

Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów dializowanych

C. Venkata S. Ram, MD, Andrew Z. Fenves, MD

Management of Hypertension in Hemodialysis Patients

Current Hypertension Reports 2008; 11: 292-298

Tłum. dr n. med. Piotr Jędrusik



W SKRÓCIE

Nadciśnienie tętnicze jest bardzo częste u pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek i występuje u większości pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD). W znacznym stopniu odpowiada za przedwczesny rozwój chorób układu krążenia u pacjentów dializowanych. Patofizjologia nadciśnienia tętniczego w schyłkowej niewydolności nerek jest złożona, a zaburzenia regulacji ciśnienia tętniczego u pacjentów poddawanych hemodializie zależą prawdopodobnie od wielu mechanizmów. U niektórych z tych pacjentów obserwuje się nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, w tym chorych dializowanych, konieczna jest intensywne kontrole ciśnienia tętniczego. U pacjentów dializowanych, metody nefarmakologiczne zwykle nie wystarczają do uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego i często konieczne jest podawanie wielu leków. Leki hamujące aktywność układu renina–angiotensyna mają wiele zalet u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub schyłkową niewydolnością nerek, ale skuteczna kontrola ciśnienia u pacjentów dializowanych nierzadko wymaga zastosowania również leków z innych grup. Lekarze zajmujący się leczeniem nadciśnienia tętniczego u pacjentów dializowanych powinni znać właściwości farmakokinetyczne leków w niewydolności nerek i odpowiednio dobierać ich dawki. W celu zmniejszenia chorobowości u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek zaleca się intensywną kontrolę nadciśnienia tętniczego u tych chorych.

Wprowadzenie

Nadciśnienie tętnicze u pacjentów poddawanych przewlekłej dializoterapii jest dużym wyzwaniem terapeutycznym dla współczesnej medycyny klinicznej. Nadciśnienie tętnicze to zarówno przyczyna, jak i konsekwencja przewlekłej choroby nerek oraz schyłkowej niewydolności nerek (ESRD), dlatego jest ono częstym problemem u pacjentów dializowanych i stanowi w tej grupie dużego ryzyka niezwykle ważny czynnik przyczyniający się do zwiększonej chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Nadciśnienie tętnicze występuje u ponad 80% pacjentów z ESRD.¹ Zarówno częstość występowania nadciśnienia, jak i jego nasilenie u pacjentów poddawanych hemodializom lub leczonych za pomocą przewlekłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej stale się zwiększają. Pomimo postępu w rozumieniu fizjologii mechanizmów kontroli ciśnienia tętniczego i zwiększających się możliwości farmakologicznego wpływania na te mechanizmy nadciśnienie u pacjentów z ESRD pozostaje słabo kontrolowa-

ne (tab. 1). Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze przyczynia się natomiast do zwiększonej chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów dializowanych.

Nadciśnienie tętnicze jest czynnikiem ryzyka chorób naczyń, przyspieszonego rozwoju miażdżycy, przerostu lewej komory oraz dysfunkcji serca. Choroby układu krążenia odpowiadają za dużą umieralność pacjentów z ESRD, a nadciśnienie tętnicze jest czynnikiem, który najsilniej wiąże się z występowaniem chorób układu krążenia w tej populacji.² Obecność innych czynników ryzyka chorób układu krążenia, takich jak cukrzyca i zaburzenia lipidowe, powoduje dalszy wzrost ryzyka u pacjentów z ESRD.

Czynniki patofizjologiczne

Etiologia nadciśnienia tętniczego w ESRD jest złożona i wieloczynnikowa. Wraz z wystąpieniem i progresją nadciśnienia tętniczego w ESRD dochodzi do znacznych zmian środowiska hemodynamicznego, a mechanizmy kontroli krążenia

wchodzą w złożone interakcje. Ze względu na te skomplikowane zależności między różnymi procesami patofizjologicznymi leczenie nadciśnienia tętniczego w ESRD jest niezwykle trudne, a skuteczność leków często nieprzewidywalna. U wielu pacjentów poddawanych dializom usunięcie nadmiaru płynów i uzyskanie suchej masy poprawia kontrolę ciśnienia tętniczego. U pacjentów z ESRD dochodzi do wzrostu pojemności minutowej z powodu niedokrwiistości. U pacjentów z ESRD i prawidłowym ciśnieniem tętniczym zwiększeniu pojemności minutowej towarzyszy zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego, natomiast u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie dochodzi do tej przeciwstawnej zmiany adaptacyjnej, czego konsekwencją jest wzrost ciśnienia tętniczego. Rozważania zamieszczone w tym artykule odnoszą się do pacjentów poddawanych hemodializom, natomiast zasadniczo nie dotyczą, z pewnymi wyjątkami, pacjentów leczonych za pomocą dializy otrzewnowej. Uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów poddawanych dializom otrzewnowym sprawia mniejsze trudności niż u pacjentów poddawanych hemodializom.

Wzrost objętości płynu pozakomórkowego

Objętość płynu pozakomórkowego jest prawdopodobnie najważniejszym czynnikiem decydującym o występowaniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z ESRD.³⁻⁷ Zwiększeniu objętości płynu pozakomórkowego nie zawsze towarzyszą widoczne obrzęki. Wzrost objętości płynu pozakomórkowego prowadzi do zwiększenia pojemności minutowej w warunkach nieprawidłowego systemowego oporu naczyniowego, czego ostatecznym rezultatem jest wzrost ciśnienia tętniczego. Nierównowaga hemodynamiczna jest dodatkowo pogłębianą przez niedostateczne hamowanie mechanizmów naczynioskurczowych, takich jak aktywacja układu renina–angiotensyna, oraz współczulnego układu nerwowego.^{8,9} Ultrafiltracyjny komponent dializ obniża ciśnienie tętnicze u pacjentów z ESRD (niekiedy dość gwałtownie), co odzwierciedla zależność ciśnienia u tych pacjentów od czynnika objętościowego. U niektórych pacjentów poprawa ciśnienia tętniczego może jednak wymagać częstych dializ. Oznacza to, że nawet w tzw. nadciśnieniu tętniczym zależnym od objętości sam wpływ płynu pozakomórkowego może nie tłumaczyć dynamiki ciśnienia tętniczego w ESRD. Mimo to uzyskanie i utrzymanie suchej masy ciała jest czynnikiem o zasadniczym znaczeniu w leczeniu nadciśnienia tętniczego w ESRD. Niedostateczne usunięcie nadmiaru objętości płynu pozakomórkowego jest główną przyczyną opornego nadciśnienia u pacjentów dializowanych. Sucha masa nie jest czymś stałym i także ulega zmianom. Niemożliwe jest stałe utrzymywanie pacjenta w stanie suchej masy: celem jest raczej zapobieganie przeciążeniu objętościowemu jako czynnikiem patogenetycznemu powodującemu utrzymywanie się nadciśnienia tętniczego. Nadmiar płynu pozakomórkowego w ESRD wynika z utraty czynności wydalniczej nerek oraz braku czynników naczyniokurczowych pochodzenia nerkowego, takich jak prostaglandyny. Ponieważ homeostaza ciśnienia tętniczego zależy nie tylko od czynnika objętościowego, ale również od naczynioskurczowej aktywności układu renina–angiotensyna i układu współczulnego, nieodpo-

wiednia aktywność tych układów w sytuacji przeciążenia objętościowego (tj. zwiększona lub nawet prawidłowa, ale nie zmniejszona) niewątpliwie przyczynia się do pojawiania się i progresji nadciśnienia tętniczego u dializowanych pacjentów z ESRD.

O roli układu renina–angiotensyna w genezie nadciśnienia tętniczego w ESRD świadczy skuteczność obustronnej nefrektomii, która powoduje natychmiastowe usunięcie głównego źródła reniny u pacjentów poddawanych dializom. Stwierdza się ujemną korelację między systemowym oporem naczyniowym a aktywnością adenozynotrifosfatazy (ATP-azy) sodowo-potasowej. U pacjentów dializowanych dochodzi do zwiększenia wydzielania ouabainopodobnych inhibitorów aktywności ATP-azy sodowo-potasowej. Kiedy w mięśniach gładkich naczyń zahamuje się działanie ATP-azy sodowo-potasowej, następuje wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia sodu, a także stężenia jonów wapnia w cytozolu, co prowadzi do istotnego skurczu naczyń. Niezależnie od mechanizmu skurczu naczyń usunięcie nadmiaru objętości płynu pozakomórkowego i uzyskanie suchej masy często poprawia kontrolę ciśnienia tętniczego u pacjentów poddawanych dializom. Warto pamiętać o tym, że odzwierciedleniem stopnia przeciążenia objętościowego jest raczej wzrost ciśnienia tętniczego niż pojawienie się jawnych obrzęków. Należy również zwracać uwagę pacjentów na to, że terapeutyczne korzyści z dializ mogą się utrzymywać, pod warunkiem że w okresach między zabiegami dializy ogranicza się spożycie soli.

Aktywacja układu renina–angiotensyna

Rola układu renina–angiotensyna w etiologii nadciśnienia tętniczego w ESRD została dobrze poznana.^{8,9} U pacjentów z ESRD poddawanych hemodializom występują nieprawidłowe zależności między objętością krwi, frakcją wymiennalnego sodu oraz aktywnością reninową osocza. Obustronna nefrektomia poprawia kontrolę ciśnienia tętniczego u dializowanych pacjentów z ciężkim nadciśnieniem, zapewne na skutek usunięcia podstawowego biologicznego źródła reniny. Pośrednim dowodem na znaczenie układu renina–angiotensyna w rozwoju nadciśnienia tętniczego z ESRD jest szybki efekt terapeutyczny obserwowany po zastosowaniu leków hamujących aktywność tego układu. W genezie nadciśnienia tętniczego u pacjentów dializowanych pewną rolę może również odgrywać aldosteron. Brak hamowania aktywności układu renina–angiotensyna pomimo zwiększenia objętości wewnątrz-naczyniowej wskazuje na ten mechanizm jako na główny czynnik powodujący skurcz naczyń i wzrost ciśnienia tętniczego u pacjentów poddawanych dializom.

Aktywność współczulnego układu nerwowego

Wiadomo, że mocznica i ESRD wiążą się ze zwiększoną aktywnością współczulnego układu nerwowego.¹⁰⁻¹² Rolę aktywacji układu współczulnego potwierdziły pomiary aktywności nerwu strzałkowego u pacjentów z ESRD.¹³ Sygnał aferentny powodujący wzrost aktywności układu współczulnego pochodzi prawdopodobnie z samych nerek, ponieważ po ich usunięciu obserwuje się zmniejszenie aktywności nerwu strzałkowego. Mimo że u pacjentów z ESRD stężenie katecholamin w osoczu jest zwiększone, dane te

należy interpretować ostrożnie ze względu na zmiany metabolizmu oraz kinetyki adrenaliny i noradrenaliny w przewlekłej chorobie nerek. Wzrost aktywności układu współczulnego jest wyzwalany przez pobudzający sygnał, który pochodzi z niewydolnych nerek: mocznicza stymuluje chemowrażliwe włókna aferentne w nerkach. Wybiórcze chirurgiczne usunięcie tych włókien nerwów nerkowych zapobiega nadciśnieniu tętniczemu w przypadku eksperymentalnego uszkodzenia nerek. U leczonych za pomocą hemodializ pacjentów, których poddano obustronnej nefrektomii, stwierdza się taką samą aktywność wyładowań we włóknach współczulnych jak u zdrowych osób z grupy kontrolnej. Innym możliwym mechanizmem neurogennym u pacjentów z niedokrwistością jest zmniejszenie ośrodkowego napięcia włókien dopaminergicznych. W przewlekłej niewydolności nerek biologiczne działanie dopaminy jest osłabione, co powoduje odruchowe zwiększenie aktywności układu współczulnego. Wśród możliwych mechanizmów nadciśnienia tętniczego w ESRD, które wiązałyby się z aktywacją współczulnego układu nerwowego, wymienia się również nieprawidłowe napięcie nerwu błędnego oraz zmniejszenie czułości baroreceptorów.

Stosowanie erytropoetyny

Terapeutyczne zastosowanie rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny (rHuEPO) jest istotnym postępowaniem w leczeniu niedokrwistości u pacjentów z ESRD, w tym chorych poddawanych hemodializom. Niestety, rHuEPO powoduje wzrost ciśnienia tętniczego, ponieważ wywołuje skurcz naczyń i zwiększa lepkość krwi (tab. 2),¹⁴⁻¹⁶ a skorygowanie niedokrwistości zapobiega również rozkurczowi naczyń zależnemu od hipoksji. Wzrost ciśnienia tętniczego po zastosowaniu rHuEPO następuje w ciągu 2-12 tygodni leczenia. Ważnymi czynnikami sprzyjającymi wzrostowi ciśnienia są szybkie skorygowanie niedokrwistości oraz wcześniejsze występowanie nadciśnienia tętniczego. Zarówno niedokrwistość, jak i stan jej nadmiernego wyrównania mogą być szkodliwe, dlatego należy dokładać wszelkich starań, aby utrzymywać stężenie hemoglobiny we krwi najwyżej na poziomie 10-12 g/dl.

U pacjentów otrzymujących rHuEPO dożylnie ryzyko nadciśnienia tętniczego jest większe niż u pacjentów przyjmujących lek podskórnie, a stopień wzrostu ciśnienia tętniczego zależy od dawki leku. Leczenie za pomocą rHuEPO zwiększa lepkość i objętość krwi oraz stężenie endoteliny i katecholamin w osoczu, a także może bezpośrednio wywoływać skurcz naczyń. Korzyści ze stosowania rHuEPO polegające na wyrównaniu niedokrwistości przeważają jednak nad ryzykiem wynikającym z nadciśnienia tętniczego, ponieważ wzrost ciśnienia tętniczego można opanować dializoterapią i lekami hipotensyjnymi. Dawka rHuEPO może zostać zmniejszona, jeżeli stosuje się uzupełniające leczenie, np. żelazem, co pozwala na zminimalizowanie ryzyka nadciśnienia tętniczego.

Kationy dwuwartościowe i parathormon

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia jest zwiększone, a u dializowanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia

Tabela 1. Przyczyny braku kontroli nadciśnienia u pacjentów dializowanych

Zadowolenie personelu medycznego z wartości ciśnienia tętniczego osiągniętych u pacjentów
Nieprzywiązywanie dostatecznej uwagi do modyfikacji stylu życia
Nieprzestrzeganie przez pacjenta zaleceń terapeutycznych dotyczących spożycia soli i podaży płynów
Nieodpowiednia ultrafiltracja
Nieodpowiednia farmakoterapia
Wtórne postaci nadciśnienia

wykazuje bezpośredni patofizjologiczny związek z wysokością ciśnienia tętniczego. W przeprowadzonych badaniach wykazano dodatnią korelację między wewnątrzkomórkowym i wewnątrzplątkowym stężeniem wapnia, stężeniem parathormonu (PTH) w surowicy oraz ciśnieniem tętniczym u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.¹⁷⁻¹⁹ Hiperkalcemia częściej prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego w sytuacji zwiększonego stężenia PTH, a efekt ten wynika ze skurczu naczyń, a nie ze zmian pojemności minutowej. Do czynników, które przyczyniają się do hiperkalcemii w ESRD, należą podawanie egzogennych analogów witaminy D oraz doustna suplementacja wapnia. Wzrost aktywności układu renina-angiotensyna i współczulnego układu nerwowego również może prowadzić do zwiększenia stężenia wapnia w cytozolu. Wyrównanie nadczynności przytarczyc przez podawanie witaminy D lub usunięcie przytarczyc może obniżyć ciśnienie tętnicze u pacjentów z ESRD. Wydaje się, że PTH odgrywa rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego związanego z hiperkalcemią w ESRD.

Czynniki śródbłonkowe

Rola czynników śródbłonkowych w regulacji napięcia naczynioruchowego i systemowego oporu naczyniowego została dobrze poznana. Napięcie naczyń zależy od dostępności i działania śródbłonkowego czynnika naczyniorozkurczowego, który zidentyfikowano jako tlenek azotu (NO).²⁰ Bezwzględny lub względny niedobór NO prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego, a ten mechanizm może odgrywać pewną rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego związanego z dializami.^{21,22} Stopień, w jakim niedobór NO przyczynia się do nadciśnienia tętniczego w przewlekłej niewydolności nerek, nie został jednoznacznie ustalony. W ESRD endogenny inhibitor NO, asymetryczna dimetyloarginina, ulega nagromadzeniu i w ten sposób może sprzyjać nadciśnieniu tętniczemu. Przyczyną zmniejszenia dostępności NO może być również zwiększona aktywność układu współczulnego.

W naczyniach krwionośnych następuje też ekspresja śródbłonkowego czynnika naczynioskurczowego, czyli endoteliny-1 (ET-1). ET-1 sprzyja skurczowi naczyń i włóknieniu. Wyrażano pogląd, że u pacjentów z ESRD i nadciśnieniem tętniczym stężenie ET-1 może być większe niż u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem. Warto zauważyć, że zmiany stężenia ET-1 są większe u pa-

Tabela 2. Czynniki odgrywające rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych erytropoetyną

Zwiększona lepkość krwi
Zwiększona objętość krwi
Zwiększony całkowity opór obwodowy
Utrata rozkurczu naczyń stymulowanego hipoksją
Zwiększona wrażliwość na krążące katecholaminy i angiotensynę II
Bezpośrednie działanie naczynioskurczowe
Zwiększone stężenie wapnia w cytozolu
Pobudzenie wydzielania endoteliny

pacjentów poddawanych hemodializom niż pacjentów leczonych za pomocą dializ otrzewnowych. ET-1 może więc bezpośrednio lub pośrednio podlegać nieprawidłowej regulacji u dializowanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.^{23,24}

Prostaglandyny

Prostaglandyny wytwarzane w nerkach oraz prostacyklina powodują rozkurcz naczyń, więc niedobór tych cytokin w ESRD może prowadzić do wzrostu ciśnienia tętniczego. Czynniki te równoważą ponadto wpływ czynników naczynioskurczowych. Prostaglandyny wytwarzane w nerkach mogą więc odgrywać patologiczną rolę w regulacji ciśnienia tętniczego u pacjentów z ESRD.

Leczenie nadciśnienia tętniczego

Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów dializowanych może być trudne i wymaga uwzględnienia pewnych czynników hemodynamicznych i farmakologicznych. Podobnie jak w leczeniu nadciśnienia tętniczego w populacji ogólnej, zanim rozpocznie się farmakoterapię, należy podjąć próby stosowania metod nefarmakologicznych.^{25,26} Należy wprowadzić zmiany stylu i higieny życia w celu utrzymania odpowiedniego stanu zdrowia układu krążenia. Jeżeli te środki zawiodą lub są niewystarczające, u pacjenta dializowanego trzeba wybrać odpowiednie leki hipotensyjne. Krokiem o zasadniczym znaczeniu dla kontroli ciśnienia tętniczego jest uzyskanie i utrzymanie optymalnej suchej masy ciała przez odpowiednie ograniczenie podaży sodu i płynów oraz właściwą częstotliwość wykonywania dializ.²⁷ Po rozpoczęciu dializoterapii suchą masę należy osiągnąć w ciągu 6-8 tygodni, pamiętając o tym, że ujemny bilans płynów nie powinien przekraczać 1-2 kg tygodniowo. Nadmierna ultrafiltracja może prowadzić do hipoperfuzji i niedokrwienia. Niemożliwe jest dokładne zdefiniowanie suchej masy, ale pod względem klinicznym pojęcie to można scharakteryzować jako taką masę ciała pod koniec dializy, poniżej której dalsza ultrafiltracja powoduje nadmierny spadek ciśnienia tętniczego. W praktyce oszacowanie suchej masy jest problemem: zaproponowano kilka służących temu metod, ale żadna z nich nie nadaje się do zastosowania w zwykłej praktyce klinicznej. Mimo to utrzymywanie odpowiedniego bilansu płynów ma duże znaczenie kliniczne u pacjentów dia-

lizowanych.²⁸⁻³⁰ Choć intensywne ultrafiltracja jest czasami wskazana (z powodu zastoinowej niewydolności serca, powikłanego nadciśnienia itd.), ale zbyt intensywne dializoterapie może prowadzić do paradoksalnego nadciśnienia tętniczego z powodu aktywacji układu renina–angiotensyna i współczulnego układu nerwowego.

Jeżeli nadciśnienie tętnicze nie jest ciężkie, nie należy rozpoczynać farmakoterapii hipotensyjnej przed osiągnięciem suchej masy. U pacjentów, którzy już przyjmują leki hipotensyjne, w trakcie osiągnięcia suchej masy podczas dializoterapii można zmniejszyć dawki leków. U wielu pacjentów samo uzyskanie suchej masy wystarcza do obniżenia ciśnienia tętniczego do wartości docelowych. Problem polega na tym, że ciśnienie tętnicze często wzrasta w okresach między kolejnymi dializami. W celu leczenia nadciśnienia tętniczego występującego między dializami wskazane jest ostrożne stosowanie leków hipotensyjnych. Uważnie monitorowana ultrafiltracja jest najważniejszym czynnikiem wpływającym na skuteczność kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów dializowanych. Ze względu na trudności z szacowaniem suchej masy nefrologi muszą kierować się własną oceną i doświadczeniem klinicznym. Duże znaczenie ma utrzymywanie przez pacjentów odpowiedniego stanu odżywienia w celu uzupełnienia korzyści z hemodializ.

Jeśli odpowiednia ultrafiltracja nie wystarcza do uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego, należy zastosować leki hipotensyjne. Z wyjątkiem diuretyków możliwości farmakoterapii u pacjentów dializowanych nie różnią się zbyt od możliwości leczenia nadciśnienia pierwotnego. Z perspektywy patofizjologicznej pożądane jest wykorzystywanie do leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów dializowanych leków hamujących aktywność układu renina–angiotensyna, ale z naszego doświadczenia wynika, że zwykle nie jest to wystarczające i często konieczne jest stosowanie wielu leków. Lekarze powinni być zaznajomieni ze zmianami farmakokinetyki leków hipotensyjnych w niewydolności nerek i odpowiednio wybierać leki oraz ich dawki.

Inhibitory układu renina–angiotensyna

Kilka czynników wpływających na parametry hemodynamiczne w ESRD zależy od aktywności układu renina–angiotensyna, dlatego metody farmakologicznego hamowania aktywności tego układu są powszechnie stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów dializowanych.³¹⁻³³ Hamowanie aktywności układu renina–angiotensyna za pomocą inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) lub sartanów zmniejsza systemowy opór naczyniowy bez zmian pojemności minutowej. Wykazano, że u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek inhibitory układu renina–angiotensyna są nie tylko skutecznymi lekami hipotensyjnymi, wpływają również korzystnie na rokowanie. Nie udowodniono jednak, czy odnosi się to także do pacjentów z ESRD. Skuteczne hamowanie aktywności układu renina–angiotensyna w połączeniu z dializami powoduje regresję przerostu lewej komory.

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę

Inhibitory ACE mogą zmniejszać stężenie krążącej angiotensyny (a także aldosteronu) i w ten sposób znosić naczynioskurczowe

konsekwencje nieodpowiedniej aktywacji układu renina–angiotensyna u pacjentów z ESRD. Zaletą inhibitorów ACE w porównaniu z lekami wywierającymi bezpośrednie działanie naczyniorozkurczowe jest hamowanie przeciwstawnej kompensacyjnej aktywności takich układów jak układ współczulny. Dlatego obniżenie ciśnienia tętniczego, jeżeli taki efekt zostanie uzyskany, ma szansę utrzymać się podczas kontynuacji leczenia inhibitorem ACE. Ponadto inhibitory ACE poprawiają wrażliwość tkanek na insulinę lub przynajmniej jej nie pogarszają, co jest korzystne u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą. Większość pacjentów poddawanych dializom wymaga podawania wielu leków hipotensyjnych, z których jednym powinien być inhibitor układu renina–angiotensyna, jeżeli nie ma przeciwwskazań do takiego leczenia i nie wywołuje ono działań niepożądanych.

Inhibitory ACE są dobrze tolerowane. Do możliwych działań niepożądanych należą kaszel, obrzęk naczynioruchowy, wysypka oraz rzadko leukopenia. Istotnym działaniem niepożądanym inhibitorów ACE jest nasilanie niedokrwistości u pacjentów dializowanych. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek efekt ten jest nieprzewidywalny (i może pozostać nierozpoznany) ze względu na przewlekły, podstępny charakter, a także udział innych czynników przyczyniających się do rozwoju niedokrwistości w przebiegu ESRD. Hamowanie aktywności angiotensyny II może blokować transdukcję sygnału ekspresji erytropoetyny na poziomie komórkowym. Opisywano również reakcje anafilaktyczne związane ze stosowaniem inhibitorów ACE u pacjentów z ESRD poddawanych dializom z użyciem wysokoprzepływowych dializatorów kapilarnych.

Sartany

Farmakologiczne działanie sartanów polega na blokowaniu wpływu angiotensyny II na naczynia krwionośne i inne tkanki. Głównym mechanizmem działania sartanów w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest hamowanie skurczu naczyń zależnego od angiotensyny II. W pewnym stopniu leki te działają również przez pośrednią modulację napięcia układu współczulnego. Sartany są niezwykle przydatne u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, a zwłaszcza u tych z nefropatią cukrzycową oraz innymi chorobami przebiegającymi z białkomoczem,³⁴⁻³⁶ nie ustalono jednak, czy można ekstrapolować te korzyści na pacjentów z ESRD. Mimo to, podobnie jak inhibitory ACE, sartany również mają wiele hemodynamicznych i niehemodynamicznych zalet w leczeniu nadciśnienia tętniczego związanego z ESRD, natomiast w przeciwieństwie do inhibitorów ACE rzadko wywołują kaszel, wysypkę czy obrzęk naczynioruchowy. Co więcej, u pacjentów poddawanych dializom z użyciem wysokoprzepływowych dializatorów kapilarnych reakcje anafilaktyczne na sartany również zdarzają się rzadko.

Antagoniści wapnia

Wewnątrzkomórkowy wapń oddziałuje w różny sposób na mechanizmy kontroli ciśnienia tętniczego, wpływając na mięśnie gładkie naczyń oraz inne układy o działaniu presyjnym (układ współczulny, układ renina–angiotensyna itd.). Antagoniści wapnia blokują

kanały wapniowe zależne od potencjału, hamując w ten sposób aktywność mięśni gładkich naczyń. Ze względu na udowodnione właściwości hipotensyjne leki z grupy antagonistów wapnia są powszechnie stosowane u pacjentów poddawanych hemodializom.³⁷⁻³⁹ Pochodne dihydropirydyny (nifedypina, amlodypina i felodypina) są skuteczniejsze niż antagoniści wapnia nienależący do grupy pochodnych dihydropirydyny (np. werapamil i diltiazem). Antagoniści wapnia wywierają silniejsze działanie hipotensyjne w stanie zwiększonej objętości wewnątrznaczyniowej, dlatego nadają się szczególnie do leczenia pacjentów z ESRD. Istotne jest również to, że farmakokinetyka antagonistów wapnia nie ulega zmianie w ESRD, a więc nie ma potrzeby modyfikowania ich dawek. Jak wynika z informacji zgromadzonych w bazie danych United States Renal Data System, stosowanie antagonistów wapnia w tej populacji chorych wiązało się z mniejszym ryzykiem chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych.⁴⁰ Ze względu na silne działanie hipotensyjne i ochronny wpływ na układ krążenia leki z tej grupy są powszechnie stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów dializowanych. Leczenie antagonistami wapnia (stosowanymi w monoterapii lub jako element leczenia skojarzonego) jest zasadniczo dobrze tolerowane przez pacjentów poddawanych dializom. Pochodne dihydropirydyny mogą wywoływać tachykardię lub bóle głowy, ale objawy te często ustępują w trakcie leczenia. Ze względu na ryzyko wywołania gwałtownego spadku ciśnienia tętniczego nie należy stosować nifedypiny podawanej podjęzykowo, chyba że nie ma żadnych innych możliwości leczenia. Pochodne dihydropirydyny mogą być bezpiecznie podawane razem z lekami hipotensyjnymi z innych grup, w tym β -adrenolitykami. Antagoniści wapnia nienależący do grupy pochodnych dihydropirydyny mogą wywoływać blok przedsionkowo-komorowy lub zmniejszać rzut serca u podatnych pacjentów i dlatego w połączeniu z β -adrenolitykami leki te należy stosować bardzo ostrożnie, jeżeli w ogóle, ze względu na potencjał synergistycznego działania depresyjnego na mięsień sercowy. Antagoniści wapnia nienależący do grupy pochodnych dihydropirydyny są jednak lekami preferowanymi w stosunku do pochodnych dihydropirydyny u pacjentów z tachyarytmiami nadkomorowymi, dławicą piersiową lub oboma tymi stanami.

β -adrenolityki

β -adrenolityki pozostają ważnym wyborem wśród różnych grup leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, w tym także u pacjentów z ESRD. W przeszłości były popularnym elementem terapii trójlekowej (lek naczyniorozkurczowy, β -adrenolityk i diuretyk) stosowanej w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Są przydatne w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z ESRD, ponieważ zmniejszają chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Uzasadnieniem dla stosowania β -adrenolityków u pacjentów z ESRD jest również duża częstość występowania choroby wieńcowej i zastoinowej niewydolności w populacji pacjentów poddawanych hemodializom. β -adrenolityki hamują aktywność reniny, co jest jeszcze jedną pożądaną właściwością farmakologiczną, któ-

ra ma duże znaczenie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub ESRD. Niektóre β -adrenolityki mają szczególne właściwości farmakologiczne (np. rozpuszczalność w tłuszczach, kardioprotekcyjność), które zwiększają ich przydatność w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub ESRD. Rzadko zdarza się, aby β -adrenolityk wystarczał do opanowania nadciśnienia u pacjentów poddawanych hemodializom, ale leki te są często niezbędnym elementem składowym terapii wielolekowej. Oprócz zwykłych przeciwwskazań do stosowania tych leków lekarze powinni również uwzględnić ich możliwe działania niepożądane, takie jak depresja, zaburzenia erekcji, męczliwość oraz zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej.

α -adrenolityki

Obecnie α -adrenolityki, takie jak prazosyna, terazosyna i dokazosyna, odgrywają coraz mniejszą rolę w leczeniu nadciśnienia tętniczego; często uważa się je za leki dalszego rzutu. Ze względu na dostępność innych, lepiej tolerowanych i skuteczniejszych leków hipotensyjnych wykorzystanie α -adrenolityków znacznie się zmniejszyło. Nie przeprowadzono żadnych perspektywnych badań z oceną klinicznych wyników leczenia α -adrenolitykami w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i nie udowodniono korzyści z ich stosowania. Jeżeli stosuje się α -adrenolityki u pacjentów z nadciśnieniem opornym, należy monitorować występowanie hipotonii ortostatycznej. Nie ma potrzeby modyfikowania dawek tych leków u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub ESRD.

Leki blokujące receptory α - i β -adrenergiczne

Aktywność układu adrenergicznego można również hamować za pomocą podwójnych antagonistów receptorów α - i β -adrenergicznych, czyli takich leków jak labetalol i karwedylol. Leki te nie były przedmiotem systematycznej oceny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub ESRD. Wykazano, że karwedylol wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów i glukozy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, ale nie wiadomo, czy te wyniki można odnosić również do pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub ESRD.

Agoniści układu współczulnego o działaniu ośrodkowym

Leki z grupy agonistów układu współczulnego działających na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak klonidyna, guanabenz i metyldopa, są obecnie rzadziej wykorzystywane w leczeniu i kontroli nadciśnienia tętniczego. Mała popularność tych leków wynika z ich działań niepożądanych, takich jak suchość w jamie ustnej, zaburzenia erekcji, męczliwość oraz wzrost ciśnienia z odbicia po przerwaniu przyjmowania leków. Stosowanie klonidyny u pacjentów z ESRD wymaga zmniejszenia jej dawki. Stwierdzono przydatność klonidyny w leczeniu zespołu niespokojnych nóg u pacjentów poddawanych przewlekłej dializoterapii. Podobnie jak inne leki hamujące aktywność układu współczulnego klonidyna jest uważana za lek dalszego rzutu w terapii nadciśnienia u pacjentów z ESRD. Ze względu na niekorzystny profil działań niepożądanych inhibitory układu współczulnego, takie jak rezerpina

i guanetydyna, są rzadko wykorzystywane do leczenia nadciśnienia w populacji pacjentów z ESRD.

Leki bezpośrednio rozszerzające naczynia krwionośne

Pomimo wprowadzenia skutecznej dializoterapii i nowoczesnych leków hipotensyjnych u niektórych pacjentów z ESRD wciąż istnieje potrzeba terapeutycznego stosowania leków starego typu bezpośrednio rozszerzających naczynia krwionośne, takich jak hydrałazy-na (w Polsce jest dostępna dihydrałazy-na – przyp. red.) i minoksydył (w Polsce jest niedostępny – przyp. red.), w celu uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Przed wprowadzeniem inhibitorów układu renina–angiotensyna i antagonistów wapnia leki bezpośrednio rozszerzające naczynia krwionośne były powszechnie wykorzystywane do kontroli nadciśnienia w ESRD. Zarówno hydrałazy-na, jak i minoksydył, stosowane w połączeniu z odpowiednią kontrolą objętości wewnątrznaczyniowej i blokadą receptorów β -adrenergicznych, powodowały istotne obniżenie ciśnienia tętniczego.

Ze względu na znaczną odruchową stymulację aktywności współczulnego układu nerwowego terapia lekami bezpośrednio rozszerzającymi naczynia krwionośne powinna być łączona z blokadą receptorów β -adrenergicznych, która umożliwia uniknięcie tachykardii. W celu zminimalizowania działań niepożądanych łączna dobowo dawka hydrałazyny nie powinna przekraczać 200 mg. Pod względem praktycznym minoksydył można uważać za silniejsze rozwiązanie alternatywne w stosunku do hydrałazyny. Jest to silny lek rozszerzający naczynia, którego stosowanie jest zalecane w leczeniu ciężkiego i opornego nadciśnienia. Profil działań niepożądanych minoksydyłu jest podobny jak w przypadku hydrałazyny, przy czym dodatkowo obserwuje się wzrost włosów i znaczną retencję płynów (którą można opanować za pomocą ultrafiltracji). Z tych przyczyn zastosowanie minoksydyłu jest ograniczone. Pomimo złożoności leczenia hydrałazyną i minoksydylem leki te wciąż odgrywają praktyczną rolę w leczeniu nadciśnienia opornego, jeżeli są stosowane we właściwy sposób.

Nadciśnienie wtórne

Wtórne postaci nadciśnienia tętniczego należy rozważać u dializowanych pacjentów z nadciśnieniem opornym, na podstawie parametrów klinicznych i laboratoryjnych. Mimo że nadciśnienie tętnicze u pacjentów z ESRD jest na ogół zaawansowane i powiązane z upośledzeniem czynności nerek, u wybranych chorych, kierując się obrazem klinicznym, można poszukiwać przyczyn wtórnego nadciśnienia (np. nadciśnienia naczyniowonerkowego, przyczyn endokrynologicznych lub bezdechu podczas snu). Zakres diagnostyki zależy od klinicznego przebiegu choroby, charakterystyki pacjenta oraz wyników badań dodatkowych.

Szczególne czynniki wpływające na ciśnienie tętnicze w schyłkowej niewydolności nerek

Uważa się, że długotrwała (i powolna) ultrafiltracja może pozwalać na skuteczniejszą kontrolę nadciśnienia u pacjentów z ESRD. Mechanizm, który powoduje, że długotrwałe dializy są pomocne, nie został wyjaśniony; być może efekt ten zależy od eliminacji sub-

stancji o działaniu naczynioskurczowym. U niektórych pacjentów poddawanych hemodializom samo uzyskanie suchej masy ciała może nie być wystarczające.^{41,42} Niektóre badania wskazują również na to, że nocne dializy mogą poprawiać kontrolę ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem i ESRD. Z niedawnych obserwacji wynika, że domowe pomiary ciśnienia mogą być niezwykle przydatne w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów poddawanych hemodializom, a modyfikując dawki leków hipotensyjnych, należy zawsze w miarę możliwości uwzględniać wartości ciśnienia zmierzone poza warunkami klinicznymi.⁴³ Ta metoda zasługuje na powszechniejsze wykorzystywanie w populacji poddawanej hemodializom, nie tylko w ESRD, ale również u wszystkich pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Pomiary ciśnienia tętniczego poza warunkami klinicznymi mają większą wartość niż pomiary dokonywane w ośrodku dializoterapii; wiadomo, że rejestracja ciśnienia w czasie dializ jest metodą czulszą i bardziej przydatną w leczeniu nadciśnienia tętniczego niż pomiary dokonywane przed dializami i po ich zakończeniu.⁴⁴

Wnioski

Nadciśnienie tętnicze (w krążeniu systemowym) jest niezwykle częste w populacji pacjentów z ESRD i występuje u większości chorych poddawanych hemodializom lub leczonych za pomocą dializy otrzewnowej. Żle kontrolowane nadciśnienie tętnicze jest istotnym czynnikiem przyczyniającym się do przedwczesnej chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie dużego ryzyka. Nadciśnienie tętnicze w ESRD wynika z niekorzystnych interakcji licznych mechanizmów hemodynamicznych i naczynioruchowych, które wywołują i podtrzymują wzrost ciśnienia. Jeżeli ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane, pacjenci z ESRD są narażeni na występowanie różnych powikłań neurologicznych i sercowo-naczyniowych. W leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów dializowanych należy uwzględnić brak nocnego spadku ciśnienia tętniczego, a także pomiary ciśnienia tętniczego między dializami oraz wyniki ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego. Intensywna kontrola nadciśnienia tętniczego jest niezbędna w celu ograniczenia progresji ESRD.⁴⁵ Pomimo kontrowersji dotyczących tego, czy nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego pogarsza wyniki leczenia u pacjentów poddawanych przewlekłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej,⁴⁶ nie

przeprowadzono żadnych rygorystycznie kontrolowanych prób klinicznych w celu zbadania leczenia nadciśnienia tętniczego w populacji pacjentów dializowanych.⁴⁷ Rozważania zawarte w tym artykule odnoszą się głównie do hemodializ (które są zabiegami wykonywanymi u większości pacjentów z ESRD w Stanach Zjednoczonych), a nie do dializy otrzewnowej. U pacjentów leczonych za pomocą dializy otrzewnowej kontrola ciśnienia tętniczego jest lepsza niż u pacjentów poddawanych hemodializom. Parametry hemodynamiczne w czasie dializy otrzewnowej są stabilniejsze niż podczas hemodializy. Dializa otrzewnowa rzadziej niż hemodializa powoduje więc aktywację przeciwnych mechanizmów regulacyjnych, takich jak układ renina-angiotensyna i współczulny układ nerwowy, a eliminacja drogą dializy otrzewnowej jest inna i bardziej zbliżona do fizjologicznej niż w przypadku hemodializ.

Kontrola nadciśnienia tętniczego u pacjentów dializowanych wymaga odpowiednich i wydajnych dializ w celu utrzymania suchej masy, a także intensywnego stosowania leków hipotensyjnych. Często konieczne jest jednoczesne podawanie wielu leków hipotensyjnych. Wybór i dawkowanie leków zależą od ich farmakokinetyki w ESRD oraz możliwości usuwania przez dializy. Kontrolując objętość płynu zewnątrzkomórkowego oraz stosując leki hipotensyjne, połączone z nadzorowanymi, ściśle monitorowanymi pomiarami ciśnienia tętniczego, można zwiększyć częstość kontroli ciśnienia u pacjentów z ESRD i w ten sposób zmniejszyć obciążenie chorobami w tej populacji dużego ryzyka.

Podziękowania

Autorzy dziękują pani Nanci Hassell za pomoc w przygotowaniu niniejszej pracy.

Oświadczenie

Nie zgłoszono żadnych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

Adres do korespondencji

C. Venkata S. Ram, MD 1420 Viceroy Drive, Dallas, TX 75235, USA.

E-mail: ramv@dneph.com

© Copyright 2010 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Medicine Group LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska.

Piśmiennictwo:

1. HCFA 1995 Annual Report. ESRD Core Indicators Project. Baltimore: Health Care Financing Administration, US Department of Health and Human Services; 1996.
2. Conlon PJ, Walshe JJ, Heinle SK, et al.: Predialysis systolic blood pressure correlates strongly with mean 24-hour systolic blood pressure and left ventricular mass in stable hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2658-2663.
3. Comty C, Rottka H, Sjalton S: Blood pressure control in patients with end-stage renal failure treated by intermittent hemodialysis. *Proc Eur Dial Trans Assoc* 1964;1:209-220.
4. Herrara-Acosta J: Hypertension in chronic renal disease. *Kidney Int* 1982;22:702-712.
5. Scribner B: A personalized history of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1990;16:511-519.
6. Koomans HA, Roos JC: Salt sensitivity of blood pressure in chronic renal failure: evidence for renal control of body fluid distribution in man. *Hypertension* 1982;4:190-197.
7. Sulkovia S, Valek A: Role of antihypertensive drugs in the therapy of patients on regular dialysis treatment. *Kidney Int* 1988;34(suppl 25):S198-S200.
8. Mailloux LU, Belluci AG, Napolitano B: The impact of comorbid risk factors at the start of dialysis upon the survival of ESRD patients. *ASAIO J* 1996;42:164-169.
9. Lazarus JM, Hampers CL, Merrill JP: Hypertension in chronic renal failure. Treatment with hemodialysis and nephrectomy. *Arch Intern Med* 1974;133:1059-1065.
10. Textor SC, Gavras H, Tift CP, et al.: Norepinephrine and renin activity in chronic renal failure. *Hypertension* 1981; 3:294-299.
11. Campese VM, Romoff MS, Levitan D, et al.: Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia. *Kidney Int* 1981;20:246-253.
12. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, et al.: Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992;327:1912-1918.
13. Hansen J, Victor RG: Direct measurement of sympathetic activity: New insight into disordered blood pressure regulation in chronic renal failure. *Curr Opin Neph Hyper* 1994;3:636-643.
14. Winearls CG, Oliver DO, Cotes PM: Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic hemodialysis. *Lancet* 1986;301:1175-1178.
15. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, et al.: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987;316:73-78.

16. Raine AEG: Hypertension, blood viscosity and cardiovascular morbidity in renal failure: implications of erythropoietin therapy. *Lancet* 1988;331:97-100.
17. Erne P, Bolli P, Bürgisser E, et al.: Correlation of platelet calcium with blood pressure. Effect of antihypertensive therapy. *N Engl J Med* 1984;310:1084-1088.
18. Alexiewicz JM, Campese VM, Parise M, et al.: Effect of dietary sodium intake on intracellular calcium in lymphocytes of salt-sensitive hypersensitive patients. *Am J Hypertens* 1992;5:536-541.
19. Raine AEG, Bedford L, Simpson AWM, et al.: Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in chronic renal failure. *Kidney Int* 1993;43:700-705.
20. Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
21. Madore F, Prud'homme L, Austin JS, et al.: Impact of nitric oxide on blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;30:665-671.
22. Vallance P, Leone A, Calver A, et al.: Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572-575.
23. Shichiri M, Hirata Y, Ando K, et al.: Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. *Hypertension* 1990;15:493-496.
24. Koyama H, Tabata T, Nishizawa Y, et al.: Plasma endothelin levels in patients with uraemia. *Lancet* 1989;333:991-992.
25. Fagard RH: The role of exercise in blood pressure control: supportive evidence. *J Hypertens* 1995;13:1223-1226.
26. Duncan JJ, Farr JE, Upton SJ, et al.: The effects of aerobic exercise on plasma catecholamines and blood pressure in patients with mild essential hypertension. *JAMA* 1985;254:2609-2613.
27. Charra B: "Dry weight" in dialysis: the history of a concept. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1882-1885.
28. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ: Blood pressure and longterm mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int* 2002;62:1784-1790.
29. Shaldon S: Dietary salt restriction and drug-free treatment of hypertension in ESRD patients: a largely abandoned therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1163-1165.
30. Ozkaya M, Ok E, Cirit M, et al.: Regression of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1489-1493.
31. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al.: Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244-252.
32. Toto RD: Proteinuria reduction: mandatory consideration or option when selecting an antihypertensive agent? *Curr Hypertens Rep* 2005;7:374-378.
33. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al.: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-1462.
34. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
35. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-860.
36. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al.: Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-1961.
37. Toto RD: Management of hypertensive chronic kidney disease: role of calcium channel blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7(4Suppl 1):15-20.
38. Bakris GL, Weir MR, Secic M, et al.: Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004;65:1991-2002.
39. Boero R, Rollino C, Massara C, et al.: Verapamil versus amlodipine in proteinuric non-diabetic nephropathies treated with trandolapril (VVANNT study): design of a prospective randomized multicenter trial. *J Nephrol* 2001; 14:15-18.
40. Kestenbaum B, Gillen DL, Sherrard DJ, et al.: Calcium channel blocker use and mortality among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2002;61:2157-2164.
41. Agarwal R, Sinha AD: Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2009;53:860-866.
42. Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, et al.: Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009;53:500-507.
43. Agarwal R, Satyan S, Alborzi P, et al.: Home blood pressure measurements for managing hypertension in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2009;30:126-134.
44. Agarwal R, Metiku T, Teegne GG, et al.: Diagnosing hypertension by intradialytic blood pressure recordings. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1364-1372.
45. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al.: ADVANCE Collaborative Group: Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:883-892.
46. Goldfarb-Rumyantsev AS, Baird BC, Leypoldt JK, Cheung AK: The association between BP and mortality in patients on chronic peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1693-1701.
47. Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, et al.: Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373:1009-1015



Komentarz:

prof. dr hab. med. Jolanta Małyżko
Klinika Nadciśnienia Tętniczego,
Klinika Nefrologii i Transplantologii
Uniwersytetu Medycznego
w Białymstoku

Związek między chorobą nerek a nadciśnieniem tętniczym został opisany po raz pierwszy w 1836 r. przez Richarda Brighta z Guy's Hospital w Londynie. Nadciśnienie tętnicze występuje u ponad 80% pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, a jego częstość koreluje ze stopniem upośledzenia filtracji kłębuszkowej, rodzajem choroby nerek, pcią męską, wiekiem oraz spożyciem soli kuchennej. Jest ono także czynnikiem progresji przewlekłej choroby nerek. Połowa osób z przewlekłą chorobą nerek umiera z powodu powikłań sercowo-naczyniowych, zanim rozwinie się schyłkowa niewydolność nerek. Nadciśnienie tętnicze jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca u osób z przewlekłą chorobą nerek, silniejszym niż palenie tytoniu czy hipertriglicydemia.

Z drugiej strony choroby nerek są najczęstszą przyczyną nadciśnienia wtórnego. W badaniu NHANES stwierdzono, że u chorych na cukrzycę częstość występowania nadciśnienia tętniczego wynosiła 76,8%, a u chorych na przewlekłą chorobę nerek – 81,8%, a częstość występowania nadciśnienia tętniczego bez towarzyszących schorzeń układu krążenia – 23,1%. W grupie pacjentów z cukrzycą nadciśnienie tętnicze było leczone u 84% osób, w tym u 61,2% uzyskano kontrolę nadciśnienia. W grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek wskaźniki te kształtowały się na poziomie odpowiednio 65,9% i 42,2%. W pierwszej grupie dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego uzyskało tylko 35,3% pacjentów, w drugiej – zaledwie 23,2%.¹ W polskim badaniu epidemiologicznym PoNef w grupie chorych z przewlekłą chorobą nerek nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 68,2% osób poddanych badaniu, a odsetek właściwie leczonych osób wyniósł w zależności od przesączenia kłębuszkowego 17-22%.²

W artykule Rama i Fenvesa, opublikowanym w 2009 r. w „Current Hypertension Reports”, poruszono problem leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych hemodializowanych. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w tej populacji jest bardzo duża i sięga 50-90% u chorych leczonych hemodializami oraz 30% u chorych leczonych dializami otrzewnowymi.^{3,4} Omówiono czynniki patogenetyczne w tej populacji chorych ze zwróceniem szczególnej uwagi na przewodnienie chorych i pro-

blem tzw. suchej masy. Warto podkreślić, że przewodnienie jest najważniejszym czynnikiem warunkującym rozwój nadciśnienia tętniczego, ponieważ zwiększa pojemność minutową oraz opór obwodowy. Usunięcie nadmiaru sodu i wody oraz osiągnięcie suchej masy powoduje u 60% chorych hemodializowanych i prawie u wszystkich chorych leczonych dializami otrzewnowymi normalizację ciśnienia. Autorzy omówili poszczególne grupy leków hipotensyjnych. Marginalnie potraktowano pacjentów dializowanych otrzewnowo. Zabrakło niestety omówienia zaleceń, docelowych wartości ciśnienia tętniczego i najniższych bezpiecznych wartości ciśnienia tętniczego. Zgodnie z zaleceniami EHS/ESC z 2007 r., zaleceniami opublikowanymi pod koniec 2009 r. przez European Society of Hypertension Task Force oraz innymi wytycznymi, jak JNC VII czy K/DOQI (Kidney/Dialysis Outcome Quality Initiative), wartości docelowe ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobami nerek (*renal disease*, podczas gdy w nefrologicznej terminologii stosowane jest określenie *chronic kidney disease* zgodnie z wytycznymi K/DOQI z 2002 r.) wynoszą <130/80 mmHg, ale niewiele dowodów pochodzi z badań klinicznych z randomizacją porównujących bardziej i mniej intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Wyjątkowo skąpe są badania przeprowadzone u chorych dializowanych. Warto zwrócić uwagę, że do tej pory nie opracowano jednoznacznych zaleceń co do optymalnych wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów leczonych dializami. U chorych w trakcie hemodializy ze względu na lepszą kontrolę wolemii nadciśnienie tętnicze występuje rzadziej niż u osób ze schyłkową niewydolnością nerek. Związek między nadciśnieniem i umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych jest w tej grupie złożony i nie do końca jasny (istotny wpływ na śmiertelność ma również niskie ciśnienie tętnicze).^{9,10} Utrudnieniem w prawidłowym monitorowaniu nadciśnienia tętniczego są wahania jego wartości przed zabiegiem hemodializy i po nim. Skurczowe ciśnienie tętnicze mierzone przed zabiegiem jest zawyżone o 10 mmHg, natomiast mierzone po hemodializie jest zaniżone o 7 mmHg. Kontrola wolemii powoduje normalizację ciśnienia tętniczego lub pozwala lepiej prowadzić leczenie. Szczególnie zaleca się unikać przyrostu masy ciała pomiędzy dializami. Ograniczenie spożycia sodu do 1000 mg dziennie zmniejsza pragnienie, jednak niewielu pacjentów przestrzega tych zaleceń. Nadmiar płynów jest usuwany do osiągnięcia suchej masy, czyli takiej, przy której ciśnienie tętnicze jest znormalizowane i przez cały zabieg hemodializy prawidłowe, obrzęki niewielkie oraz nie stwierdza się hipotonii ortostatycznej po zabiegu i wzrostu ciśnienia aż do następnego zabiegu. Do osiągnięcia suchej masy potrzeba 3-6 tygodni w przypadku osób młodych oraz 12-14 tygodni w przypadku starszych i ze zmianami naczyniowymi.^{11,12} W ostatnio opublikowanym badaniu klinicznym z randomizacją DRIP oceniano wpływ zmniejszenia suchej masy na wartości ciśnienia tętniczego i wykazano, że jest to prosty, skuteczny oraz dobrze tolerowany sposób na popra-

wę kontroli ciśnienia tętniczego u hemodializowanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.¹³ Bez przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych dobra kontrola ciśnienia tętniczego w standardowej dializie odbywającej się 3 razy w tygodniu po 3-4 godziny jest bardzo trudna. Intensyfikacja leczenia hemodializami polegająca na codziennym wykonywaniu zabiegów poprawia kontrolę ciśnienia tętniczego.¹⁴ Najdłuższe przeżycie chorych dializowanych osiągnięto w Tassin (Francja), gdzie stosuje się długie, powolne dializy. Ryzyko zgonu młodego pacjenta leczonego w Tassin w ciągu 10 lat dializowania jest czterokrotnie mniejsze niż pacjenta dializowanego w USA. Ryzyko zgonu 65-letniego pacjenta dializowanego w USA jest 12-krotnie większe niż 65-letniego pacjenta dializowanego w Tassin. Sucha masa według B. Charra z Tassin to taka masa po dializie, która pozwala na utrzymanie prawidłowego ciśnienia bez leku przeciwnadciśnieniowego, a według Hendersona jest to najniższa masa, jaką pacjent toleruje bez pojawienia się działań niepożądanych w czasie dializy czy też hipotonii na końcu sesji dializacyjnej. Dlatego też grupa ekspertów europejskich w zaleceniach European Best Practice Guidelines z 2007 r. kładzie nacisk na wydłużenie zabiegu hemodializy u wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym, nawet mimo osiągnięcia optymalnej suchej masy.¹⁵

U chorych, u których stwierdza się wzrost ciśnienia tętniczego podczas dializ (ok. 15% hemodializowanych), częściej niż u osób z hipotonią śródodializacyjną występują powikłania sercowo-naczyniowe.¹⁶ Zgodnie z zaleceniami NKF/DOQI optymalne ciśnienie tętnicze u chorego dializowanego powinno wynosić 135/85 mmHg w dzień oraz 120/80 mmHg w nocy, a docelowo: <150/90 mmHg bez leków hipotensyjnych.⁷ Ryzyko zgonu wzrasta, jeśli ciśnienie tętnicze skurczowe wynosi <110 mmHg przed hemodializą i >180 mmHg po hemodializie lub ciśnienie rozkurczowe po hemodializie wynosi >110 mmHg. W 2009 r. Thuraisingham i Yaqoob przedstawili w Nephron Clinical Practice krytyczne uwagi dotyczące zaleceń odnośnie leczenia nadciśnienia tętniczego w przewlekłej chorobie nerek.¹⁷ Według nich normy ciśnienia tętniczego w tej populacji chorych należy określać indywidualnie, po uwzględnieniu stanu układu krążenia i układu nerwowego, wieku oraz chorób współistniejących. Podkreślają oni problem braku badań klinicznych w nefrologii oraz zaleceń innych niż oparte na opiniach ekspertów. W ostatniej metaanalizie dotyczącej leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych hemodializowanych oceniano natomiast zależność pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego a powikłaniami sercowo-naczyniowymi.¹⁸ Autorem udało się zidentyfikować tylko 8 badań dotyczących tego zagadnienia (w sumie dane dotyczyły 1679 pacjentów i 495 incydentów sercowo-naczyniowych) przeprowadzonych od 1950 r. do listopada 2008 r. Wykazano, że redukcja ciśnienia tętniczego o 4,5/2,3 mmHg wiązała się ze zmniejszeniem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych o 29% (RR 0,71; 95% CI

0,55-0,92; $p=0,009$), zgonów o 20% (RR 0,80; 0,66-0,96; $p=0,014$), a zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych o 29% (RR 0,71; 0,50-0,99; $p=0,044$). Niestety, w pracy brak informacji dotyczących wartości ciśnienia tętniczego uzyskanych dzięki leczeniu, a korzyści stwierdzono tylko w podgrupie chorych dializowanych z nadciśnieniem tętniczym, co pozwala sądzić, że wartości ciśnienia tętniczego nie były niskie. Ponadto u przeważającej liczby pacjentów stosowano leki blokujące układ RAA.

Podsumowując, praca Rama i Fenvesa porusza istotny klinicznie problem, z jakim zmagają się nefrolodzy w stacjach dializ – leczenie nadciśnienia tętniczego w populacji chorych dializowanych, która w Polsce liczy kilkanaście tysięcy osób. Warto podkreślić, że jeżeli osiągając i utrzymując suchą masę ciała, nie uda się obniżyć ciśnienia tętniczego do wartości zalecanych, należy zastosować leki hipotensyjne; u chorych przewodnionych najskuteczniejszymi lekami są dihydropirydynowi antagoniści kanałów wapniowych. W badaniach własnych wykazano, że u chorych leczonych nerkozastępczo nadciśnienie tętnicze jest słabo kontrolowane i zbyt rzadko są stosowane leki nefroprotecyjne z grupy inhibitorów ACE; najczęściej stosowane były β -blokerzy zarówno u chorych hemodializowanych, jak i dializowanych otrzewnowo.¹⁹ Pozostaje zatem bardzo wiele do zrobienia, by uzyskać zmniejszenie śmiertelności u chorych dializowanych z wieloma chorobami współistniejącymi i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Piśmiennictwo:

1. Wong ND, Lopez VA, L'Italien G, et al. Inadequate control of hypertension in US adults with cardiovascular disease comorbidities in 2003-2004. *Arch Intern Med.* 2007;167:2431-6.
2. Król E, Czarniak P, Rutkowski B. Effectiveness of antihypertensive treatment in patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2008;134-9.

3. Griffith TF, Chua BS, Allen AS, et al. Characteristics of treated hypertension in incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1260-9.
4. Agarwal R, Nissenson AR, Battle D, et al. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* 2003;115:291-7.
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. *Blood Press.* 2009;18:308-47.
6. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007 Sep;25(9):1751-62.
7. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5 Suppl 1):S1-S290.
8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
9. Amar J, Vernier I, Rossignol E, et al. Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57:2485-91.
10. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, et al. Reverse epidemiology of hypertension and cardiovascular death in the hemodialysis population: the 58th annual fall conference and scientific sessions. *Hypertension* 2005;45:811-7.
11. Hoenich NA, Levin NW. Can technology solve the clinical problem of 'dry weight'? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:647-50.
12. Asci G, Ozkahya M, Duman S, et al. Volume control associated with better cardiac function in long-term peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2006;26:85-8.
13. Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, et al. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. *Hypertension.* 2009;53:500-7.
14. Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L, et al. European best practice guidelines on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(Suppl 2):ii5-21.
15. Locatelli F, Covic A, Chazot C, et al. Hypertension and cardiovascular risk assessment in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1058-68
16. Inrig JK. Intradialytic Hypertension: A Less-Recognized Cardiovascular Complication of Hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2009 Oct 21. [Epub ahead of print]
17. Thuraisingham RC, Yaqoob MM. Blood pressure guidelines in chronic kidney disease: a critical review. *Nephron Clin Pract* 2009;113:c294-c300.
18. Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2009;373:1009-1015.
19. Kobus G, Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, et al. Hypertension in patients on renal replacement therapy. *Arterial Hypertension* 2009;13;114-119.