

ÚJ IRÁNYELVEK

Hypertonia kezelése krónikus vesebetegekben
– az újabb irányelvek alapján, 2024-ben

KOVÁCS Tibor

PTE KK II. Számú Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS – A kölcsönös, egymást rontó kapcsolat a krónikus vesebetegség és magas vérnyomás között jól ismert. Ezért a krónikus vesebetegek hypertóniájának kezelése kiemelt jelentőségű, mivel ez az egyik legfontosabb rizikófaktor a vesefunkció további romlásához, a szövődmények kialakulásához. A 2023-ban megjelent ESH, illetve 2024-es KDIGO ajánlásai a hypertóniás CKD-s betegek célvérnyomása tekintetében nem változtatott a korábbiakhoz képest. Kombinációban kezdett, lépcsőzetesen felépített vérnyomáscsökkentő kezelés javasolt. A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlásának előnyei továbbra is fontos a hypertóniás CKD-s betegek kezelésében. **Jelentősen beszűkült vesefunkció** esetén (CKD 4-5. stádium) a diuretikus hatás eléréséhez kacsdiuretikum adása szükséges. A kiegészítő – elsődlegesen nem vérnyomáscsökkentő – terápia alkalmazásának (például SGLT-2-gátlók, finerenon, GLP-1-RA) kiemelése egyre nagyobb hangsúlyt kap a hypertonia kezelésére összeállított legújabb irányelvekben is.

Kulcsszavak: CKD, hypertonia, ajánlás, kezelés

Treatment of hypertension in chronic kidney disease – based on new guidelines in 2024

Kovács T.

SUMMARY – The mutual and each other damaging relationship between chronic kidney disease and hypertension is well known. Therefore, the treatment of hypertension in patients with chronic kidney disease is of paramount importance, as it is one of the most important risk factors for further deterioration of renal function and the development of complications. The recommendations of the ESH published in 2023 and KDIGO in 2024 regarding the target blood pressure of hypertensive CKD patients did not change compared to the previous ones. At the start of the antihypertensive therapy drug combination is recommended. The benefits of inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system remain important in the treatment of hypertensive CKD patients. In case of significantly reduced renal function (CKD stages 4-5), a loop diuretic should be administered to achieve the diuretic effect. On the use of complementary therapy (e.g. SGLT2 inhibitors, finerenone, GLP1-RA) is increasingly emphasized in the latest guidelines for the treatment of hypertension.

Keywords: CKD, hypertension, guideline, treatment

Levelezési cím:

Dr. Kovács Tibor,
PTE KK II. Sz. Belgyógyászati Klinika
és Nefrológiai, Diabetológiai Centrum;
7624 Pécs, Pacsirta u. 1.
E-mail: kovacs.tibor.jozsef@pte.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.28.034>

Hypertonia és Nephrologia
2024;28(6):261-4.

Rövidítések jegyzéke

ACE – angiotenzinkonvertáz enzim
ARB – angiotenzinreceptor-blokkoló
CCB – kalciumcsatorna-blokkoló
bGFR – becsült glomerularis
filtrációs ráta
CKD – (chronic kidney disease) krónikus
vesebetegség
ESH – Európai Hypertonia Társaság
GLP1RA – glucagon like peptid
1 receptor agonista
KDIGO – kidney disease improving
global outcome
MRA – mineralokortikoidreceptor-
antagonista
RAS – renin-angiotenzin rendszer
RAAS – renin-angiotenzin-aldoszteron
rendszer
SGLT-2 – nátrium-glükóz
kotranszporter-2

Bevezető

Közismert, hogy hazánkban is az egyik leggyakoribb népbetegség a magas vérnyomás, ami a populáció 35-40%-át érinti (1). Sajnos kevésbé elfogadott az a tény, hogy a krónikus vesebetegség (chronic kidney disease – CKD) szintén népbetegségnek számít napjainkban, mivel a népesség 15-17%-a érintett benne (2). A két betegség szoros kapcsolatát – a jelen tanulmányunkban nem részletezett számos patofiziológia összefüggéseken túl – több klinikai megfigyelés megerősíti, amit az 1. ábra szemléltet. Ezért nem meglepő, hogy a hypertoniaajánlások kiemelten foglalkoznak a hypertoniás vesebetegek kezelésével, illetve a krónikus vesebetegek kezelését összegző iránymutatásokban is kiemelt szerepet kap a magas vérnyomás kezelése.

Jelen összefoglalónkban a krónikus vesebetegek magasvérnyomás-kezelésének fő szempontjait foglaljuk össze az elmúlt évben megjelent ajánlások alapján.

Már a hypertonia felismerésekor minden ajánlásban szerepel a CKD két legfontosabb indikátorának a vizsgálata, a becsült GFR (bGFR) és a proteinuria/albuminuria meghatározása, amelynek követése szintén fontos része a gondozásnak (2. ábra). Ez a két indikátor nemcsak a CKD progressziójával mutat szoros összefüggést, hanem mindkettő jól ismert, elfogadott cardiovascularis rizikótényező is.

A proteinuria/albuminuria fennállása esetén a vesefunkció-romlás gyorsabb, mint hiányában, és a vérnyomás csökkentésével egyértelműen mérsékelhető a proteinuria mértéke. A CKD progressziójában szerepet játszó tényezők közül a magas vérnyomás normalizálása/kezelése az egyik legfontosabb.

Újdonságok az újabb ajánlások alapján

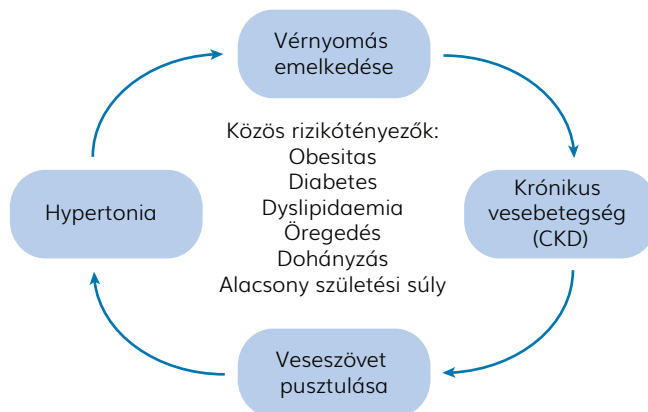
Az ESH 2023 őszén megjelent irányelve alapján a krónikus vesebetegek magas vérnyomása kapcsán a következő tényezők megfontolása szükséges (1):

1. célvérnyomás kérdése;
2. antihipertenzív kezelés gyógyszerei/algorithmusa;
3. a vesebetegségből fakadó speciális szempontok;
4. kiegészítő kardio-, illetve nefroprotektív gyógyszeres kezelés;
5. I/A – legmagasabb szintű evidenciák hypertoniás CKD-s betegek kezelésében.

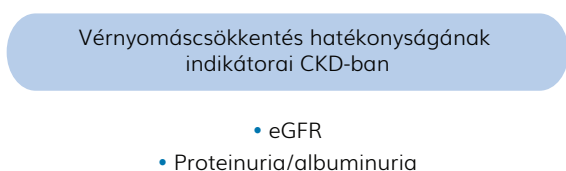
1. Célvérnyomás

A hypertoniás CKD-ban szenvedő betegeknél javasolt *célvérnyomásértékben ma sincs egyértelmű konszenzus*. Bár számos korábbi megfigyelés szolt amellet, hogy 1 g/napnál nagyobb proteinuria esetén az alacsonyabb vérnyomás előnyös lehet mind a vesefunkció-romlás, mind a beteg életkilátásai szempontjából, azonban mind a KDIGO 2021-es, mind az ESH 2023-as ajánlása elvetette ennek mérlegelését a célvérnyomás tekintetében (mármint a jelentősebb proteinuria esetén alacsonyabb célvérnyomás javaslatát) (1, 3). A KDIGO 2021-es ajánlása (illetve a 2024-es KDIGO CKD irányelve) CKD-ban standard módszerrel a <120 Hgmm vérnyomás elérését javasolja, amennyiben a beteg azt tolerálja (3, 4). Az ESH ajánlása az *elérendő célvérnyomásra a <130/80 Hgmm-t javasolja CKD-ban, függetlenül a beteg proteinuriájának mértékétől, de kiegészíti*

1. ábra. A két betegség szoros kapcsolatának klinikai megfigyelései



2. ábra. A CKD két legfontosabb indikátora



azzal, hogy ne legyen a vérnyomás <120/70 Hgmm, mert ennek további kedvező hatásáról (egyelőre) nincs egyértelmű evidencia (1).

2. Az antihipertenzív kezelés gyógyszerei/algorithmusa

A nem gyógyszeres vérnyomáscsökkentő kezeléseknél CKD-ban még nagyobb jelentősége van, mint a nem CKD-s hypertoniásokban, mert mind a sóbevitel korlátozásának, mind a (féhérjeszegény) diétának a vérnyomáscsökkentő hatásain túl nefroprotektív hatásai is ismertek.

A vérnyomáscsökkentő kezelés alapjaira CKD-ban évtizedek óta a *renin-angiotenzin rendszer gátlása*, ezért mindig törekedni kell a RAS-gátlók maximálisan tolerálható dózisban való alkalmazására. A gyógyszeres terápia indítása során a kombinációs kis dózisú terápia javasolt a monoterápiával szemben (5). A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerben az aldoszteronhatás gátlása – a vérnyomáscsökkentésen túl – további renoprotektív tényező lehet, amelynek alkalmazását leggyakrabban a mellékhatásként jelentkező hyperkalaemia gátolhatja.

A hypertoniás CKD kezelésében a korábbiól jól ismert algoritmust javasolt követni:

1. lépcső: ACEI vagy ARB + CCB vagy diuretikum (CKD 4-5 esetén kacsdiuretikum).
2. lépcső: ACEI vagy ARB + CCB + diuretikum (CKD 4-5 esetén kacsdiuretikum).

Majd a 3-as kombináció ellenére el nem ért célvérnyomás esetén (rezisztens hypertonia) jönnek szóba kiegészítésként az alábbi vérnyomáscsökkentők:

1. spironolakton vagy más MRA (CKD 4-5: klórtalidon vagy tiazid/tiazidszerű diuretikum);
2. béta-blokkoló vagy alfa-1-blokkoló;
3. centrálisan ható szerek.

3. A vesebetegségből fakadó speciális szempontok

RAAS-gátlás

Régóta ismert, hogy az ACE-gátló vagy ARB-kezelés bevezetésekor (de egyéb gyógyszerekkel elért intenzív vérnyomáscsökkentés esetén is) – intraglomerularis nyomást csökkentő hatás miatt – a bGFR 10-15%-os csökkenése alakul ki. Ha a RAS-gátló bevezetését követő négy-nyolc hétben a bGFR-csökkenés >30%, akkor a RAS-gátlást fel kell függeszteni és renovascularis hypertonia irányában kell a beteget kivizsgálni.

Az elmúlt években az alábbiak figyelembevételével tovább optimalizálhatjuk a RAAS-rendszer gátlásából fakadó előnyöket betegeinknél:

- I. A RAAS-rendszer gátlásából fakadó szérumkáliumszint-emelkedés esetén a gyógyszerek elhagyása helyett káliumkötő gyanták (hazánkban Resonium por) alkalmazásával normalizálhatjuk a káliumszintet és így a RAAS-gátlás kedvező renoprotektív és cardiovascularis hatásai tovább fenntarthatók.
- II. A legújabb KDIGO CKD 2024-es ajánlás már egyértelműen a RAS-gátlás fenntartását javasolja a betegeknél akkor is, ha a bGFR 30 ml/min-nél kisebb, mivel ezen esetben is a betegek túlélési mutatói kedvezőbbek, mint a RAS-gátlás felfüggesztése esetén (4).
- III. Az ESH-ajánlás rezisztens hypertonia esetén a spironolakton alkalmazását CKD 1–3-ban javasolja, de adatok alapján bGFR 25–45 ml/min/1,73 m² között is hatékony és a gyógyszerelőiratban (OGYEI) bGFR >10 ml/min-ig alkalmazható. A kettős RAAS-gátlás (ACEI vagy ARB + MRA) további kedvező proteinuriacsökkentő, renoprotektív szerepéről egyre több tapasztalat gyűlt össze.

Diuretikumok

A tiazid és tiazidszerű diuretikumok volumencsökkentő szerepe a vesefunkció beszűkülésével egyre csökken. Ezért a korábbi ajánlásokban is CKD 4–5. stádiumban már kacsdiuretikum adását javasolták helyettük, amelyet az ESH 2023-as ajánlása is követ. Kiemelendő azonban, hogy a tiazid és tiazidszerű (indapamid, klórtalidon) diuretikumok nemcsak diuretikus hatással bírnak, hanem direkt vasodilatator hatással is. Ezért CKD 4–5. stádiumban rezisztens hypertonia esetén javasolt alkalmazásuk (ESH 2023) (1). Ezek alapján a vesefunkció lassú romlása esetén (bGFR <30 ml/min/1,73 m²) ezen gyógyszereket (tiazid vagy tiazidszerű diuretikum) nem lecserélni kell kacsdiuretikumra, hanem inkább a kacsdiuretikum mint kiegészítés jön szóba.

Kalciumcsatorna-blokkolók (CCB)

Ismert, hogy egyes dihidropiridin típusú CCB-k (például amlodipin, nifedipin) a proteinuriát fokozhatják/nem csökkentik a

hatékony vérnyomáscsökkentő hatásuk ellenére. Ez a kedvezőtlen hatásuk a RAS-gátlóval együtt adva már nem észlelhető. Ezért adásuk csak kombinációban ajánlott proteinuriás CKD-ban. A nondihidropiridin CCB-k viszont RAS-gátlóval kombinálva hatékonyabb proteinuriacsökkentő és vesefunkciót megőrző hatású a proteinuriás hypertoniás vesebetegekben, de normalbuminuriás vesebetegben ezt a kedvező nefroprotektív hatást nem igazolták.

4. Kiegészítő kardio-, illetve nefroprotektív gyógyszeres kezelés hypertoniás CKD-ban

A 2023-ban az ESH által magas vérnyomás kezeléséről összeállított irányelv CKD fejezetében is külön rész foglalkozik az elmúlt években a cardiovascularis és nefroprotektívban egyre nagyobb szerepet játszó gyógyszerek alkalmazásának javaslatával. Ezért ezeket röviden ismertetjük.

SGLT-2-gátlók

Az SGLT-2-gátló gyógyszereket diabetes kezelésére fejlesztették ki, és a kötelezően elvégzendő cardiovascularis hatásvizsgálatok során egyre több adat gyűlt, hogy a vércukorcsökkentő, illetve enyhe vérnyomáscsökkentő (4/2 Hgmm) hatásain túl a proteinuriát, vesefunkció csökkenését, szívéltelenséget, illetve a cardiovascularis kimenetelt is kedvezően befolyásolják. Ezek hátterében számos mechanizmus állhat, amelyek közül intraglomerularis nyomást csökkentő, illetve antifibrotikus hatások lehetnek a legfontosabbak. Napjainkban ezeket a gyógyszereket (dapagliflozin, empagliflozin) a diabetes fennállásától függetlenül alkalmaznunk kell CKD 2. stádiumától proteinuria/kóros albuminuria esetén mind a hazai, mind a nemzetközi ajánlások alapján (1, 2).

Finerenon

A RAAS-rendszer gátlása nemcsak a vérnyomás csökkentésén keresztül, hanem az aldosteron egyéb hatásainak gátlásán keresztül is kedvező – nefroprotektív, vascularis – hatású, ezért nem meglepő, hogy a nemrégiben kifejlesztett úgynevezett nem szteroid hatású MRA-k (például finerenon) is kedvezően befolyásolják mind a renalis, mind a cardiovascularis szövődeményeket minimális vérnyomáscsökkentő hatás (2,7/1,0 Hgmm) mellett. A kisebb szteroidhatásukat teszik felelőssé, hogy ezen gyógyszerek kevésbé hatékony vérnyomáscsökkentők, viszont a káliumszintet sem emelik lényegesen. Ezeket a kedvező hatásokat egyelőre csak diabeteses nephropathiás betegekben igazolták (3).

GLP-1-RA

A GLP-1-RA korábbról már széles körben elfogadott kedvező cardiovascularis hatása mellett proteinuriacsökkentő, renoprotektív hatásáról is egyre több adat van. Ezért a KDIGO 2024-es ajánlásában 2-es típusú diabeteses CKD-s betegek számára javasolt adásuk, ha a metformin és/vagy SGLT-2 kombinációval nem normalizálható a szénhidrát-anyagcsere vagy a fenti gyógyszerekkel szemben intolerancia/kontraindikáció áll fenn (4).

5. I/A – legmagasabb szintű evidenciák hypertóniás CKD-s betegek kezelésében (ESH 2023 ajánlása alapján) (1)

A hypertóniás krónikus vesebetegek kezelésében számos kérdésre még nem tudjuk a pontos választ. Utalunk itt a

célvérnyomásérték, illetve gyógyszeres kombinációkkal kapcsolatos adatok hiányára. Fontos azonban, hogy összefoglaljuk/kiemeljük azokat a követendő evidenciákat (tényeket), amelyeket több kontrollált, randomizált vizsgálatban is igazoltak, ezért tényként fogadhatjuk el.

I/A szintű evidenciák a hypertóniás CKD-ban szenvedő betegek kezelésében

1. A vérnyomást a CKD minden stádiumában ellenőrizni kell, mivel a hypertónia a legfontosabb rizikófaktor a végállapotú veseelégtelenség kialakulásában.
2. Mind diabeteses, mind nem diabeteses hypertóniás CKD-s betegben a vérnyomáscsökkentő kezelés lassítja a vese-funkció-romlás ütemét, a végállapotú veseelégtelenség kialakulásának és a CV esemény lehetőségét.
3. Minden CKD-betegben elsődleges cél a rendelői vérnyomás <140/90 Hgmm elérése.
4. Mérsékelt (UACR 30–300 mg/g) vagy súlyos (UACR >300 mg/g) proteinuriás CKD-ban az ACE-gátló vagy ARB dózist a maximálisan tolerálható dózissal kell feltitrálni.
5. SGLT-2-gátló kezelés indítása javasolt mind diabeteses, mind nem diabeteses CKD-s betegeknek, ha az eGFR >20 ml/min/1,73 m².
6. Nem szteroid hatású MRA – finerenon javasolt 2-es típusú diabeteses, albuminuriás, CKD-betegeknek, ha eGFR >25 ml/min/1,73 m².

Irodalom

1. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2023;41(12):1874-2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
2. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a felnőttkori idült vesebetegség diagnosztikájáról és kezeléséről. Egészségügyi Közlöny 2021;LXXI(18):1761-1826.
3. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney International 2021;99:S1-S87. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>
4. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International 2024;105(Suppl4S):S117-S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
5. A hypertóniabetegség ellátásának irányelvei. 11., módosított, javított és kiegészített kiadás. Hypertonia és Nephrologia 2018;22(Suppl.5):S1-S36.

REFERÁTUM

A többszörös kockázati tényezők befolyásolásának hatása a magas vérnyomásban szenvedő páciensek cardiovascularis kimeneteli mutatóira

Peng X, Zhuang M, Song Q, Bai J, Cai J. Influence of multiple risk factor control level on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. European Heart Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes. Előzetes elektronikus közlés: 2024.07.11. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcae056>

Nem vizsgálták részletesen, hogy milyen összefüggés van az alapállapotban meghatározott kockázati tényezők befolyásoltsági szintje és a cardiovascularis események között a magas vérnyomás miatt kezelt betegekben. Ugyancsak nem világos, hogy vajon a kockázati tényezőknek az alapvizsgálatkori ellenőrzöttségi szintje egyértelműen összefüggésben van-e a cardiovascularis kimenetellel a magas vérnyomás miatt kezelésben részesülő személyekben. A „Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients” tanulmány (STEP) eredményeit elemezték. Kizárták az elemzésből azokat a pácienseket, akiknél nem voltak teljesek a kockázati tényezőkre vonatkozó adatok az alapvizsgálatkor. Az elsődleges kimeneteli mutató a cardiovascularis események és a teljes halálozás együttes gyakorisága volt. Cox proporcionális hazard modellben számították ki a kockázati arányt (hazard ratio – HR), valamint elemezték az összefüggést a kockázati tényezők ellenőrzöttségének a mértéke (>6, 5, 4 és ≤3) és a cardiovascularis kimeneteli mutatók között. Összesen 8337 vizsgálati résztvevő adatait elemezték, a követési idejének a mediánja 3,19 év volt. Minden egyes nem megfelelően kontrollált kockázati tényező

24%-kal nagyobb cardiovascularis kockázattal járt együtt (HR 1,24, 95%-os konfidenciaintervallum [CI] 1,11–1,37). Összehasonlítva azokkal a személyekkel, akiknél a kockázati tényezők ellenőrzöttségének a mértéke optimális volt, azok között a páciensek között, akiknél ≤3 rizikófaktor volt kontrollált, a cardiovascularis rizikó 95%-kal volt nagyobb (HR 1,95, 95%-os CI 1,37–2,77). A többszörös kockázati tényezők befolyásolásának a védőhatását nem befolyásolta az, hogy a betegek standard vagy intenzív vérnyomáscsökkentő kezelést kaptak-e (az interakciót mutató P=0,71). A közlemény eredményei alapján, lépcsőzetes összefüggés volt kimutatható a cardiovascularis kockázat és a kockázati tényezők ellenőrzöttségének a mértéke között a magas vérnyomásban szenvedő személyekben. Minél több rizikófaktor volt megfelelően kontrollált, annál kisebb volt a cardiovascularis kockázat, függetlenül a vérnyomáscsökkentő kezelési stratégiától. A kockázati tényezők átfogó befolyásolása szükséges ahhoz, hogy a magas vérnyomásban szenvedő személyek cardiovascularis kockázatát csökkenteni lehessen.

Vályi Péter