



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Paweł Winiarski¹, Leszek Tylicki¹, Bolesław Rutkowski²

¹Pracownia Farmakologii Klinicznej, Katedra i Klinika Nefrologii Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Katedra i Klinika Nefrologii Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Monitorowanie i leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych hemodializowanych

Management of hypertension in hemodialysis patients

ABSTRACT

Hypertension occurs in 50–90% of hemodialysis patients and is one of the main causes of increased cardiovascular risk in these patients. The factors responsible for the development of hypertension in this population include water retention, activation of the sympathetic nervous and the rennin–angiotensin–aldosterone systems, calcium–phosphate disturbances, impaired secretory function of vascular endothelial cells, obstructive sleep apnea or treatment with erythropoiesis stimulating agents. The reference method in terms of diagnosis, monitoring of treatment and prognosis seems to be 44 hours automated ambulatory blood pressure measurement. This method is, however, the cost and poorly accepted by patients. So it is recommended that the patients should record themselves their blood pressure measurements at home in interdialytic period. Recent recommendations of the JNC 8, KDIGO and

ESH/ESC guidelines do not clearly indicate the optimal values of blood pressure in patients treated with hemodialysis. According to the recommendations NKF/KDOQI of 2005 the target blood pressure before HD should be < 140/90 mm Hg, and after HD < 130/80 mm Hg. Optimal blood pressure in an outpatient setting should be ≤ 135/85 mm Hg during the day and ≤ 120/80 mm Hg at night. The basic method to bring blood pressure to normal is to achieve the patient „dry weight”. The profiling sodium concentration in the dialysate and to limit its intake in the diet is helpful. Pharmacological reduction of blood pressure is associated with a reduced risk of cardiovascular events and cardiovascular mortality. Increasing the frequency and/or duration of dialysis may also be treated as an alternative method of treatment of hypertension.

Forum Nefrologiczne 2015, vol 8, no 3, 168–175

Key words: hypertension, chronic kidney diseases, hemodialysis

WSTĘP

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) nadciśnienie tętnicze (AH, *arterial hypertension*) stanowi jedną z głównych przyczyn przedwczesnych zgonów. Z powodu AH oraz innych schorzeń sercowo-naczyniowych (udar mózgu, epizody wieńcowe, niewydolność serca) rocznie na świecie umiera ponad 9 milionów osób. W Polsce według wyników Ogólnopolskiego Badania Rozpowszechnienia Czynnika Ryzyka Chorób Układu Krążenia (NATPOL) z 2011 roku na nadciśnienie choruje około 32% populacji, czyli 10,5 miliona osób,

z czego aż 30% jest nieświadoma tego zaburzenia. U zdecydowanej większości chorych (ok. 90%) AH ma charakter pierwotny i najczęściej ujawnia się pomiędzy 30. a 50. rokiem życia. Dowiedziano, że 5–10% wszystkich przypadków AH jest spowodowane przez wtórne postaci nadciśnienia tętniczego. Jedną z najczęstszych przyczyn nadciśnienia wtórnego są choroby nerek [1].

Nadciśnienie tętnicze powszechnie występuje u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*). Częstość AH koreluje ze stopniem upośledzenia filtracji kłębuszkowej. Im niższy współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*),

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Leszek Tylicki
Klinika Nefrologii Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel./faks: 58 346 11 86
e-mail: leszek.tylicki@gumed.edu.pl

tym wyższa częstość nadciśnienia (95% w grupie z GFR rzędu 15 ml/min). Nadciśnienie tętnicze obserwuje się u 50–90% chorych hemodializowanych oraz 30% chorych leczonych dializami otrzewnowymi. Jest ono istotnym czynnikiem wpływającym na rozwój przerostu lewej komory serca i zwiększenie jej objętości, co istotnie oddziałuje na chorobowość i śmiertelność w tej grupie chorych. Nadciśnienie tętnicze jest więc jednym z głównych czynników podwyższonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Niemal połowa pacjentów wymagających leczenia dializami umiera z powodu powikłań sercowo-naczyniowych [2–5].

PATOGENEZA

Patogeneza AH wśród osób hemodializowanych jest wieloczynnikowa [6]. Najważniejsze przyczyny nadciśnienia przedstawiono w tabeli 1. Bardzo ważna w tym aspekcie jest międzydializacyjna retencja wody. Przybór wagi już o 2,5 kg związany z zatrzymywaniem wody prowadzi do istotnego wzrostu ciśnienia tętniczego. Następstwem cyklicznie powtarzającego się przewodnienia może być wzrost objętości lewego przedsionka serca i przerost jego lewej komory, co w konsekwencji wpływa na zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Badania wskazują na ścisłą korelację między wskaźnikiem objętości lewego przedsionka a wskaźnikami nagłego zgonu, zarówno u osób leczonych dializą otrzewnową, jak i u osób hemodializowanych [7]. Usuwanie nadmiaru płynów w trakcie hemodializy jest jedną z głównych metod pozwalających na utrzymanie odpowiedniego bilansu płynowego. Zredukowanie nadmiaru płynów prowadzi do osiągnięcia suchej masy ciała i normalizacji ciśnienia u 60% chorych hemodializowanych i prawie u wszystkich chorych leczonych dializami otrzewnowymi [8]. Jednakże usuwanie wody podczas zabiegów hemodializy przy równoczesnym przyroście objętości przestrzeni zewnątrzkomórkowej

Tabela 1. Główne czynniki odpowiedzialne za podwyższone ciśnienie tętnicze u osób hemodializowanych

Międzydializacyjna retencja wody
Aktywacja układu współczulnego
Aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron
Zaburzenia funkcjonowania śródbłonka naczyniowego
Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej
Obturacyjny bezdech senny
Leczenie środkami stymulującymi erytropoezę

w okresie międzydializacyjnym prowadzi często do aktywacji układu współczulnego kolejnego czynnika odpowiedzialnego za wzrost ciśnienia [9]. Z kolei trzeba też pamiętać, że niedokrwienie nerek będące następstwem ich postępującego włóknienia i bliznowacenia skutkuje aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA). U wielu chorych hemodializowanych mimo przewodnienia i retencji sodu obserwuje się wysokie stężenia reniny w surowicy, co także skutkuje aktywacją tego układu. U chorych z CKD występują również zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz wtórna nadczynność przytarczyc i nadmierne wydzielanie parathormonu, co w konsekwencji przyczynia się do wzrostu stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego oraz wzrostu oporu obwodowego. Nieprawidłowości przemiany wapniowo-fosforanowej (zwłaszcza hiperfosfatemia) prowadzą także do kalcyfikacji tętnic wieńcowych i obwodowych oraz zastawek serca [10].

U chorych hemodializowanych zazwyczaj obserwuje się nieprawidłową czynność wydzielniczą komórek śródbłonka naczyniowego, która polega na zwiększonym wydzielaniu substancji kurczących naczynia, jak endotelina-1, oraz zmniejszonej produkcji czynników wazodylatacyjnych, jak: tlenek azotu i prostacyklina. W efekcie następuje wzrost oporu naczyniowego i ciśnienia tętniczego. Istotną rolę patogenetyczną odgrywa w tym procesie asymetryczna dimetyloarginina (ADMA), która hamuje syntezę tlenku azotu [11, 12].

Terapia niedokrwistości preparatami stymulującymi erytropoezę może powodować wzrost ciśnienia tętniczego po podaniu dożylnym u 20–30% osób [13]. Może to być związane z bezpośrednim efektem wazopresyjnym erytropoetyny, wzrostem stężenia endoteliny-1, katecholamin, aktywacją tkankowego układu RAA, pobudzeniem ekspresji receptora AT II dla angiotensyny II oraz zwiększeniem lepkości krwi. Zaburzenia snu, w tym obturacyjny bezdech senny, często występują u chorych hemodializowanych i przyczyniają się do występowania AH i zwiększonego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w tej populacji [14].

METODY POMIARU

Specyfika leczenia dializacyjnego powoduje, że w przeciwieństwie do populacji ogólnej ciśnienie tętnicze u pacjentów hemodializowanych wykazuje dużą zmienność osobniczą i międzyosobniczą [15]. Wartości ciśnienia tę-

▶▶Nadciśnienie tętnicze obserwuje się u 50–90% chorych hemodializowanych oraz 30% chorych leczonych dializami otrzewnowymi◀◀

▶▶Przybór wagi już o 2,5 kg związany z zatrzymywaniem wody prowadzi do istotnego wzrostu ciśnienia tętniczego◀◀

niczego podlegają zmianom zarówno w czasie samego zabiegu, jak i — ze względu na wzrost wolemii i gromadzenie się związków biologicznie aktywnych — pomiędzy hemodializami. Obserwuje się również duże różnice pomiędzy wynikami ciśnienia tętniczego w warunkach określanych jako rutynowe (wykonane bezpośrednio po przybyciu chorego do stacji dializ w miejscu przeprowadzania zabiegu) i standardowe (pomiar wykonany u tego samego pacjenta po 5-minutowym odpoczynku, w osobnym, cichym pomieszczeniu). Jak dowodzą badania, wartości ciśnienia uzyskane w warunkach standardowych są średnio niższe o 20 mm Hg (ciśnienie skurczowe) oraz 10 mm Hg (ciśnienie rozkurczowe) w porównaniu z rutynowymi [23]. Zatem zasadnicze znaczenie dla prawidłowego określenia wartości ciśnienia tętniczego ma wybór metody badania. Idealna metoda pomiaru powinna się cechować prostotą, niskim kosztem, wiarygodnie odzwierciedlać ciśnienie tętnicze oraz mieć znaczenie prognostyczne w ocenie ryzyka powikłań narządowych i odległego rokowania. Badania przeprowadzone w populacji hemodializowanych wykazały, że 44-godzinny ambulatoryjny pomiar ciśnienia jest metodą najbardziej zbliżoną do ideału [16]. Pozwala na obiektywną ocenę ciśnienia podczas dializy i w okresie międzydializacyjnym, ale również na ocenę dobowej zmienności wysokości ciśnienia, a zwłaszcza jego wartości w godzinach nocnych. Jest to o tyle ważne, że prawie 70% chorych hemodializowanych można zaliczyć do kategorii tak zwanych *non-dippers*, czyli osób, u których ciśnienie tętnicze obniża się w godzinach nocnych o mniej niż 10% w stosunku do wartości rejestrowanych w ciągu dnia. Pacjentów z grupy *non-dippers* cechuje znacznie wyższy wskaźnik śmiertelności w wyniku chorób sercowo-naczyniowych, z kolei u osób sklasyfikowanych jako *reverse-dippers* (osoby, u których obserwuje się wzrost ciśnienia w ciągu nocy) stwierdza się dodatkowo zwiększone ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego. Do możliwych przyczyn braku nocnego spadku ciśnienia należą: obturacyjny bezdech senny, otyłość, duże spożycie soli u osób sodowrażliwych, hipotensja ortostatyczna, dysfunkcja układu autonomicznego, neuropatia cukrzycowa i zaawansowany wiek [17]. Ambulatoryjna rejestracja ciśnienia pozwala również na zidentyfikowanie pacjentów, u których wzrost ciśnienia jest spowodowany efektem „białego fartucha”, oraz osoby z nadciśnieniem maskowanym [18, 19]. Badania wskazują, że efekt

„białego fartucha” dotyczy około 15% chorych leczonych nerkozastępczo. Pomiar ciśnienia uzyskane podczas automatycznego ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia korelują z ryzykiem przerostu lewej komory oraz przeżyciem pacjentów [20, 21]. Metoda ta jest jednak kosztowna i słabo akceptowana przez pacjentów.

Niewystandaryzowane pomiary ciśnienia wykonywane przed zabiegiem, w trakcie i po zabiegu dializacyjnym są przeprowadzane rutynowo w stacjach dializ. Jest to metoda bardzo prosta i niedroga, a jednak badania pokazują, że uzyskiwane w ten sposób wyniki nie korelują z wartościami rzeczywistymi uzyskiwanymi w 44-godzinnej ambulatoryjnej rejestracji, nie odzwierciedlają również ryzyka powikłań narządowych i odległego rokowania [21, 22].

Kolejną alternatywną są wystandaryzowane pomiary ciśnienia wykonywane przed hemodializą i po niej. Powinny być przeprowadzane w ciepłym i cichym pomieszczeniu po 5-minutowym odpoczynku. Należy wykonywać trzy pomiary, z których wylicza się średnią wartość ciśnienia. Badania wskazują, że metoda ta umożliwia wiarygodne rozpoznanie nadciśnienia, a wartości ciśnienia uzyskiwane w ten sposób korelują z rejestrowanymi podczas 44-godzinnej ambulatoryjnej analizy. Metoda nie ma jednak znaczenia prognostycznego w ocenie ryzyka powikłań narządowych ani znaczenia rokowniczego. Pomiar jakkolwiek jest prosty do wykonania, to jest trudny do implementacji na stacjach dializ, przede wszystkim ze względów organizacyjnych [21, 23].

Metodą coraz szerzej rekomendowaną są pomiary wykonywane przez pacjenta samodzielnie w domu w okresie międzydializacyjnym. Wykazano, że domowe pomiary mają większą zgodność z wartościami uzyskanymi w automatycznej 44-godzinnej rejestracji ciśnienia tętniczego niż pomiary niewystandaryzowane w stacji dializ. Umożliwiają wiarygodne rozpoznanie AH, mają również znaczenie prognostyczne w ocenie ryzyka powikłań narządowych, takich jak przerost lewej komory mięśnia sercowego, oraz istotne statystycznie znaczenie rokownicze. Warto stosować aparaty półautomatyczne lub automatyczne z mankietem ramiennym, wykorzystujące metodę oscylometryczną. Zaleca się wykonywanie pomiarów 2 razy dziennie, każdorazowo dwukrotnie w odstępie 1–2 min w cichym pomieszczeniu po 5-minutowym odpoczynku. Pacjent powinien się znajdować w pozycji siedzącej, z podpartymi plecami i kończyną górną. Należy wyliczać wartości średnie pomiarów z kilku dni [23, 24].

▶▶Metoda rekomendowaną są pomiary wykonywane przez pacjenta samodzielnie w domu w okresie międzydializacyjnym◀◀

▶▶Domowe pomiary umożliwiają wiarygodne rozpoznanie AH, mają również znaczenie prognostyczne w ocenie ryzyka powikłań narządowych, takich jak przerost lewej komory mięśnia sercowego, oraz istotne statystycznie znaczenie rokownicze◀◀

DOCELOWE WARTOŚCI CIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Najnowsze raporty *the Eighth Joint National Committee* (JNC 8), jak i wytyczne *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) oraz Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) nie wskazują jednoznacznych zaleceń co do optymalnych wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów leczonych hemodializą [24]. Według zaleceń *The National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF/KDOQI) z 2005 roku prawidłowe ciśnienie przed zabiegiem powinno wynosić < 140/90 mm Hg, a po zabiegu < 130/80 mm Hg. Optymalne ciśnienie tętnicze w warunkach ambulatoryjnych powinno wynosić ≤ 135/85 mm Hg w dzień oraz ≤ 120/80 mm Hg w nocy [25]. Brak jest zaleceń dotyczących tego, do jakich najniższych wartości należy obniżać ciśnienie. Związek między wysokością ciśnienia a śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób hemodializowanych jest złożony i, jak zaobserwowano, istotny wpływ na śmiertelność ma zarówno wysokie, jak i niskie ciśnienie tętnicze. Ryzyko zgonu wzrasta, jeśli ciśnienie tętnicze skurczowe przed hemodializą wynosi > 150 mm Hg, ale również jeśli jest niższe niż 110 mm Hg [26]. W innym badaniu wykazano zwiększone ryzyko zgonu u chorych z ciśnieniem skurczowym poniżej 120 mm Hg w porównaniu do grupy z ciśnieniem skurczowym w zakresie 160–180 mm Hg [27]. Niskie ciśnienie u osób hemodializowanych wiąże się również z podwyższonym ryzykiem powikłań zakrzepowych dostępu naczyniowego [28]. Biorąc to pod uwagę, sugeruje się, by docelową wartość ciśnienia ustalać indywidualnie w zależności od stanu klinicznego i obecności chorób towarzyszących. Warto w tym miejscu wspomnieć wyniki badań Agarwala [20], które wskazują, że najniższe ryzyko śmierci wśród leczonych hemodializą występuje wtedy, gdy skurczowe ciśnienie tętnicze rejestrowane w samodzielnych pomiarach w warunkach domowych wynosi 120–130 mm Hg.

METODY LECZENIA NADCIŚNIENIA

Podstawową metodą, która umożliwia doprowadzenie ciśnienia tętniczego do normy lub poprawę jego kontroli, jest osiągnięcie

Tabela 2. Podstawowe metody leczenia podwyższonego ciśnienia tętniczego u pacjentów hemodializowanych

Doprowadzenie stanu nawodnienia chorego do tzw. „suchej wagi”
Ograniczenie podaży sodu w diecie
Profilowanie stężenia sodu podczas zabiegu hemodializy
Wydłużenie czasu i/lub częstości zabiegów dializy
Farmakoterapia
Nefrektomia

u pacjenta „suchej wagi” podczas zabiegów hemodializy ze zwiększoną ultrafiltracją (tab. 2). Proces ten powinien trwać u młodych pacjentów 3–6 tygodni, u starszych osób — do 12 tygodni. Normalizacja ciśnienia jest obserwowana u blisko 60% tak leczonych chorych [29], chociaż niektóre badania wskazują, że niemal u 90% udaje się uzyskać normotensję [30]. By to osiągnąć, należy równocześnie ograniczyć spożycie soli, co pomaga zmniejszyć pragnienie i międzodializacyjne przybory wagi [31]. Pomocne jest również profilowanie sodu w dializacie podczas zabiegu hemodializy ze stopniowym zmniejszaniem jego stężenia od 155 do 135 mEq/l. W porównaniu z zabiegami hemodializy ze stałym stężeniem sodu w dializacie równym 140 mEq/l postępowanie takie zmniejsza poddializacyjne ciśnienie tętnicze o około 7 mm Hg oraz ilość leków stosowanych w kontroli ciśnienia. Wynikać to może między innymi z faktu, że u niemal 72% hemodializowanych ze standardowym stężeniem sodu w dializacie równym 140 mEq/l obserwujemy dodatni bilans sodowy podczas zabiegu [32, 33].

Wydłużenie czasu dializ i zwiększenie częstości zabiegów mogą również doprowadzić do poprawy kontroli ciśnienia tętniczego. Jak wykazały doświadczenia kliniczne francuskiej grupy z Tassin, wydłużenie czasu dializ do 8 godzin prowadzi do unormowania wartości ciśnienia u niemal wszystkich pacjentów z nadciśnieniem. Mimo że prawdopodobnie wynika to w głównej mierze z zapewnienia optymalnej kontroli wolemii u tych pacjentów, nie można wykluczyć, że także inne czynniki, na przykład lepszy stopień wydializowania produktów metabolizmu białek, są za to odpowiedzialne. Co ważne, ten sposób prowadzenia leczenia nerkozastępczego może się wiązać ze zmniejszeniem przerostu lewej komory serca oraz prawdopodobnie z lepszą przeżywalnością pacjentów [34]. Normalizację ciśnienia tętniczego obserwuje się również u chorych, u których stosuje się procedurę nocnej hemodializy

▶▶ Według zaleceń NKF/KDOQI z 2005 roku prawidłowe ciśnienie tętnicze u pacjentów hemodializowanych przed zabiegiem powinno wynosić < 140/90 mm Hg, a po zabiegu < 130/80 mm Hg. Optymalne ciśnienie tętnicze w warunkach ambulatoryjnych powinno wynosić ≤ 135/85 mm Hg w dzień oraz ≤ 120/80 mm Hg w nocy ◀◀

▶▶ Istotny wpływ na śmiertelność ma zarówno wysokie, jak i niskie ciśnienie tętnicze ◀◀

▶▶ Podstawową metodą, która umożliwia doprowadzenie ciśnienia tętniczego do normy lub poprawę jego kontroli, jest osiągnięcie u pacjenta „suchej wagi” ◀◀

▶▶Zwiększenie częstości i/lub czasu dializ można traktować jako alternatywną metodę leczenia nadciśnienia◀◀

▶▶Farmakologiczne obniżenie ciśnienia tętniczego wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i śmiertelności sercowo-naczyniowej◀◀

▶▶Według zaleceń KDOQI to inhibitory konwertazy angiotensyny oraz sartany są lekami pierwszego rzutu u osób wymagających dializoterapii z zachowaną resztkową funkcją nerek◀◀

z zabiegami przeprowadzanymi nocą 6 lub 7 razy w tygodniu. Niemal wszyscy chorzy nie wymagają w jej trakcie leczenia hipotensyjnego. Zgodnie z rekomendacjami *European Best Practice Guidelines* z 2007 roku zwiększenie częstości i/lub czasu dializ można traktować jako alternatywną metodę leczenia nadciśnienia [35, 36].

Leczenie hipotensyjne farmakologiczne pozostaje koniecznością u blisko 30% pacjentów hemodializowanych, u których pomimo prawidłowej kontroli wolemii ciśnienie nadal jest za wysokie. Metaanaliza 8 randomizowanych badań klinicznych z 2009 roku wykazała, że farmakologiczne obniżenie ciśnienia tętniczego wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i śmiertelności sercowo-naczyniowej [37]. Randomizowanych badań porównujących skuteczność różnych klas leków hipotensyjnych w tym względzie jest bardzo mało. W jednym z nielicznych badań, czyli w pilotażowym *The Hypertension in Haemodialysis Patients treated with Atenolol or Lisinopril* (HDPAL), wykazano, że pacjenci leczeni atenolem mają mniej powikłań sercowo-naczyniowych w porównaniu z osobami leczonymi lisinoprilem. Z powodu różnych zastrzeżeń metodologicznych dotyczących tego badania, przed powszechnym rekomendowaniem atenololu lub beta-adrenolityków jako leków hipotensyjnych pierwszego rzutu u pacjentów hemodializowanych oczekiwane jest potwierdzenie wniosków płynących z HDPAL w innych badaniach [38].

Według zaleceń KDOQI to inhibitory konwertazy angiotensyny oraz sartany są lekami pierwszego rzutu u osób wymagających dializoterapii z zachowaną resztkową funkcją nerek [25]. Umożliwiają dłuższe utrzymanie diurezy podczas leczenia nerkozastępczego, co istotnie wpływa na jakość życia. Oczekuje się wystąpienia korzystnych działań podczas ich stosowania, podobnych do tych obserwowanych w populacji ogólnej, zwłaszcza u chorych z niewydolnością serca spowodowaną dysfunkcją skurczową oraz po zawale serca. Stosowanie tych leków wiąże się poza tym z istotnym zmniejszeniem masy lewej komory. Dane dotyczące ich wpływu na śmiertelność u osób hemodializowanych są jednak niejednoznaczne i opierają się głównie na badaniach o charakterze retrospektywnym. Część badań wskazuje na zmniejszenie powikłań sercowo-naczyniowych i śmiertelności oraz ograniczenie koncentrycznego przerostu mięśnia lewej komory. Objawy uboczne, na które trzeba

zwrócić szczególną uwagę podczas terapii inhibitorami konwertazy angiotensyny i sartanami, to hiperkaliemia indukowana zmniejszoną utratą potasu przez nerki i przewód pokarmowy. Możliwe jest także, zależne od dawki stosowanych leków, nasilenie niedokrwistości wynikające z hamowania degradacji AcSDKP, fizjologicznego inhibitora hemopoezy. Zjawisko to dotyczy przede wszystkim inhibitorów konwertazy [39]. Obserwowane były również anafilaktyczne reakcje u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy hemodializowanych dializatorami AN69. Z tego powodu u chorych otrzymujących te leki nie zaleca się stosowania błon dializacyjnych o ujemnym ładunku. Należy również pamiętać, że niemal wszystkie inhibitory konwertazy wymagają zmniejszenia dawkowania. Część z nich usuwana jest z krążenia podczas zabiegu hemodializy, co z kolei wymaga zastosowania dodatkowej dawki leku po hemodializie. Zalecenia te nie dotyczą drugiej grupy leków hamujących układ RAA — sartanów (tab. 3) [40].

Leki z grupy antagonistów kanałów wapniowych są dobrze tolerowane i skuteczne w obniżaniu ciśnienia u chorych hemodializowanych. Według badania *Hemodialysis (HEMO) Study* leki te są najczęściej stosowane u chorych dializowanych (48%) [41]. Nie jest wymagana zmiana ich dawkowania u chorych hemodializowanych (tab. 3). W jednym z nielicznych badań potwierdzono, że amlodypina, w porównaniu do placebo, poprawia śmiertelność wśród dializowanych z AH. Szczególnie korzystne działanie wykazują u osób z przerostem lewej komory i dysfunkcją rozkurczową serca [39].

Beta-adrenolityki, podobnie jak u osób w populacji ogólnej, są szczególnie wskazane u chorych po zawale serca. Otrzymuje je w zależności od badań 21–64% pacjentów hemodializowanych wymagających leczenia hipotensyjnego [41, 42]. Korzystne rokowniczo działanie wykazują też u osób z dysfunkcją skurczową mięśnia sercowego. Jak wspomniano powyżej, wyniki badania HDPAL sugerują przewagę atenololu nad lisinoprilem w aspekcie rokowniczym. Objawy uboczne, o których należy w szczególności pamiętać przy stosowaniu beta-adrenolityków, to bradykardia, hiperkaliemia oraz depresja. Wykazano, że nieselektywne beta-adrenolityki istotnie podwyższają stężenie potasu w surowicy po wysiłku fizycznym. Nie zaobserwowano tych właściwości w przypadku leczenia beta-adrenolitykami selektywnymi lub pobudzającymi receptory beta-2 lub blokującymi receptory

Tabela 3. Dawkowanie niektórych leków hipotensyjnych u pacjentów hemodializowanych [46]

	Antagoniści wapnia	Beta-adrenolityki	Inhibitory konwertazy angiotensyny	Sartany	Alfa-1-adrenolityki
Dawka zwyczajowa	Wszystkie dihydropirydynowe Werapamil Diltiazem	Bisoprolol Metoprolol Timolol Pindolol Nebivolol		Candesartan Irbesartan Losartan Telmisartan Valsartan	Doksazosyna Prazosyna Terazosyna
25-procentowa redukcja dawkowania			Benazepril Fosinopril		
50-procentowa redukcja dawkowania		Atenolol* Carvedilol* Celiprolol*			
50–75-procentowa redukcja dawkowania		Nadolol* Sotalol*	Kaptopril* Enalapril* Lisinopril* Perindopril* Quinapril* Ramipril* Trandolapril*		

*Leki te są usuwane z krążenia podczas hemodializy w minimum 30%, wymagają więc dodatkowej dawki leku po zabiegu

alfa-1 (np. karwedilol) [39]. Biorąc pod uwagę korzystny profil metaboliczny, mniejszą liczbę działań niepożądanych oraz dodatkowe korzystne właściwości w aspekcie protekcji narządowej do terapii, wydaje się, że w pierwszej kolejności powinny być wybierane do stosowania beta-adrenolityki hybrydowe z właściwościami wazodylatacyjnymi (karwedilol, nebiwolol, celiprolol). Należy pamiętać, że wiele beta-adrenolityków wymaga redukcji dawkowania u pacjentów dializowanych i że podczas zabiegu hemodializy wiele z tych leków jest usuwanych z krążenia (tab. 3). Inne grupy leków hipotensyjnych są u hemodializowanych stosowane zdecydowanie rzadziej [39].

W przypadku gdy optymalizacja dializoterapii, osiągnięcie „suchej wagi” oraz leczenie farmakologiczne nie przynoszą rezultatów, można rozważyć zmianę sposobu leczenia nerkozastępczego na hemodiafiltrację lub dializę otrzewnową, podczas których uzyskuje się większy odsetek normalizacji ciśnienia niż podczas leczenia standardowymi hemodializami [43, 44]. W wybranych indywidualnie przypadkach, przy wysokich wartościach ciśnienia grożących poważnymi powikłaniami, można rozważyć nefrektomię ze świadomością, że zabieg ten nie daje pełnej gwarancji na normalizację bądź poprawę kontroli ciśnienia tętniczego [45].

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze występuje u 50–90% chorych hemodializowanych i jest jedną z głównych przyczyn podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie pacjentów. Do czynników odpowiedzialnych za rozwój nadciśnienia w tej populacji zalicza się zatrzymywanie wody w okresie międzydializacyjnym, aktywację układu współczulnego oraz układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, nieprawidłową czynność wydzielniczą komórek śródłonka naczyniowego, obturacyjny bezdech senny czy leczenie środkami stymulującymi erytropoezę. Na podstawie badań za metodę referencyjną w aspekcie diagnostyki, monitorowania leczenia oraz prognozy rokowania można uznać 44-godzinny automatyczny ambulatoryjny pomiar ciśnienia. Metoda ta jest jednak kosztowna i słabo akceptowana przez pacjentów. Ciśnienie jest więc mierzone powszechnie w stacjach dializ, najczęściej w sposób niestandardowy, dlatego rekomenduje się pacjentom wykonywanie i rejestrowanie pomiarów ciśnienia w warunkach domowych. Najnowsze zalecenia *the Eighth Joint National Committee (JNC 8)*, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, Europejskiego Towarzystwa

Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) nie wskazują jednoznacznie optymalnych wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów leczonych hemodializą. Według zaleceń *The National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI)* z 2005 roku prawidłowe ciśnienie tętnicze u pacjentów hemodializowanych przed zabiegiem powinno wynosić < 140/90 mm Hg, a po zabiegu < 130/80 mm Hg. Optymalne ciśnienie tętnicze w warunkach ambulatoryjnych powinno wynosić ≤ 135/85 mm Hg w dzień oraz ≤ 120/80 mm Hg w nocy. Podstawową metodą na doprowadzenie ciśnienia tętniczego do normy lub poprawę jego kontroli jest osiągnięcie u pacjenta „suchej wagi”. Pomocne jest profilowanie stężenia sodu w dializacie oraz ograniczenie jego spożycia w diecie. Farmakologiczne obniżenie ciśnienia tętniczego wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i śmiertelności sercowo-naczyniowej. Zwiększenie częstości i/lub czasu dializ można również traktować jako alternatywną metodę leczenia nadciśnienia tętniczego.

Forum Nefrologiczne 2015, tom 8, nr 3, 168–175

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek, hemodializa

Piśmiennictwo

1. Staessen J.A., Wang J., Bianchi G., Birkenhager W.H. Essential hypertension. *Lancet* 2003; 361: 1629–1641.
2. Horowitz B., Miskulin D., Zager P. Epidemiology of hypertension in CKD. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2015; 22: 88–95.
3. Agarwal R., Nissenson A.R., Battle D., Coyne D.W., Trout J.R., Warnock D.G. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the united states. *Am. J. Med.* 2003; 115: 291–297.
4. Rocco M.V., Flanigan M.J., Beaver S. i wsp. Report from the 1995 core indicators for peritoneal dialysis study group. *Am. J. Kidney Dis.* 1997; 30: 165–173.
5. Bzoma B., Debska-Slizien A., Dudziak M. i wsp. Genetic predisposition to systemic complications of arterial hypertension in maintenance haemodialysis patients. *Pol. Merkur. Lek.* 2008; 25: 209–216.
6. Adamczak M., Zeier M., Dikow R., Ritz E. Kidney and hypertension. *Kidney Int. Suppl.* 2002; 61: 62–67.
7. Zapolski T., Jaroszynski A., Drelich-Zbroja A. i wsp. Left atrial volume index as a predictor of ventricle repolarization abnormalities in adult dialyzed patients. *Hemodial. Int.* 2012; 16: 220–232.
8. Fishbane S., Natke E., Maesaka J.K. Role of volume overload in dialysis-refractory hypertension. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 28: 257–261.
9. Neumann J., Ligtenberg G., Klein I.I., Koomans H.A., Blankestijn P.J. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: Pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int.* 2004; 65: 1568–1576.
10. Raine A.E., Bedford L., Simpson A.W. i wsp. Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1993; 43: 700–705.
11. Passauer J., Pistrosch F., Bussemaker E., Lassig G., Herbrig K., Gross P. Reduced agonist-induced endothelium-dependent vasodilation in uremia is attributable to an impairment of vascular nitric oxide. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 959–965.
12. Vallance P., Leone A., Calver A., Collier J., Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572–575.
13. Smith K.J., Bleyer A.J., Little W.C., Sane D.C. The cardiovascular effects of erythropoietin. *Cardiovasc. Res.* 2003; 59: 538–548.
14. Mallamaci F., Tripepi G. Comment accompanying: Obstructive sleep apnoea: A stand-alone risk factor for chronic kidney disease by chou yu-ting. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 2072–2074.
15. Agarwal R., Light R.P. Chronobiology of arterial hypertension in hemodialysis patients: Implications for home blood pressure monitoring. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 54: 693–701.
16. Martin L.C., Franco R.J., Gavras I. i wsp. Is 44-hour better than 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis? *Kidney Blood Press. Res.* 2006; 29: 273–279.
17. Hermida R.C., Ayala D.E., Smolensky M.H. i wsp. Chronotherapy improves blood pressure control and reduces vascular risk in CKD. *Nat. Rev. Nephrol.* 2013; 9: 358–368.
18. Bobrie G., Clerson P., Menard J., Postel-Vinay N., Chatellier G., Plouin P.F. Masked hypertension: A systematic review. *J. Hypertens.* 2008; 26: 1715–1725.
19. Naruszewicz R., Manitius J. Nadciśnienie tętnicze u hemodializowanych czy aby zawsze nadciśnienie? *Nephrol. Dial. Pol.* 2014; 18: 230–234.

20. Agarwal R. Blood pressure and mortality among hemodialysis patients. *Hypertension* 2010; 55: 762–768.
21. Alborzi P., Patel N., Agarwal R. Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2: 1228–1234.
22. Agarwal R., Lewis R.R. Prediction of hypertension in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001; 60: 1982–1989.
23. Agarwal R., Andersen M.J., Bishu K., Saha C. Home blood pressure monitoring improves the diagnosis of hypertension in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006; 69: 900–906.
24. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (ESH) and of the european society of cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013; 31: 1281–1357.
25. KDOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 45: S1–153.
26. Luther J.M., Golper T.A. Blood pressure targets in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2008; 73: 667–668.
27. Li Z., Lacson E., Jr., Lowrie E.G. i wsp. The epidemiology of systolic blood pressure and death risk in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 48: 606–615.
28. Chang T.I., Paik J., Greene T. i wsp. Intradialytic hypotension and vascular access thrombosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 1526–1533.
29. Agarwal R., Alborzi P., Satyan S., Light R.P. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (drip): A randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53: 500–507.
30. Chazot C., Charra B., Laurent G. i wsp. Interdialysis blood pressure control by long haemodialysis sessions. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10: 831–837.
31. Maduell F., Navarro V. Dietary salt intake and blood pressure control in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 2063.
32. de Paula F.M., Peixoto A.J., Pinto L.V., Dorigo D., Patricio P.J., Santos S.F. Clinical consequences of an individualized dialysate sodium prescription in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004; 66: 1232–1238.
33. Movilli E., Camerini C., Gaggia P. i wsp. Role of dialysis sodium gradient on intradialytic hypertension: An observational study. *Am. J. Nephrol.* 2013; 38: 413–419.
34. Agarwal R. Frequent versus standard hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 364: 975–976; author reply 976.
35. Susantitaphong P., Koulouridis I., Balk E.M., Madias N.E., Jaber B.L. Effect of frequent or extended hemodialysis on cardiovascular parameters: A meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 59: 689–699.
36. Charra B., Chazot C., Jean G. i wsp. Long 3 × 8 hr dialysis: The tassin experience. *Nephrol. Dial. Pol.* 2006; 10: 141–146.
37. Heerspink H.J., Ninomiya T., Zoungas S. i wsp. 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.
38. Agarwal R., Sinha A.D., Pappas M.K., Abraham T.N., Teggegne G.G. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: A randomized controlled trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29: 672–681.
39. Horl M.P., Horl W.H. Drug therapy for hypertension in hemodialysis patients. *Semin. Dial.* 2004; 17: 288–294.
40. Simon P., Potier J., Thebaud H.E. Risk factors for acute hypersensitivity reactions in hemodialysis. *Nephrologie* 1996; 17: 163–170.
41. Leypoldt J.K., Cheung A.K., Delmez J.A. i wsp. Relationship between volume status and blood pressure during chronic hemodialysis. *Kidney Int.* 2002; 61: 266–275.
42. Zbroch E., Maciorkowska D., Małyszko J., Myśliwiec M. Kontrola ciśnienia tętniczego u chorych dializowanych. *Art. Hypertens.* 2011; 15: 169–176.
43. Canaud B. Effect of online hemodiafiltration on morbidity and mortality of chronic kidney disease patients. *Contrib. Nephrol.* 2007; 158: 216–224.
44. Yao Y.H., Fu C.H., Ho S.J. i wsp. Peritoneal dialysis as compared with hemodialysis is associated with higher overhydration but non-inferior blood pressure control and heart function. *Blood Purif.* 2012; 34: 40–47.
45. Medina A., Bell P.R., Briggs J.D. i wsp. Changes of blood pressure, renin, and angiotensin after bilateral nephrectomy in patients with chronic renal failure. *Br. Med. J.* 1972; 4: 694–696.
46. Redon J., Martinez F., Cheung A. Special considerations for antihypertensive agents in dialysis patients. *Blood Purif.* 2010; 29: 93–98.