

Terapia nadciśnienia tętniczego u chorych z przewlekłą chorobą nerek leczonych dializami. Informacje praktyczne dla lekarzy niespecjalizujących się w nefrologii

Michał Wruk

Centrum Usług Medycznych DIALIZA, Regionalne Centrum Nefrologii, Szczecinek

STRESZCZENIE

U chorych z niewydolnością nerek wymagającą leczenia nerkozastępczego dializami występuje najwyższy wskaźnik współchorobowości, co stanowi o wielkim wyzwaniu dla współczesnej medycyny, jakim jest opieka nad pacjentami w tej grupie. Nadciśnienie tętnicze (NT) występuje u większości tych chorych, a jego leczenie jest znacznie utrudnione przez wiele czynników, w tym niewielką liczbę danych medycznych zgodnych z medycyną opartą na dowodach (EBM). Za najistotniejsze w rozwoju NT u chorych dializowanych uznaje się przewodnienie, a jego kontrola stanowi warunek optymalnego leczenia NT. Stosowanie leków obniżających ciśnienie tętnicze, niezależnie od wysokości ciśnienia tętniczego, przynosi korzyści chorym dializowanym, o ile dobrze tolerują taką terapię. Wybór leku jest trudny z powodu słabej jakości danych z badań klinicznych, jednak dostępne informacje wskazują, że leki z grupy beta-blokerów i antagonistów aldosteronu przynoszą najwięcej korzyści chorym dializowanym.

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze; dializy; hemodializy; leczenie

Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2021, tom 7, nr 4, strony: 251-258

Epidemiologia

Niewydolność nerek wymagająca leczenia nerkozastępczego (RRT, *renal replacement therapy*) jest stanem pod wieloma względami wyjątkowym, ponieważ niewydolność ta dotyczy narządu niezbędnego dla życia i mającego kluczowe znaczenie dla wielu procesów w utrzymaniu homeostazy. Współczesna medycyna obecnie dostępnymi metodami pozwala utrzymać chorego z niewydolnością nerek przy życiu, przy zachowaniu nierzadko dość dobrej jego jakości. Obecnie niezmiernie rzadko leczeni

metodami nerkozastępczymi chorują wyłącznie z powodu niewydolności nerek. Jest to grupa pacjentów charakteryzująca się najwyższym wskaźnikiem współchorobowości, co stanowi o wielkim wyzwaniu dla współczesnej medycyny, jakim jest opieka nad tymi chorymi [1, 2].

Najlepszą metodą leczenia RRT jest przeszczepienie nerki, niestety opcja ta jest niedostępna dla większości chorych. Spośród metod leczenia dializami dostępne są dializa otrzewnowa i hemodializa. Ta ostatnia dominuje zarówno w Polsce, jak i na świecie — około 90% spośród leczonych dializami

Adres do korespondencji: Dr n. med. Michał Wruk, CUM DIALIZA, Regionalne Centrum Nefrologii, ul. Kilińskiego 7/4,6, 78-400 Szczecinek, Polska; e-mail: mwruk@dializa.com.pl

to chorzy leczeni hemodializą (HD) [3, 4]. U chorych hemodializowanych nadciśnienie tętnicze (NT) występuje częściej niż w populacji ogólnej. Na początku leczenia HD NT rozpoznaje się u blisko 90% chorych, a u przewlekle leczonych HD częstość występowania NT szacuje się na 70–85% w zależności od przyjętej definicji i metody pomiaru [5, 6]. Leczenie NT w tej grupie chorych jest utrudnione przez wiele czynników, takich jak trudności z uzyskaniem wiarygodnych pomiarów ciśnienia tętniczego, wieloczynnikową etiologię NT, specyfikę dawkowania leków związaną z niewydolnością nerek oraz skąpą liczbę danych medycznych zgodnych z medycyną opartą na dowodach (EBM, *evidence based medicine*).

Pomiar ciśnienia tętniczego u chorych dializowanych

U pacjentów leczonych HD podczas trzech sesji w tygodniu dokonuje się pomiarów ciśnienia tętniczego przed dializą, w jej trakcie i po zakończeniu zabiegu, co z pozoru wydaje się znaczną liczbą pomiarów pozwalających na optymalizację leczenia. Zgodnie z zaleceniami z 2005 r. docelowe wartości ciśnienia tętniczego to $< 140/90$ mm Hg przed HD i $< 130/80$ mm Hg po HD [7]. Jednak przeważające dane z badań obserwacyjnych wskazują na to, że pomiary okołodializacyjne nie wykazują związku lub co najwyżej jedynie słabo korelują z ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, wykazując przy tym zależność kształtem zbliżoną do litery J lub U [8–12]. Co więcej, badania obserwacyjne wskazują, że chorzy z niskimi wartościami ciśnienia przed HD (< 110 mm Hg) oraz wartościami wysokimi (> 170 mm Hg) w obserwacji kilkuletniej mają najwyższe ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Natomiast chorzy ze skurczowym ciśnieniem tętniczym (SBP, *systolic blood pressure*) w przedziale 110–170 mm Hg nie różnili się w tym zakresie od chorych z SBP w zakresie 130–139 mm Hg [12]. Podobne wnioski płyną z obserwacji dużych baz danych chorych leczonych HD, co sprawia, że wartość docelowa leczenia nadciśnienia tętniczego opartego na pomiarach okołodializacyjnych pozostaje przedmiotem kontrowersji [10, 11, 13]. Z kolei pomiary wykonywane w domu samodzielnie przez chorego (HBPM, *home blood pressure monitoring*) oraz z użyciem 24- lub 44-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) wykazują liniową zależność między wartością ciś-

nienia tętniczego a ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [8, 9].

Dane te leżą u podstaw najnowszego konsensusu grupy roboczej utworzonej wspólnie przez Europejskie Towarzystwo Nefrologiczne oraz Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, w którym bezpośrednio wskazano, że nie zaleca się stosowania pomiarów okołodializacyjnych w rozpoznawaniu nadciśnienia tętniczego [14]. W przeglądzie tym podkreślono znaczenie HBPM i ABPM oraz wskazano te metody jako podstawę do rozpoznania nadciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze u chorych leczonych HD zdefiniowano w następujący sposób:

- dla HBPM jako średnią $\geq 135/85$ mm Hg z pomiarów dokonanych rano i wieczorem przez 6 dni w dni bez HD (przez 2 tygodnie); określono przy tym sposób przeprowadzania pomiarów: w cichym pokoju, w pozycji siedzącej, z oparciem pleców i ramion, po 5 minutach odpoczynku i wykonywaniem dwóch pomiarów za każdym razem w odstępie 1–2 minut;
- ABPM jako średnią $\geq 130/80$ mm Hg z pomiarów dokonanych w ciągu 24 godzin, w dzień bez HD, w środku tygodnia; zalecano, gdy tylko jest to możliwe, wydłużenie ABPM do 44 godzin, tak by monitoring objął całą przerwę między dializami w środku tygodnia.

U chorych, u których nie można zastosować HBPM ani ABPM, zaleca się, aby rozpoznawać NT na podstawie pomiarów ciśnienia tętniczego wykonywanych w gabinecie w dni bez dializ, w sposób wystandaryzowany — uśredniając wyniki trzech pomiarów otrzymanych w odstępie 1–2 minut w pozycji siedzącej przez przeszkolony personel po co najmniej 5 minutach odpoczynku w spokoju i ciszy. W tym przypadku wartość ciśnienia tętniczego $\geq 140/90$ mm Hg uznawana jest za punkt odcięcia, przy którym należy rozpoznawać NT. Warto zaznaczyć, że w zaleceniach *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) z 2021 r., istotnie zmienionych w stosunku do zaleceń *National Kidney Foundation — Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF K/DOQI) z 2005 r., głównie za sprawą publikacji wyników badania SPRINT, nie sformułowano wytycznych dla chorych dializowanych, co wynika z braku wysokiej jakości badań z randomizacją w tej grupie chorych [7, 15].

Podsumowując, pomiary ciśnienia tętniczego przed HD, w jej trakcie i po zabiegu powinny służyć nadzorowi stanu pacjenta podczas HD i być

elementem oceny stabilności hemodynamicznej chorego. Nie powinno się jednak podejmować decyzji o rozpoznawaniu i leczeniu NT na podstawie uzyskiwanych w ten sposób pomiarów. Wymaga to zmiany podejścia nefrologa i lekarza rodzinnego do dotychczasowej praktyki. Wnioski takie zawarto w dokumencie z konferencji KDIGO, której przedmiotem było ciśnienie tętnicze i leczenie przewodnienia u chorych dializowanych [16].

Celowe wydaje się opracowanie schematu postępowania w stacji dializ, obejmującego edukację chorego w zakresie wykonywania samodzielnych pomiarów ciśnienia tętniczego w domu i określenia cyklu ich powtarzania. Dotychczas brakuje danych pozwalających na określenie optymalnej częstości wykonywania pomiarów ciśnienia tętniczego w warunkach domowych (HBPM) przez chorych leczonych powtarzaniem hemodializami.

Przyczyny i patofizjologia

Do głównych przyczyn NT u chorych leczonych HD zalicza się: retencję sodu i zwiększoną objętość przestrzeni wodnej pozakomórkowej (zwiększona wolemia), pobudzenie współczulnego układu nerwowego, pobudzenie układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), dysfunkcję śródbłonna, zespół bezdechu sennego, sztywność naczyń tętniczych, stosowanie czynników stymulujących erytropoezę i wtórną nadczynność przytarczyc [14].

Nadmierna podaż sodu i związana z nią hiperwolemia u chorych z niewydolnością nerek jest czynnikiem, który jest wskazywany jako najistotniejszy w rozwoju NT. Nadmiar sodu w sytuacji upośledzenia jego usuwania przez nerki prowadzi do zwiększonego pragnienia, a to z kolei skutkuje hiperwolemią i podwyższonym ciśnieniem tętniczym. Hemodializy w większości krajów odbywają się w schemacie trzech zabiegów w tygodniu (poniedziałki – środy – piątki lub wtorki – czwartki – soboty). Wartości ciśnienia tętniczego przed dializami po 3-dniowej przerwie (w poniedziałki i wtorki) są wyższe w stosunku do odnotowanych przed dializami wykonywanymi po dwóch dniach przerwy, co może, obok innych czynników (tj. podwyższone stężenie potasu, większa ultrafiltracja podczas HD w dni po 3-dniowej przerwie), przekładać się na większą śmiertelność i częstość hospitalizacji chorych hemodializowanych w 3. dniu przerwy między dializami niż w każdym z pozostałych dni tygodnia

[17–19]. Ryzyko niekorzystnych następstw jest jeszcze większe, gdy w efekcie pominięcia przez chorego sesji dializacyjnej przerwa między HD wydłuża się do 4 dni [20]. Ponadto u chorych leczonych hemodializami często w ABPM obserwuje się brak nocnego spadku ciśnienia tętniczego, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu [21].

Leczenie

Postępowanie ukierunkowane na kontrolę ciśnienia tętniczego u chorych leczonych hemodializami, podobnie jak w zaleceniach dla populacji ogólnej, obejmuje leczenie niefarmakologiczne i farmakologiczne, jednak wykazuje wiele istotnych różnic.

Postępowanie niefarmakologiczne obejmuje leczenie dla pacjenta oraz zalecenia dotyczące samego zabiegu hemodializy uwzględniające potrzebę kontroli ciśnienia tętniczego.

Choremu leczonemu HD zaleca się:

1. Ograniczenie dobowej podaży sodu w diecie do $< 1,5$ g/d lub chlorku sodu do < 4 g, co odpowiada 65 mmol sodu. Warto przeanalizować leki zalecane choremu pod kątem zawartości w nich sodu i ograniczyć lub odstawić na przykład leki musujące charakteryzujące się dużą zawartością tego pierwiastka [10].
2. Ograniczenie podaży płynów ustalone indywidualnie w stopniu uzależnionym od wielkości zachowanej diurezy, określanej jako diureza resztkowa.

Powyższe punkty ściśle się ze sobą wiążą, ponieważ zwiększona podaż sodu stymuluje pragnienie i w konsekwencji utrudnia stosowanie się do ograniczeń płynów, prowadząc do hiperwolemii. W idealnych warunkach chory leczony HD po zabiegu uzyskuje euwolemie, a zmierzoną w tym momencie masę ciała określa się jako suchą lub optymalną masę ciała. Jednakże brakuje jednej, powszechnie przyjętej definicji suchej masy ciała. Tradycyjnie przyjmuje się, że jest to masa ciała, przy której chory nie ma objawów przewodnienia (obrzęki, źle kontrolowane NT) ani odwodnienia (spadki ciśnienia tętniczego, skurcze, nudności, wymioty). Jednak objawy przewodnienia pojawiają się zwykle późno, gdy objętość wody w przestrzeni międzykomórkowej przekracza 1/3 normy (około 5 l). Z kolei objawy odwodnienia mogą się pojawić, gdy chory jest zbyt szybko odwadniany podczas HD, nawet u pacjenta przewodnionego, zwłaszcza gdy stosuje się leki

blokujące kompensacyjne reakcje sercowo-naczyniowe [22]. Stąd Sinha i Agarwal zaproponowali definicję, według której sucha masa ciała to najmniejsza masa ciała po HD tolerowana przez pacjenta, osiągnięta poprzez stopniowe obniżanie masy ciała po HD (rozciągnięte w czasie kilku, kilkunastu sesji dializacyjnych), przy której u pacjentów występują minimalne objawy hiper- i hipowolemii [23]. W efekcie jej osiągnięcia u chorych objawowa hipotensja lub skurcze występują tylko sporadycznie podczas HD i jednocześnie pozostają oni normotensyjni w okresie między dializami. Żadna z powyższych definicji nie jest precyzyjna i powtarzalna, jednak określają one kierunek, cel i orientacyjny sposób jego osiągnięcia.

Ocena stopnia przewodnienia u chorych hemodializowanych jest często trudna, co wiąże się z liczną współchorobowością i obejmuje ocenę kliniczną oraz ocenę z zastosowaniem badań dodatkowych. Co więcej, wymaga częstego powtarzania, ponieważ może ulegać zmianie, zwłaszcza w niedożywieniu, które często rozwija się u chorych, u których czas dializoterapii jest długi. Określając suchą masę ciała w badaniu klinicznym, zwraca się szczególną uwagę na objawy wskazujące na przewodnie, takie jak duszność, zmniejszona tolerancję wysiłku, zmniejszony apetyt, obrzęki, poszerzenie żył szyjnych, cechy zastojów w krążeniu płucnym, podwyższone ciśnienie tętnicze (a u chorych z niewydolnością serca niekiedy obniżone ciśnienie tętnicze), objętość oddawanego moczu oraz na objawy wskazujące na odwodnienie, na przykład nadmierne pragnienie, skurcze, hipotensja ortostatyczna i zawroty głowy [22]. Spośród badań dodatkowych obecnie dość powszechnie dostępne są metody bioimpedancji (dostępny aparat Body Composition Monitor firmy Fresenius Medical Care) oraz USG płuc. Z nierandomizowanych badań klinicznych z ich zastosowaniem płyną sygnały wskazujące na przewagę tych pomiarów nad oceną kliniczną, jednak w randomizowanym badaniu klinicznym z wykorzystaniem obu tych metod łącznie nie wykazano ich przewagi nad oceną kliniczną w zakresie śmiertelności i incydentów sercowo-naczyniowych [22, 24]. Z tego powodu wydaje się zasadne stosowanie metod dodatkowych, jakimi są bioimpedancja i USG płuc ze wskazań w sytuacji, gdy istnieją wątpliwości dotyczące oceny stanu nawodnienia chorego. Niezależnie od zastosowanej metody badania i praktyka klinicz-

na wskazują, że normalizacja wolemii i uzyskanie suchej lub optymalnej masy ciała pozwala w istotnym odsetku chorych uzyskać poprawę kontroli ciśnienia tętniczego, do uwolnienia od stosowania leków hipotensyjnych włącznie. Co ciekawe, u chorych hemodializowanych obserwuje się niekiedy opóźnienie między uzyskaniem normowolemii a obniżeniem ciśnienia tętniczego. Zjawisko to być może ma związek z hipotezą pozaosmotycznego wpływu sodu, który gromadząc się w nadmiarze w różnych tkankach i łącząc z glikozaminoglikanami, wymaga czasu do jego usunięcia [22, 25].

Przyjmuje się, że ilość przyjmowanych płynów powinna być ograniczona na tyle, by wzrost masy ciała między HD (IDWG, *interdialytic weight gain*) nie przekraczał 3,5% suchej masy ciała przy założeniu, że różnica masy ciała przed kolejną HD i po poprzedniej HD odpowiada kumulacji płynów. Zatem IDWG w okresie 48 godzin (pn–śr–pt, wt–czw–sob) lub 72 godzin (pt–pon, sob–wt) odpowiada nadmiarowi wody, którą podczas HD należy usunąć poprzez ultrafiltrację po to, by chory po zabiegu osiągnął suchą masę ciała. W związku z tym, że HD zwykle trwa 4 godziny, a woda usuwana jest bezpośrednio z przestrzeni wewnątrznaczyniowej, zbyt duże tempo odwadniania może doprowadzić do niekorzystnych następstw hemodynamicznych — w tym do ciężkiej hipotensji. W dużych badaniach obserwacyjnych wykazano, że śmiertelność wśród chorych hemodializowanych istotnie rośnie, gdy tempo ultrafiltracji przekracza 10 ml/kg/godzinę [26–28]. Na przykład u chorego o suchej masie ciała 70 kg z bezmoczem IDWG nie powinien przekroczyć około 2,5 kg. Przy uproszczonym założeniu, że woda z pokarmów i procesów oksydacyjnych bilansuje utratę podczas oddychania, przez skórę i ze stolcem, dobowa podaż płynów (w tym zawartych w pokarmach) w czasie 48-godzinnej przerwy między HD nie powinna przekroczyć około 1250 ml, a w czasie przerwy 72-godzinnej — około 830 ml. Jednocześnie maksymalna ultrafiltracja w ciągu 4-godzinnej HD nie powinna wynosić więcej niż 700 ml/godzinę i 2800 ml w ciągu zabiegu. W praktyce problem nadmiernego wzrostu masy ciała między HD jest niezmiernie często obserwowany, zwłaszcza w okresie bezmoczu oraz u chorych ze źle wyrównaną cukrzycą. Edukacja w zakresie ograniczenia podaży soli kuchennej i płynów powinna być stałym elementem terapii chorego leczonego HD.

Niefarmakologiczne interwencje podejmowane podczas zabiegów HD w celu ograniczenia podaży sodu i wody obejmują:

- zmniejszenie stężenia sodu w płynie dializacyjnym do poziomów zbliżonych do stężeń sodu w surowicy chorego przed HD;
- unikanie krótkich (< 4 godzin) zabiegów HD [14, 22].

Unikanie stężeń sodu w płynie dializacyjnym wyższych niż stężenie w surowicy chorego przed HD pozwala uniknąć dyfuzji sodu w kierunku osocza pacjenta podczas HD i tym samym jego dalszej akumulacji w organizmie. Mimo że istnieją patofizjologiczne podstawy dla tego typu zaleceń, w randomizowanym badaniu klinicznym z okresem rocznej obserwacji nie wykazano korzyści w zakresie zmniejszenia masy lewej komory mimo ograniczenia wzrostów masy ciała między hemodializami [29]. Co więcej, obniżenie stężenia sodu w płynie dializacyjnym w tym badaniu wiązało się z istotnie częstszymi epizodami hipotensji.

Krótsze dializy prowadzą, wśród wielu niekorzystnych następstw, do konieczności usunięcia nadmiaru płynów w krótszym czasie i tym samym zwiększenia tempa ultrafiltracji opisanego powyżej, co wiąże się z częstszym występowaniem hipotensji śróddializacyjnej i skurczów. Typową interwencją w przypadku objawowego spadku ciśnienia podczas HD jest czasowe wstrzymanie ultrafiltracji (odwadniania) i podanie płynu, roztworu soli fizjologicznej (0,9% NaCl), w postaci bolusa (100–200 ml). W efekcie dochodzi do dalszej kumulacji sodu i wody co sprawa, że błędne koło się zamyka.

Leczenie farmakologiczne

Dotychczas chorych leczonych HD wykluczano z dużych randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków hipotensyjnych. Z tego powodu dostępne dane pochodzą z badań obejmujących stosunkowo małe grupy chorych (od 8 do 468, przy czym jedynie w siedmiu badaniach liczba pacjentów przekraczała 200), leczonych w zaledwie kilku ośrodkach. Ponadto badania te różnią się metodą pomiaru ciśnienia tętniczego — w większości uwzględniano wyniki pomiarów dokonanych przed dializą, a w części uwzględniano te uzyskane podczas HBPM lub ABPM, a także przyjętą w nich definicję NT. Sprawia

to, że dane dostępne są oparte na dowodach o niskiej jakości.

W 2009 r. opublikowano dwie metaanalizy dotyczące stosowania leków hipotensyjnych w grupie chorych leczonych dializami, w których do oceny zakwalifikowano badania randomizowane obejmujące odpowiednio 1679 i 1202 chorych, w przeważającej większości leczonych HD [30, 31]. W obu wykazano, że leczenie obniżające ciśnienie tętnicze wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych o ponad 30%, a w jednej z nich potwierdzono także związek z obniżeniem ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 20% [30]. Co więcej, w jednej z metaanaliz korzystny efekt był niezależny od występowania nadciśnienia tętniczego [30], jednak w drugiej z nich nie wykazano obniżenia ryzyka u chorych bez nadciśnienia tętniczego [31]. W latach 2014 i 2015 opublikowano wyniki dwóch randomizowanych badań oceniających wpływ spironolaktonu stosowanego w dawce 25 mg na ryzyko zgonu i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych [32, 33]. W obu badaniach uczestniczyło łącznie 562 chorych z Japonii [32] i Chin [33], czas obserwacji wynosił odpowiednio 3 i 2 lata. W obu badaniach stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego o około 60%, przy bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa — hiperkaliemię wymagającą wykluczenia z badania stwierdzono jedynie u 8 chorych. Mimo ograniczeń — badania przeprowadzono jedynie wśród Azjatów, liczebność grup badanych była mała, a czas obserwacji krótki, w jednym z badań podawano lek w sposób niezaślepiony (*open-label*), w jednym z badań grupę chorych stosujących spironolakton istotnie krócej leczono dializami — trudno nie zwrócić uwagi na siłę pozytywnego sygnału na tle innych badań klinicznych w grupie chorych dializowanych. Obecnie trwa badanie europejskie — ALCHEMIST — które zweryfikuje te wyniki, jego zakończenie zaplanowano na październik 2022 r.

W 2020 r. opublikowano wyniki metaanalizy, której celem było ustalenie, które leki skutecznie i bezpiecznie obniżają podwyższone ciśnienie tętnicze u chorych leczonych dializami [34]. Przeanalizowano w niej łącznie 40 badań randomizowanych opublikowanych do sierpnia 2018 r., które łącznie obejmowały 4283 chorych leczonych w zdecydowanej większości HD. W przytoczonej metaanalizie stwierdzono, że największą skuteczność w zakre-

się obniżenia ciśnienia tętniczego wykazują antagoniści receptora dla mineralokortykosteroidów (MRA, *mineralocorticoid receptor antagonist*) oraz beta-blokery, mniejszą — blokery kanału wapniowego (CCB, *calcium channel blocker*) i inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*). W przypadku alfa-blokerów i blokerów receptora angiotensynowego (ARB, *angiotensin II receptor blockers*) nie uzyskano istotności statystycznej w zakresie obniżenia ciśnienia tętniczego w porównaniu z placebo. Wynik porównania metodą bezpośrednią (*head-to-head*) poszczególnych grup leków również wskazywał na największą skuteczność MRA i beta-blokerów. W analizie bezpieczeństwa wykazano jednak, że przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych występowało najczęściej podczas leczenia z zastosowaniem MRA, ACE-I i ARB. Hipotensja występowała istotnie częściej podczas stosowania ACE-I i ARB. Co ciekawe, hiperkaliemia, której można by się spodziewać po zastosowaniu MRA, nie stanowiła istotnego problemu klinicznego. Stwierdzono, że MRA podwyższają stężenie potasu jedynie o 0,32 mEq/L w porównaniu z placebo, a w porównaniu z ACE-I i ARB o odpowiednio 0,4 mEq/L i 0,54 mEq/L. Warto wspomnieć, że inhibitor reniny w porównaniu z podstawowymi grupami leków hipotensyjnych powodował wzrost ciśnienia tętniczego.

Z przeprowadzonych prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych na szczególną uwagę zasługuje badanie HDPAL opublikowane w 2014 r. [35]. W badaniu tym uczestniczyło 200 chorych hemodializowanych z NT, z których połowę leczono atenololem, a drugą połowę lizynoprylem. Pierwotnym punktem końcowym była zmiana masy lewej komory serca w ciągu 12-miesięcznego leczenia. Każdy z badanych leków podawano trzy razy w tygodniu po HD, co pozwoliło wykorzystać farmakokinetykę leków wydalanych przez nerki i usuwanych podczas HD oraz zminimalizować prawdopodobieństwo niezastosowania się do zaleceń. W badaniu tym ciśnienie tętnicze oceniano, wykonując pomiary w domu oraz 44-godzinny ABPM. Badanie zakończono przed czasem z powodu częstszego występowania poważnych zdarzeń niepożądanych. Jak wykazano w analizie *post hoc*, przyczyniły się do tego częstsze występowanie w grupie leczonej lizynoprylem zdarzeń sercowo-naczyniowych, obejmujących zawały

serca, udary oraz zaostrzenie niewydolności serca, co wiązało się z częstszymi hospitalizacjami. Masa lewej komory uległa podobnemu zmniejszeniu w obu badanych grupach. Co ciekawe, w grupie leczonej lizynoprylem konieczne było zarówno stosowanie większej liczby leków, jak i obniżenie suchej masy ciała, by uzyskać kontrolę ciśnienia tętniczego w zaplanowanych granicach (< 140/90 mm Hg). W grupie leczonej atenololem stwierdzono nieznacznie częstsze występowanie upadków i złamań. Warto zwrócić uwagę, że w fazie przed randomizacją u chorych stopniowo ostawiano beta-bloker i ACE-I/ARB, przy czym beta-bloker odstawiono u 76%, a ACE-I/ARB — u 72% chorych. Nie można jednak wykluczyć, że w badaniu wykazano nie tyle przewagę leczenia beta-blokerem nad ACE-I u chorych hemodializowanych, o ile fakt, że odstawienie beta-blokeru wiąże się z ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych. Drugim ważnym ograniczeniem badania jest mały, bo jedynie 14-procentowy, udział rasy kaukaskiej w badanej populacji.

Mając na względzie opisane ograniczenia związane z wiarygodnością danych, nie ma obecnie zaleceń sugerujących wybór leku hipotensyjnego w grupie chorych dializowanych takich jak dla populacji z nadciśnieniem tętniczym. Wobec konieczności wyboru należy indywidualnie ocenić korzyści i ryzyka, uwzględniając wiek, diurezę, choroby towarzyszące i przebyte, rokowanie, uczulenia oraz farmakokinetykę — w tym stopień usuwania leku podczas dializy. Nie sposób w niniejszej pracy omówić wszystkich, czy nawet najczęstszych sytuacji klinicznych. Tym niemniej można sformułować kilka uwag dotyczących wyboru leku w leczeniu chorych dializowanych z podwyższonym ciśnieniem tętniczym, przy czym należy zaznaczyć, że są one opinią autora:

- o ile nie ma przeciwwskazań, lekiem pierwszego wyboru powinien być beta-bloker;
- preferowane są beta-blokery nieusuwane podczas HD — bisoprolol, karwedilol (w badaniu porównującym grupy leczone usuwanymi i nieusuwanymi podczas HD beta-blokerami wykazano mniejszą śmiertelność w przypadku tych ostatnich [36]);
- w razie suboptymalnej kontroli ciśnienia tętniczego pomimo stosowania beta-bloker lub gdy jest on przeciwwskazany, lekiem drugiego wyboru powinien być MRA, o ile stężenie potasu

przed HD nie przekracza 5,5 mEq/L; konieczne jest skontrolowanie stężenia potasu po włączeniu MRA — po około 7–10 dniach, optymalnie przed HD po najdłuższej przerwie (poniedziałek lub wtorek); zalecenie MRA u chorych dializowanych musi odbywać się w porozumieniu z lekarzem stacji dializ; ryzyko hiperkaliemii u chorych dializowanych otrzewnowo jest znacznie mniejsze w związku z tendencją do występowania hipokaliemii w tej grupie chorych;

- w razie konieczności stosowania kolejnych leków hipotensyjnych w pierwszej kolejności powinno się stosować dihydropirydynowe CCB, następnie dowolny z pozostałych grup ACE-I, ARB, alfa-bloker oraz lek działający ośrodkowo (klonidyna lub metyldopa);
- leki z grupy CCB nie są usuwane podczas HD; większość ARB nie jest usuwanych podczas HD, dlatego mogą być preferowane wobec ACE-I;
- każdorazowo przed dodaniem kolejnego leku hipotensyjnego należy zweryfikować zastosowanie się do zaleceń ograniczenia podaży sodu oraz suchą masę ciała;
- stosowanie diuretyków pętlowych jest uzasadnione jedynie u chorych z zachowaną istotną diurezą resztkową w celu jej utrzymania, zwłaszcza u chorych dializowanych otrzewnowo (z powodu tendencji do przewodnienia), jednak nie mają one wpływu na ciśnienie tętnicze i nie ma dowodów na korzyści kliniczne z ich zastosowania.

Podsumowanie

Chorzy dializowani odnoszą korzyści ze stosowania leków obniżających ciśnienie tętnicze, niezależnie od wartości ciśnienia tętniczego, o ile dobrze taką terapię tolerują. W odróżnieniu od populacji ogólnej w tej grupie pacjentów dane z badań klinicznych są znacznie ograniczone, jednak te dostępne wskazują na szczególne korzyści z osiągnięcia suchej masy ciała, a w zakresie farmakoterapii ze stosowania beta-blokerów i MRA w tej grupie chorych. Mając świadomość złożoności problemów klinicznych u chorych dializowanych, którym lekarze muszą sprostać, współpraca między lekarzem rodzinnym, nefrologiem i innymi specjalistami musi odbywać się z zachowaniem wzajemnego poszanowania, komunikacji i zrozumienia, z kluczową rolą nefrologa w procesie leczenia.

Podziękowania

Serdeczne podziękowania dla Pana prof. dr hab. Andrzeja Więcka za wnikliwy przegląd pracy i krytyczne uwagi.

Piśmiennictwo

1. Tonelli M, Wiebe N, Manns BJ, et al. Comparison of the Complexity of Patients Seen by Different Medical Subspecialists in a Universal Health Care System. *JAMA Netw Open*. 2018; 1(7): e184852, doi: [10.1001/jamanetworkopen.2018.4852](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.4852), indexed in Pubmed: [30646392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30646392/).
2. Charlson M, Wells MT, Ullman R, et al. The Charlson comorbidity index can be used prospectively to identify patients who will incur high future costs. *PLoS One*. 2014; 9(12): e112479, doi: [10.1371/journal.pone.0112479](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112479), indexed in Pubmed: [25469987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25469987/).
3. Dębska-Ślizień A, Rutkowski B, Rutkowski P, et al. Aktualny stan dializoterapii w Polsce – 2019. *Nefrol Dial Pol*. 2020; 24: 38–50.
4. Thurlow JS, Joshi M, Yan G, et al. Global Epidemiology of End-Stage Kidney Disease and Disparities in Kidney Replacement Therapy. *Am J Nephrol*. 2021; 52(2): 98–107, doi: [10.1159/000514550](https://doi.org/10.1159/000514550), indexed in Pubmed: [33752206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33752206/).
5. 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(4): 291–297, doi: [10.1016/s0002-9343\(03\)00366-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(03)00366-8), indexed in Pubmed: [12967694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12967694/).
6. Zucchelli P, Santoro A, Zuccala A, et al. Blood pressure behaviour in hemodialysis patients treated for 10 years. *Int J Artif Organs*. 1983; 6(3): 121–126, indexed in Pubmed: [6874124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6874124/).
7. K/DOQI Workgroup. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45: S1–S153, doi: [10.1053/j.ajkd.2005.01.019](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.01.019), indexed in Pubmed: [15806502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15806502/).
8. Agarwal R. Blood pressure and mortality among hemodialysis patients. *Hypertension*. 2010; 55(3): 762–768, doi: [10.1161/HYPERTENSION-AHA.109.144899](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-AHA.109.144899), indexed in Pubmed: [20083728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20083728/).
9. Bansal N, McCulloch CE, Rahman M, et al. CRIC Study Investigators. Blood pressure and risk of all-cause mortality in advanced chronic kidney disease and hemodialysis: the chronic renal insufficiency cohort study. *Hypertension*. 2015; 65(1): 93–100, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04334](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04334), indexed in Pubmed: [25287404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25287404/).
10. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ, et al. United States Renal Data System. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int*. 2002; 62(5): 1784–1790, doi: [10.1046/j.1523-1755.2002.00636.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00636.x), indexed in Pubmed: [12371980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12371980/).
11. Robinson BM, Tong L, Zhang J, et al. Blood pressure levels and mortality risk among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2012; 82(5): 570–580, doi: [10.1038/ki.2012.136](https://doi.org/10.1038/ki.2012.136), indexed in Pubmed: [22718187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22718187/).
12. Jhee JH, Park J, Kim H, et al. The Optimal Blood Pressure Target in Different Dialysis Populations. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 14123, doi: [10.1038/s41598-018-32281-w](https://doi.org/10.1038/s41598-018-32281-w), indexed in Pubmed: [30237432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30237432/).
13. Zhang H, Preciado P, Wang Y, et al. Association of all-cause mortality with pre-dialysis systolic blood pressure and its peridialytic change in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35(9): 1602–1608, doi: [10.1093/ndt/gfz289](https://doi.org/10.1093/ndt/gfz289), indexed in Pubmed: [32003794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32003794/).
14. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32(4): 620–640, doi: [10.1093/ndt/gfw433](https://doi.org/10.1093/ndt/gfw433), indexed in Pubmed: [28340239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28340239/).
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021; 99(35): S1–S87, doi: [10.1016/j.kint.2020.11.003](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003), indexed in Pubmed: [33637192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33637192/).

16. Flythe JE, Chang TI, Gallagher MP, et al. Conference Participants. Blood pressure and volume management in dialysis: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2020; 97(5): 861–876, doi: [10.1016/j.kint.2020.01.046](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.01.046), indexed in Pubmed: [32278617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32278617/).
17. Kuipers J, Usvyat LA, Oosterhuis JK, et al. Variability of predialytic, intradialytic, and postdialytic blood pressures in the course of a week: a study of Dutch and US maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62(4): 779–788, doi: [10.1053/j.ajkd.2013.03.034](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.03.034), indexed in Pubmed: [23759298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23759298/).
18. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, et al. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 2011; 365(12): 1099–1107, doi: [10.1056/NEJMoa1103313](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103313), indexed in Pubmed: [21992122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21992122/).
19. Fotheringham J, Fogarty DG, El Nahas M, et al. The mortality and hospitalization rates associated with the long interdialytic gap in thrice-weekly hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2015; 88(3): 569–575, doi: [10.1038/ki.2015.141](https://doi.org/10.1038/ki.2015.141), indexed in Pubmed: [25970155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25970155/).
20. Fotheringham J, Smith MT, Froissart M, et al. Hospitalization and mortality following non-attendance for hemodialysis according to dialysis day of the week: a European cohort study. *BMC Nephrol.* 2020; 21(1): 218, doi: [10.1186/s12882-020-01874-x](https://doi.org/10.1186/s12882-020-01874-x), indexed in Pubmed: [32517695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32517695/).
21. Agarwal R, Kariyanna SS, Light RP. Prognostic value of circadian blood pressure variation in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2009; 30(6): 547–553, doi: [10.1159/000252775](https://doi.org/10.1159/000252775), indexed in Pubmed: [19844086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19844086/).
22. Zoccali C, Mallamaci F. Hypertension. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, ed. *Handbook of dialysis*. Wolters Kluwer Health, Philadelphia 2015: 578.
23. Sinha AD, Agarwal R. Can chronic volume overload be recognized and prevented in hemodialysis patients? The pitfalls of the clinical examination in assessing volume status. *Semin Dial.* 2009; 22(5): 480–482, doi: [10.1111/j.1525-139X.2009.00641.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2009.00641.x), indexed in Pubmed: [19744155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19744155/).
24. Siriopol D, Onofriescu M, Voroneanu L, et al. Dry weight assessment by combined ultrasound and bioimpedance monitoring in low cardiovascular risk hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol.* 2017; 49(1): 143–153, doi: [10.1007/s11255-016-1471-0](https://doi.org/10.1007/s11255-016-1471-0), indexed in Pubmed: [27928711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27928711/).
25. Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med.* 2009; 15(5): 545–552, doi: [10.1038/nm.1960](https://doi.org/10.1038/nm.1960), indexed in Pubmed: [19412173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19412173/).
26. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int.* 2006; 69(7): 1222–1228, doi: [10.1038/sj.ki.5000186](https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000186), indexed in Pubmed: [16609686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16609686/).
27. Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney Int.* 2011; 79(2): 250–257, doi: [10.1038/ki.2010.383](https://doi.org/10.1038/ki.2010.383), indexed in Pubmed: [20927040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20927040/).
28. Assimon MM, Wenger JB, Wang L, et al. Ultrafiltration Rate and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2016; 68(6): 911–922, doi: [10.1053/j.ajkd.2016.06.020](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.06.020), indexed in Pubmed: [27575009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27575009/).
29. Marshall MR, Vandal AC, de Zoysa JR, et al. Effect of Low-Sodium versus Conventional Sodium Dialysate on Left Ventricular Mass in Home and Self-Care Satellite Facility Hemodialysis Patients: A Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31(5): 1078–1091, doi: [10.1681/ASN.2019090877](https://doi.org/10.1681/ASN.2019090877), indexed in Pubmed: [32188697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32188697/).
30. Dunlop JL, Vandal AC, Marshall MR, 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(9668): 1009–1015, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)60212-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60212-9), indexed in Pubmed: [19249092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19249092/).
31. Agarwal R, Sinha AD. Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients: systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2009; 53(5): 860–866, doi: [10.1161/HYPERTENSION-AHA.108.128116](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-AHA.108.128116), indexed in Pubmed: [19273737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19273737/).
32. Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(6): 528–536, doi: [10.1016/j.jacc.2013.09.056](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.056), indexed in Pubmed: [24184249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24184249/).
33. Lin C, Zhang Q, Zhang H, et al. Long-Term Effects of Low-Dose Spironolactone on Chronic Dialysis Patients: A Randomized Placebo-Controlled Study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016; 18(2): 121–128, doi: [10.1111/jch.12628](https://doi.org/10.1111/jch.12628), indexed in Pubmed: [26224543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26224543/).
34. Shaman AM, Smyth B, Arnott C, et al. Comparative Efficacy and Safety of BP-Lowering Pharmacotherapy in Patients Undergoing Maintenance Dialysis: A Network Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15(8): 1129–1138, doi: [10.2215/CJN.12201019](https://doi.org/10.2215/CJN.12201019), indexed in Pubmed: [32675281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32675281/).
35. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, et al. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(3): 672–681, doi: [10.1093/ndt/gft515](https://doi.org/10.1093/ndt/gft515), indexed in Pubmed: [24398888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24398888/).
36. Weir MA, Dixon SN, Fleet JL, et al. β -Blocker dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26(4): 987–996, doi: [10.1681/ASN.2014040324](https://doi.org/10.1681/ASN.2014040324), indexed in Pubmed: [25359874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25359874/).