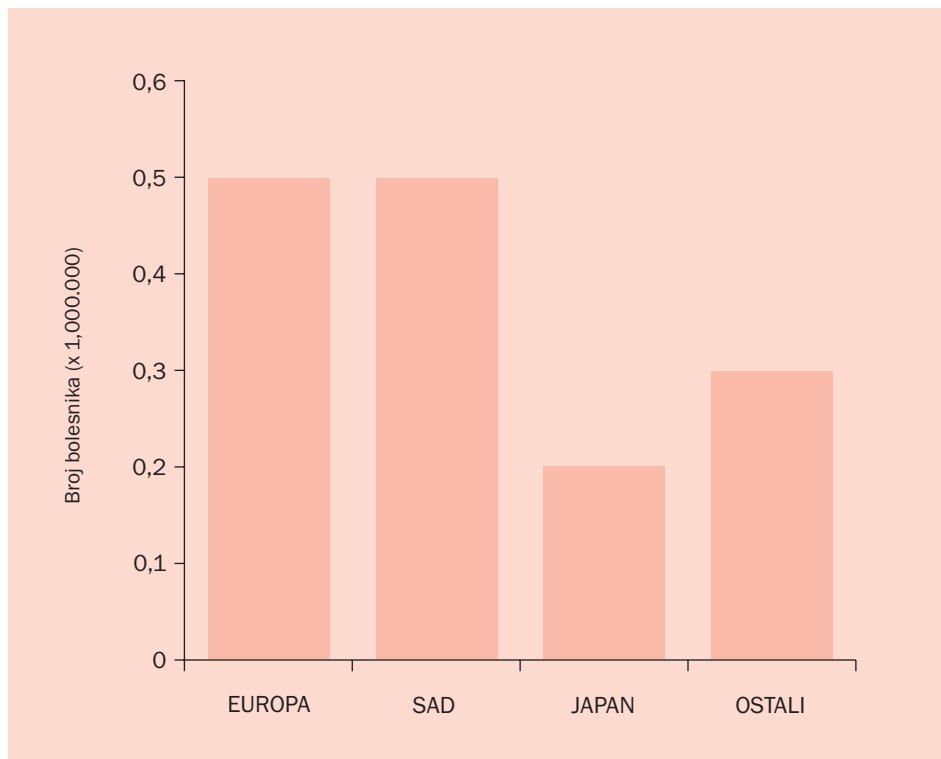
Key words: chronic kidney disease, terminal renal failure, glomerular filtration rate, albuminuria, hypertensive nephropathy

U svijetu je 2005. godine 2 milijuna ljudi živjelo zahvaljujući nadomještanju bubrežne funkcije dijalizom ili transplantacijom. Od toga ih je četvrtina liječena u SAD-u, druga četvrtina u Europi, 20% u Japanu, a 30% u svim ostalim područjima zajedno (slika 1). U velikom dijelu svijeta s manjim dohotkom konačno zatajenje bubrega uopće se ne liječi dijalizom. Upravo u tim područjima očekuje se najveći porast oboljelih u sljedećim godinama. Godišnji porast liječenja konačnog zatajenja bubrega u svijetu je 8% i često se opisuje kao epidemija.

U SAD-u je 2005. godine liječeno 500.000 osoba dijalizom ili transplantacijom, a projekcije za 2015. godinu su 700.000 liječenih (1).

U Hrvatskoj je 2005. godine bubrežna funkcija nadomješćana u 3.706 bolesnika (2), a do 2015. godine može se očekivati više od 5.000 bolesnika na dijalizi i transplantaciji.

Liječenje nadomještanjem bubrežne funkcije težak je gubitak kvalitete i dužine života za oboljele, a veliko financijsko opterećenje za zajednicu. Za ekonomski razvijena društva dijaliza je postala jedva podnošljiv teret, a porast broja liječenih u budućnosti prijeto slomom zdravstvenog sustava. Alternativa toj epidemiji je rano otkrivanje bolesti koje vode gubitku bubrežne funkcije i primjena mjera za usporavanje ili zaustavljanje progresije. Kronična bubrežna bolest ne donosi samo rizik od gubitka bubrežne funkcije.



Slika 1. Veličina i raspodjela nadomještanja bubrežne funkcije u svijetu 2005. godine

je, već u znatno većoj mjeri rizik od kardiovaskularnih bolesti i smrti.

Da bi se uspješnije moglo pratiti i djelovati na prevenciji nastanka i progresije bubrežne insuficijencije, bilo je potrebno prihvatiti jedinstvenu definiciju i klasifikaciju kronične bubrežne bolesti. Godine 2002. američka Nacionalna bubrežna zaklada (National Kidney Foundation, NKF) objavila je smjernice za dijagnosticiranje, klasifikaciju i stratifikaciju kronične bubrežne bolesti (3), koje su široko prihvaćene i koje su postale baza za istraživanje i djelovanje.

Kronična bubrežna bolest: definicija, klasifikacija

Kronična bubrežna bolest definirana je kao oštećenje bubrega (patološki nalaz urina ili morfološke promjene bubrega) te smanjenje bubrežne funkcije (glomerularne filtracije), što traje više od 3 mjeseca. Stadiji kronične bubrežne bolesti osnivaju se na veličini glomerularne filtracije (tablica 1). Prvi stadij kronične bubrežne bolesti karakterizira oštećenje bubrega (najčešće albuminurija), uz normalnu bubrežnu funkciju (glomerularna filtracija > 90 ml/min/1,73 m²). U drugom stadiju oštećenje bubrega je praćeno početnim smanjenjem glomerularne filtracije na 89-60 ml/min/1,73 m². Za dijagnozu sljedećih stadija kronične bubrežne bolesti dovoljno je samo smanjenje glomerularne filtracije, bez znakova oštećenja bubrega. U trećem stadiju kronične bubrežne bolesti glomerularna filtracija je smanjena na 59-30 ml/min/1,73 m², a u četvrtom stadiju

na 29-15 ml/min/1,73 m². U petom su stadiju bolesnici s glomerularnom filtracijom ispod 15 ml/min/1,73 m² liječeni konzervativno i bolesnici liječeni dijalizom.

Tablica 1. Stadiji kronične bubrežne bolesti (prema NKF)

stadij		GF ml/min/1,73 m ²
1	oštećenje bubrega uz normalnu GF	> 90
2	oštećenje bubrega uz blago smanjenje GF	89-60
3	umjereno smanjenje GF	59-30
4	teško smanjenje GF	29-15
5	konačno zatajenje bubrega	< 15 ili dijaliza

Kao što se može vidjeti, u definiciji i klasifikaciji kronične bubrežne bolesti nije uključena etiologija oštećenja ili gubitka funkcije bubrega. Time je definicija postala jednostavnija i primjenjivija, premda uz gubitak prognostičke točnosti.

Rano otkrivanje bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću može omogućiti zdravstvenom sustavu da primijeni mjere za smanjivanje progresije bolesti i posredno morbiditeta i mortaliteta.

Prema populacijskim ispitivanjima, kronična bubrežna bolest je česta, a prevalencija se povećava. U SAD-u studija NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) provedena tokom 1988.-1994. (4) pokazala je učesta-

lost kronične bubrežne bolesti od 10,3%, a desetljeće kasnije, sljedećom studijom NHANES tokom 1999.-2004. (5) nađen je porast učestalosti na 13,1%. Učestalost kronične bubrežne bolesti povećava se sa starenjem, pa je starenje populacije jedan od razloga porasta prevalencije kronične bubrežne bolesti. Porast prevalencije dijabetesa također je odgovoran za stalno povećanje broja bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću, što je osobito karakteristično za SAD. Velika učestalost kronične bubrežne bolesti nije ograničena samo na SAD. Studija PREVEND (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease) (6) provedena u Groningenu u Nizozemskoj zabilježila je proteinuriju u 7% ispitanika, pa je kronična bubrežna bolest u populaciji prisutna u više od 7% osoba.

Dvostruka uzročna povezanost kronične bubrežne bolesti i arterijske hipertenzije

Kronična bubrežna bolest kao uzrok hipertenzije

Davno je uočena povezanost kronične bubrežne bolesti i arterijske hipertenzije. Poznato je da je bubrež najčešći uzrok sekundarne hipertenzije bilo kad je oštećen parenhimskom bolešću ili zbog stenozе renalne arterije. U svakom višem stadiju kronične bubrežne bolesti, sa smanjivanjem glomerularne filtracije sve je veći postotak hipertoničara.

Hipertenzija kao uzrok kronične bubrežne bolesti

Direktni dokazi da je primarna hipertenzija uzrok gubitka bubrežne funkcije proizlaze iz studija koje su biopsijom bubrega isključile druge primarne bolesti bubrega, a dokazale hipertenzivnu nefrosklerozu. Dasgupta i sur. (7) pratili su bolesnike bijele rase u Engleskoj nakon biopsije kojom je dokazana "benigna" nefroskleroza kao jedina bolest bubrega. Dužina praćenja bila je prosječno 6,7 godina. Preživljavanje bubrega nakon 5 godina bilo je 56%, a nakon 10 godina 35%. Petogodišnje i desetogodišnje preživljavanje bolesnika bilo je 70% i 49%. "Benigna" hipertenzivna nefroskleroza dokazana biopsijom bubrega vodi u konačno zatajenje bubrega u velikom postotku bolesnika i povezana je sa značajnom smrtnošću.

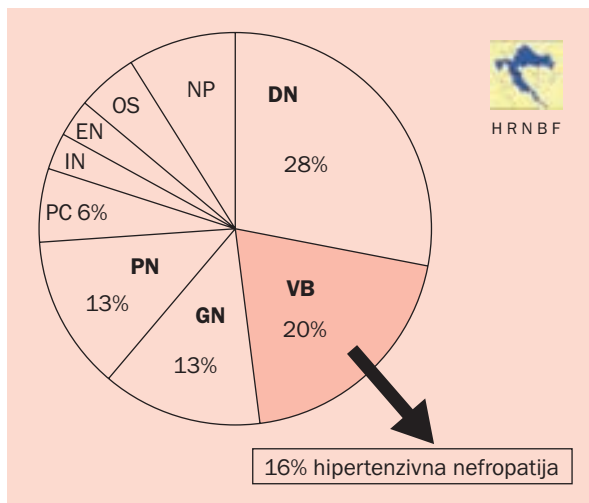
U Norveškoj je praćena grupa bolesnika s hipertenzivnom nefropatijom dokazanom biopsijom bubrega tokom 13 godina (8). U promatranom razdoblju 32% bolesnika izgubilo je bubrežnu funkciju, a 47% ih je umrlo. Ponovo je potvrđeno da "benigna" nefroskleroza nije benigna, da je bolest progresivna i u velikom postotku vodi u KZB i smrt. Učestalost hipertenzivne nefroskleroze je velika, u Norveškoj je nađena u 8,7% biopsija bubrega. U Norveškoj se biopsi-

je bubrega rade svim bolesnicima s proteinurijom i oštećenom bubrežnom funkcijom, pa su njihove procjene učestalosti hipertenzivne nefroskleroze čvrsto utemeljene. Norveški registar nadomještanja bubrežne funkcije bilježi hipertenzivnu nefropatiju kao osnovnu bubrežnu bolest u 18% konačnih zatajenja bubrega.

Sve provedene studije u kojima je hipertenzivna nefropatija potvrđena histološki pokazale su da hipertenzija vodi u konačno zatajenje bubrega bez druge bubrežne bolesti. Pokazalo se da proteinurija može biti znatno veća nego što se prije držalo, nerijetko nefrotskih razmjera. Jaka se proteinurija nađe kod uznapredovalih histoloških promjena, osobito uz fokalnu segmentalnu glomerulosklerozu te pri većem gubitku bubrežne funkcije.

Konačno zatajenje bubrega (kronična bubrežna bolest stadij 5) uzrokovano arterijskom hipertenzijom

Najčešći uzrok zatajenja bubrega u razvijenom svijetu i Hrvatskoj je šećerna bolest (slika 2). Prema Hrvatskom registru nadomještanja bubrežne funkcije (HRNBF) (2), u 27-30% bolesnika konačno zatajenje bubrega posljedica je dijabetesa. Drugi po učestalosti uzrok zatajenja bubrega u svijetu i kod nas su vaskularne bolesti bubrega. U Hrvatskoj su vaskularne bolesti uzrok 20% konačnih zatajenja bubrega. Može se uočiti da polovicu zatajenja bubrega uzrokuju bolesti koje nisu primarno bubrežne.



Slika 2. Osnovna bubrežna bolest novih bolesnika na dijalizi 2006. godine (Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije)

Legenda: DN - dijabetička nefropatija, VB - vaskularne bolesti bubrega, GN - glomerulonefritis, PN - pijelonefritis, PC - policistična bolest bubrega, IN - intersticijski nefritis, EN - endemska nefropatija, OS - ostalo, NP - nepoznato

Hipertenzivna nefroskleroza najčešća je od vaskularnih bolesti koje vode u konačno zatajenje bubrega. Prema HR-NBF, 80% vaskularnih bolesti otpada na hipertenzivnu nefrosklerozu. Ostatak čine ishemijska nefropatija zbog stenozne renalnih arterija, mikroateroembolijska bolest bubrega i vaskulitisi bubrega. Kad se isključe drugi oblici vaskularnih bolesti bubrega, esencijalna benigna hipertenzija osnovna je bolest u 16% zatajenja bubrega. Hipertenzija je češći uzrok konačnog zatajenja bubrega nego glomerulonefritisi. U sveobuhvatnom registru SAD-a, US Renal Data System, hipertenzija je uzrok konačnog zatajenja bubrega (KZB) u 24% bolesnika koji započinju liječenje dijalizom (1). Prema europskom registru, u 17% bolesnika uzrok renalne insuficijencije je hipertenzija (9).

Svi registri nadomještanja bubrežne funkcije bilježe hipertenziju kao značajan uzrok konačnog zatajenja bubrega, po učestalosti odmah iza dijabetesa. Nasuprot tomu, u opservacijskim studijama i kontrolnim skupinama intervencijskih studija ne nađe se uvijek povezanost hipertenzije i gubitka bubrežne funkcije. Kao odraz neprepoznavanja nepovoljnog učinka blažih stupnjeva hipertenzije na bubreg nastao je povijesni naziv "benigna" hipertenzija, koji je trebao označiti stanje povišenoga krvnog tlaka, ali bez nepovoljnih posljedica za bolesnika, a kao suprotnost lošoj prognozi maligne hipertenzije. Takvo nasljeđe prošlosti još se uvijek ogleda u nazivu "benigna nefroskleroza" za patohistološke promjene u bubregu koje su posljedica nemaligne hipertenzije. Sintagma "benigna hipertenzija" je kontradikcija, jer je prvi pojam nespojiv s drugim. Hipertenzija je stanje povećanog rizika od morbiditeta i mortaliteta, što nikako ne može biti benigno.

Dvojbe u pogledu štetnog djelovanja hipertenzije na bubreg odnosile su se uglavnom na pripadnike bijele rase, jer je većina studija koje su uključile znatan postotak pripadnika crne rase dokazala povezanost hipertenzije sa zatajenjem bubrega. U bijelaca je prividno neslaganje opservacijskih studija i podataka iz registra posljedica relativno male incidencije konačnog zatajenja bubrega u hipertoničara. U Hrvatskoj 40% odraslog stanovništva ima hipertenziju (10). Srećom, ne razvija se u svih hipertoničara zatajenje bubrega. Uočljiva je *genski određena osjetljivost (ili rezistencija)* bubrega na oštećenje hipertenzijom. Sklonost bubrežnoj bolesti i hipertenziji pod odvojenom su genskom kontrolom. Zatajenja bubrega gomilaju se samo u nekim obiteljima hipertoničara. Rizik od konačnog zatajenja bubrega zbog hipertenzivne nefropatije 1,6 puta je veći za muškarce nego za žene. Hipertenzivna nefroskleroza je 6,4 puta češća u crnaca nego u bijelaca.

Prema prevalenciji hipertenzije (40%) i broju odraslih stanovnika (3,400.000), u Hrvatskoj ima 1,350.000 hipertoničara. Godine 2005. u Hrvatskoj su 102 bolesnika krenula na dijalizu zbog hipertenzivne bolesti bubrega (2), pa je jedno konačno zatajenje bubrega nastalo na 13.000 hipertoničara (ili 76 na 1,000.000). Usprkos niskoj incidenciji konačnog zatajenja bubrega u hipertoničara, značajan broj zatajenja bubrega nastaje zbog visoke prevalencije hipertenzije.

Teško uočljiva veza arterijske hipertenzije i konačnog zatajenja bubrega nastaje zbog spore progresije oštećenja bu-

brega. Konačno zatajenje bubrega nastaje nakon benigne hipertenzije koja je trajala 30 do 40 godina. Odraslog sporog toka hipertenzivne nefropatije jest i visoka dob bolesnika u času konačnog zatajenja bubrega, kad započinju liječenje dijalizom. Najviše ih je u sedamdesetim godinama života (70-79), stariji su desetak godina od dijabetičara i ostalih bolesnika koji započinju liječenje dijalizom (2).

Da bi se opservacijskom studijom dokazala veza hipertenzije i konačnog zatajenja bubrega, mora biti obuhvaćen velik broj hipertoničara, a praćenje mora biti dovoljno dugo. Takvu su studiju proveli u Japanu Tozawa i suradnici (11) na gotovo 100.000 ispitanika praćenih tokom 17 godina. Utvrdili su da je učestalost konačnog zatajenja bubrega proporcionalna visini hipertenzije na početku ispitivanja. Relativni rizik od konačnog zatajenja bubrega bio je 17 puta veći u grupi s najvišom hipertenzijom (stupanj 3) u odnosu na osobe s optimalnim tlakom, u grupi s hipertenzijom stupnja 2 rizik od zatajenja bubrega je 10 puta veći, a u hipertenziju stupnja 1 rizik je bio veći 8 puta. Povećan relativni rizik prisutan je i uz visoko normalan (4 puta) i normalan krvni tlak (2 puta). Studija je utvrdila da je hipertenzija nezavisan čimbenik rizika za nastanak konačnog zatajenja bubrega. Premda je porast relativnog rizika za konačno zatajenje bubrega s porastom krvnog tlaka impresivan i signifikantan, kumulativna 17-godišnja incidencija konačnog zatajenja bubrega u grupi s najvišim rizikom je manja od 2%.

Kronična bubrežna bolest (smanjena glomerularna filtracija) uzrokovana arterijskom hipertenzijom

Stadiji kronične bubrežne bolesti od trećeg do petog definirani su smanjenjem glomerularne filtracije. Glomerularna filtracija mjeri se klirensom endogenog kreatinina ili egzogenih markera, ali se iz razloga praktičnosti češće procjenjuje računskim postupkom iz koncentracije kreatinina u serumu (estimated glomerular filtration rate, eGFR). U nedavno objavljenoj studiji provedenoj u Velikoj Britaniji, kronična bubrežna bolest stadija 3-5 zabilježena je u 5,8% muškaraca i 10,6% žena (12). Rizik od hipertenzije je u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću stadija 3-5 bio 2,1 puta veći nego u osoba s glomerularnom filtracijom većom od 60 ml/min/1,73 m².

U studiji Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) (13) praćene su promjene serumskog kreatinina u odnosu na vrijednosti krvnog tlaka tokom 5 godina u osoba prosječne dobi 71 godinu. Sistolički tlak i srednji arterijski tlak pokazali su se kao čimbenik rizika za gubitak glomerularne filtracije (porast kreatinina za 36 μmol/l). Krvni je tlak snažan, neovisan pretkazatelj smanjivanja bubrežne funkcije u starijih osoba sa sistoličkom hipertenzijom. Zbog sporog toka oštećenja hipertenzijom potrebno je dugogodišnje praćenje, registriranje malih promjena i uključivanje osjetljivih skupina (starije osobe).

Slični su rezultati nađeni i u Physicians' Health Study (14) kojom je praćena pojava kronične bubrežne bolesti

(eGF<60ml/min/1,73 m²). Ispitanici su bili samo muškarci (imaju 1,6 puta veću sklonost za kroničnu bubrežnu bolest) bez bubrežne bolesti na početku studije, a nakon 17 godina smanjena glomerularna filtracija bila je prisutna u 12,8% osoba. Sistolički krvni tlak (i njegove izvedenice: tlak pulsa i srednji arterijski tlak) značajan su neovisan rizikni čimbenik za nastanak kronične bubrežne bolesti.

Smanjena glomerularna filtracija (eGFR) neovisno je i proporcionalno povezana s rizikom od smrti, kardiovaskularnih događaja i hospitalizacije u populaciji (15). Zbog toga kronična bubrežna bolest ima kliničko i javnozdravstveno značenje koje premašuje rizik od zatajivanja bubrega. Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolešću stadija 3 (30-59 ml/min/1,73 m²) imaju desetak puta veći rizik od kardiovaskularne smrti nego od konačnog zatajenja bubrega (16). Tokom desetogodišnjeg praćenja, umrlo je 51% bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću stadija 3, a samo 4% ih je započelo liječenje dijalizom.

Albuminurija (kronična bubrežna bolest stadija 1 i 2) uzrokovana arterijskom hipertenzijom

Izlučivanje male količine albumina mokraćom prvi je znak bubrežne bolesti. Više od 30 mg albumina u urinu na dan oznaka je kronične bubrežne bolesti prvog stupnja (uz glomerularnu filtraciju > 90 ml/min), odnosno kronične bubrežne bolesti drugog stupnja ako je glomerularna filtracija smanjena na 60-89 ml/min. Učestalost albuminurije veća je u osoba s hipertenzijom nego u normotenzivnih. Pretpostavlja se da je uzrok hiperfiltracija zbog povišenog intraglomerularnog tlaka koji se u uvjetima poremećene ili premašene autoregulacije prenosi u glomerul. Albuminurija se objašnjava i sistemskim promjenama endotela kapilara koje postaju propusne za albumine, pa se albumini pojačano filtriraju u glomerulu. Postoje radovi koji su dokazali da albuminurija nastaje kod smanjene sposobnosti reapsorpcije albumina u proksimalnim tubulima.

Kako hipertenzija dovodi do poremećaja autoregulacije, promjene endotelne ili tubularne funkcije nije potpuno razjašnjeno. Poznato je da liječenje hipertenzije smanjuje proteinuriju i usporava progresiju kronične bubrežne bolesti.

U odnosu na dijabetičku nefropatiju i većinu primarnih bolesti glomerula, proteinurija kod hipertenzivne bolesti bubrega znatno je manja, pogotovo u ranim fazama kronične bubrežne bolesti. Možda je to razlog spore progresije hipertenzivne nefropatije. Kako napreduje gubitak bubrežne funkcije (gubitak nefrona), proteinurija se povećava često do nefrotičkih razmjera zbog hiperfiltracije i segmentalne skleroze preostalih glomerula.

Albuminurija je važan faktor progresije kronične bubrežne bolesti, a pogoršanje bubrežne funkcije je proporcionalno veličini albuminurije. U populacijskim studijama albuminurija je bolji pokazatelj rizika od progresije kronične bubrežne bolesti od procijenjene glomerularne filtracije (17).

Već je 1975. godine Framinghamska studija (18) dokazala povezanost proteinurije i povećanog rizika kardiovaskularnih događaja. Nakon toga je brojnim studijama potvrđena povezanost albuminurije i smanjene glomerularne filtracije s povećanim kardiovaskularnim rizikom (19). Albuminurija je također pretkazatelj ukupne smrtnosti u općoj populaciji (6).

Veza primarne hipertenzije i kronične bubrežne bolesti je neosporna, što je uočljivo u svim fazama nefropatije. Povezanost ne mora značiti da se radi o uzročno-posljedičnoj vezi. Zamijećeno je da se albuminurija i hipertrofija lijeve klijetke mogu javiti prije hipertenzije (20). Moguće je da hipertenzija nije uzrok niti prethodi kroničnoj bubrežnoj bolesti, već da su posljedica zajedničkog poremećaja koji djeluje na više mjesta. Može se zamisliti da bi sustavni proces ubrzane fibroze, možda posredovan s TGFβ (transforming growth factor), istodobno zahvatio glatke mišićne stanice arteriola u bubregu, srcu i drugdje, glatke mišićne stanice velikih krvnih žila, miokard i proksimalne tubule, te mogao izazivati i hipertenziju i oštećenja ciljnih organa. Proces ubrzane fibroze uspoređuje se katkad s ubrzanim starenjem. Poznato je da starenje izaziva postupno smanjivanje glomerularne filtracije, a histološke promjene vrlo su slične onima kod hipertenzivne nefropatije, samo su manje opsežne. Reninsko-angiotenzinski sustav ima ulogu u nefrosklerozi kod starenja, kao i u hipertenzivnoj nefropatiji.

Prevenција hipertenzivne kronične bubrežne bolesti

Preventivne mjere za hipertenzivnu nefropatiju iste su kao i za kardiovaskularne bolesti. To ne iznenađuje, jer iste nokse i isti mehanizmi koji su uzrok hipertenzije izazivaju oštećenje bubrega, srca i krvnih žila. Zbog toga su renalna insuficijencija i proteinurija rizikni čimbenici za bolesti kardiovaskularnog sustava. Proteinurija i smanjena GF samo su bubrežne manifestacije generalizirane krvožilne bolesti.

Za povećan unos soli hranom, prekomjernu tjelesnu težinu i neprovođenje sportske aktivnosti (21) postoje dokazi o oštećivanju bubrega. Preventivne mjere koje iz toga slijede jesu smanjen unos soli hranom, održavanje normalne tjelesne težine i sportska aktivnost.

Osobito treba obratiti pažnju na postojanje sklonosti zatajenju bubrega u obitelji. U toku je više studija kojima se nastoje razotkriti geni odgovorni za sklonost progresivnoj kroničnoj bubrežnoj bolesti. Identifikacija osoba s posebnim rizikom pomogla bi ranom i intenzivnom pristupu preventivnim mjerama i liječenju.

Treba se podsjetiti da je najveća dobit prevencije hipertenzivne nefropatije i usporavanja progresije prema KZB smanjivanje smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti, jer će samo 1 od 13.000 hipertoničara doći do dijalize, a mnogo više će ih umrijeti od bolesti srca i krvnih žila prije konačnog zatajenja bubrega.

Liječenje hipertenzije u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Specifičnost liječenja hipertenzije u kroničnoj bubrežnoj bolesti posljedica je povećanoga kardiovaskularnog i renalnog rizika. KV rizik od mikroalbuminurije (izlučivanje urinom 30-300 mg albumina na dan) veći je nego rizik od hiperkolesterolemije, dijastoličkog tlaka ili pušenja. To se ogleda u smjernicama za liječenje hipertenzije koje upućuju na potrebu mjerenja albuminurije i serumskog kreatinina za prepoznavanje dodatnog rizika.

Dodatni rizik zbog kronične bubrežne bolesti razlog je da su ciljne vrijednosti krvnog tlaka u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom niže nego za ostalu populaciju.

Studije hipertenzije uključuju bolesnike s različitim stupnjem kronične bubrežne bolesti i različitom veličinom proteinurije. Zbog toga ih često nije moguće međusobno uspoređivati, niti su rezultati jedne studije primjenjivi na sve bolesnike. Te teškoće postoje i kod preporuka za ciljni tlak, koji ne mora biti jedinstven za sve bolesnike s kroničnom bubrežnom bolešću. *Post hoc* analize nedavnih prospektivnih randomiziranih studija hipertenzije dokazale su prednost ciljne vrijednosti krvnog tlaka ispod 130/80mmHg za bolesnike s kroničnom bubrežnom bolešću stupnja 3 ili višeg, i s proteinurijom > 1 g/d (22). U europskim Smjernicama za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije iz 2007. preporučene su ciljne vrijednosti krvnog tlaka kod nedijabetičke bubrežne bolesti ispod 120/80 mmHg (23), bez navođenja veličine bubrežne funkcije i proteinurije. Smanjenje proteinurije nakon 6 ili 12 mjeseci liječenja hipertenzije povezano je s usporavanjem gubitka bubrežne funkcije (22). Mikroalbuminurija i proteinurija označava-

ju povećan kardiovaskularni rizik, a ne samo renalni rizik. Smjernice preporučuju niže ciljne vrijednosti krvnog tlaka ako se proteinurija ne smanji ispod 1 g na dan usprkos postizanju planiranih vrijednosti.

Lijekovi koji inhibiraju reninsko-angiotenzinski sustav prvi su i neizostavni lijek u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću, jer je više studija dokazalo da odgađaju nastup konačnog zatajenja bubrega, usporavaju porast kreatinina, smanjuju proteinuriju i mikroalbuminuriju, pa time i kardiovaskularni rizik.

Studija COOPERATE pokazala je da kombinacija ACEI i ARB djeluje sinergistički na smanjivanje proteinurije u nedijabetičkoj nefropatiji (24), pa se drži da dvojna blokada RAS može biti opravdana za smanjivanje proteinurije, a ne za snižavanje krvnog tlaka (22). Ostale studije s dvojnog supresijom reninsko-angiotenzinskog sustava imale su niži tlak uz kombiniranu terapiju, pa bi manja proteinurija u toj grupi mogla biti posljedica nižeg tlaka. Metaanaliza svih studija nije dokazala prednost kombinacije ACEI i ARB.

U većine bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću bit će potrebno primijeniti kombinacije antihipertenziva da bi se postigle zahtjevne niske ciljne vrijednosti krvnog tlaka. Za većinu bolesnika bit će nuždan diuretik zbog retencije soli i vode, ali i kao pomoć u kontroli kaliemije. Tijazidi i njihovi srodni lijekovi (indapamid) gube djelotvornost sa smanjenjem glomerularne filtracije, pa ih je potrebno zamijeniti diuretikom Henleove petlje. Važno je ne zaboraviti da se furosemid kao antihipertenziv mora primijeniti u više dnevnih doza (3 do 4) zbog kratkog djelovanja (6-8 sati).

Često će biti potrebne višestruke kombinacije antihipertenziva iz raznih skupina da se postignu ciljne vrijednosti tlaka i smanji proteinurija. Ako su tlakovi 20/10 mmHg iznad ciljnih vrijednosti, treba odmah započeti s kombinacijom antihipertenziva.

Literatura

1. U.S. Renal Data Systems. USRDS 2007 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, NIDDK, Bethesda, MD, 2007.
2. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju: www.hdndt.org/registar
3. K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Disease 2002; 39: S1-S266.
4. CORESH A, ASTOR BC, GREENE T, EKNOYAN G, LEVEY AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased renal function in the US adult population: Third national health and nutrition examination survey. Am J Kidney Dis 2003;41:1-12.
5. CORESH J, SELVIN E, STEVENS LA i sur. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. JAMA 2007;298:2038-47.
6. HILLEGE HL, DIERKS GFH, VANGILST WH i sur. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. Circulation 2002; 106: 1777-82.
7. DASGUPTA I, PORTER C, INNES A, BURDEN R. Benign hypertensive nephrosclerosis. Q J Med 2007; 100:113-9.
8. VIKSE BE, AASARØD K, BOSTAD L, IVERSEN BM. Clinical prognostic factors in biopsy-proven benign nephrosclerosis. Nephrol Dial Transplant 2003;18: 517-23.
9. ERA-EDTA Registry. ERA-EDTA Registry 2003 Annual Report. Amsterdam, Academic Medical Centre, 2005.
10. JELAKOVIĆ B, ZELJKOVIĆ-VRKIĆ T, PEĆIN I i sur. EH-UH istraživačke skupine. Arterial hypertension in Croatia. Results of EH-UH study. Acta Med Croatica. 2007;61:287-92
11. TOZAWA M, ISEKI K, ISEKI C i sur. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. Hypertension 2003; 41: 1341-5.
12. STEVENS PE, O'DONOGHUE DJ, DE LUSIGNAN S i sur. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. Kidney International (2007) 72, 92-9.
13. YOUNG HJ, KLAG MJ, MUNTNER P, WHYTE JL, PAHOR M, CORESH J. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). J Am Soc Nephrol 2002;13: 2776-82.
14. SCHAEFFNER ES, KURTH T, BOWMAN TS, GELBER RP, GAZIANO M. Blood pressure measures and risk of chronic kidney disease in men. Nephrol Dial Transplant (2007) 0: 1-6.
15. GO SA, CHERTOW GM, FAN D, MCCULLOCH CE, HSU C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. N Engl J Med 2004;351:1296-305.
16. ERIKSEN BO, INGEBRETSEN OC. The progression of chronic kidney disease: A 10-year population-based study of the effects of gender and age. Kidney int 2006;69:375-82.
17. HALBESMA N, KUIKEN D-S, BRANTSMA AH i sur. for the PREVEND Study Group. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. J Am Soc Nephrol 2006;17: 2582-90.
18. KANNEL WB, GORDON T The prognostic significance of albuminuria: The Framingham Study. (abstr.) Circulation 51-52 (suppl 2):792, 1975.
19. SARNAK MJ, LEVEY AS, SCHOOLWERTH AC i sur. Kidney diseases a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. Circulation 2003;108:2154-69.
20. BRANTSMA AH, BAKKER SJL, de ZEEUW D, de JONG PE, GANSEVOORT RT for the PREVEND Study Group. Urinary albumin excretion as a predictor of the development of hypertension in the general population. J Am Soc Nephrol 2006;17: 331-5.
21. OBERMAYR RP, TEMML C, KNECHTELSDORFER M i sur. Predictors of new-onset decline in kidney function in a general middle-European population. Nephrol Dial Transplant (2007) 23: 1265-73.
22. KHOSLA N, BAKRIS G. Lessons Learned from Recent Hypertension Trials about Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1: 229-35.
23. 2007 ESH-ESC Guidelines. Management of arterial hypertension. J Hypertens 2007;25:1005-187.
24. NAKAO N, YOSHIMURA A, MORITA H, TAKADA M, KAYANO T, IDEURA T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. Lancet 2003;361:117-24.

Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

Doc. dr. sc. Svjetlana Čala, dr. med.

Zavod za nefrologiju i dijalizu

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta

Sveučilišta u Zagrebu

KB "Sestre milosrdnice"

10000 Zagreb, Vinogradska 29

E-mail: svjetlana.cala@bol-svduh.htnet.hr

Primljeno / Received

30. 4. 2008.

April 30, 2008

Prihvaćeno / Accepted

12. 6. 2008.

June 12, 2008

Indapamid **SR** PLIVA

*Za sigurnu kontrolu tlaka
tijekom dana!*



antihipertenzivni
diuretik s produljenim
otpuštanjem

Jedna tableta na dan:

- ♥ Regulira tlak tijekom 24 sata
- ♥ Ne utječe na metaboličke procese
- ♥ Jednostavan za primjenu
- ♥ Za bolju kvalitetu života bolesnika

Terapijska indikacija

Esencijalna hipertenzija

Pakiranje

Tablete 30 x 1,5 mg



Članica Barr grupe



10-08-INP-01-NO/056-08/10-09