

Hypertenze u dialyzovaných pacientů

M. Nedbálková, M. Souček

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Hypertenze u dlouhodobě dialyzovaných pacientů významně ovlivňuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu těchto nemocných. V patogenezi hypertenze u dialyzovaných se uplatňují retence natria a vody, aktivace renin-angiotenzinového systému a sympatiku, poruchy kalciumfosfátového metabolismu s osteogenní diferenciací buněk hladké svaloviny cév a kalcifikacemi tepen, dysbalance vazoaktivních látek, endoteliální dysfunkce a léčba erytropoetinem. Základem léčby jsou dieta s omezením příjmu soli a tekutin, restrikce fosforu v dietě a léčba vazači fosfátů, správná taktika dialýzy a antihypertenzní medikace. Neomezený příjem soli a vysoká koncentrace natria v dialyzačním roztoku při snížené reziduální diuréze vedou k žízní a zvýšenému příjmu tekutin s následnou retencí vody. Při dialýze je důležité dosáhnout optimální „suchou hmotnost“, tj. tělesnou hmotnost bez nadbytku vody v organismu. Dostatečná délka hemodialýzy zajistí odstranění (ultrafiltraci) přebytečné tekutiny bez epizod hypotenze. Pokud nedosáhneme cílového krevního tlaku (< 140/90 mm Hg) dietou a dosažením suché hmotnosti, léčíme antihypertenziv. Optimální volbou jsou blokátory renin-angiotenzinového systému: snižují mortalitu dialyzovaných, redukcí hypertrofie levé komory, snižují aktivitu sympatiku, zlepšují endoteliální funkci a potlačují oxidativní stres. Některá antihypertenziva (některé ACEI a beta-blokátory) jsou dialýzou eliminována, proto je třeba přizpůsobit volbu léku a dobu podání. Jsou zapotřebí další kontrolované studie k zjištění optimální léčby hypertenze u dialyzovaných.

Klíčová slova: dialyzační léčba – hypertenze – dieta – suchá hmotnost – blokátory RAS

Hypertension in dialysis patients

Summary: Hypertension in long term dialysis patients has a significant effect on cardiovascular morbidity and the mortality of such patients. Important factors in the pathogenesis of hypertension in dialysis patients include retention of sodium and water, activation of the renin-angiotensin system and the sympathetic nervous system, disorders of calcium and phosphate metabolism with osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells and calcification of arteries, vasoactive substance imbalance, endothelium dysfunction and erythropoietin therapy. The basis of treatment is diet with limited salt and fluid intake, restriction of phosphorus in the diet and treatment with phosphate binders, correct dialysis tactics and anti-hypertension medication. Unrestricted salt consumption and a high concentration of sodium in the dialysis solution, alongside reduced residual diuresis, lead to thirst and increased intake of fluids and subsequent water retention. In dialysis it is important to achieve an optimal “dry weight”, i.e. body mass excluding surplus water in the organism. A sufficient length of haemodialysis ensures the removal (ultrafiltration) of excess fluid without episodes of hypotension. If the target blood pressure (< 140/90 mm Hg) cannot be achieved through diet and the maintenance of dry weight, anti-hypertension therapy is used. The optimal choice are blockers for the renin-angiotensin system: they reduce the mortality of dialysis patients, reduce hypertrophy of the left ventricle, reduce the activity of the sympathetic nervous system, improve endothelial function and reduce oxidative stress. Some anti-hypertension medications (certain ACEIs and beta-blockers) are eliminated by dialysis and it is therefore necessary to adapt the choice of medication and the time of administration. There is a need for further controlled studies to determine the optimal therapy for hypertension in dialysis patients.

Key words: dialysis treatment – hypertension – diet – dry weight – RAS blockers

Úvod

Terminální chronické selhání ledvin (CHSL) se vyznačuje sníženým vylučováním nízkomolekulárních látek (urey, kreatininu, kalie, fosforu) močí a jejich hromaděním v krvi. Často dochází k poklesu diurézy. Nedostatečná exkreční funkce ledvin je provázána poruchami metabolicko-endokrinními. Důsledkem těchto poruch jsou anémie, poruchy kalciumfosfátového metabolismu a hypertenze.

Hypertenze u dialyzovaných pacientů je významným faktorem ovlivňujícím prognózu nemocných. Výskyt hypertenze se udává u 90 % pacientů při vstupu na dialýzu [1], v dalším prů-

běhu je prevalence u hemodialyzovaných (HD) 60–86 % [2–4]. U pacientů na peritoneální dialýze (PD) byl výskyt hypertenze popisován u 30–50 % pacientů [5]. Komplikací hypertenze jsou kardiovaskulární onemocnění (hypertrofie levé komory, ischemická choroba srdeční, chronické srdeční selhání, cévní onemocnění mozku). Kardiovaskulární onemocnění jsou příčinou smrti u více než 50 % HD pacientů [6]. Vstup středního TK o každých 10 mm Hg byl nezávisle asociován se zvýšeným rozvojem koncentrické hypertrofie LK, nově vzniklou ischemickou chorobou srdeční a de novo srdečním selháním [7,8].

Definice hypertenze u dialyzovaných

Hypertenze u dialyzovaných je definována TK $\geq 140/90$ mm Hg potvrzeným opakovaným měřením [2,9].

Izolovaná systolická hypertenze a vzestup pulzního tlaku jsou odrazem zvýšené tuhosti tepen (arterial stiffness) při kalcinóze a předčasné ateroskleróze u dialyzovaných.

Otázkou je doba nejvhodnější pro posuzování hypertenze u hemodialyzovaných. Před hemodialýzou je většinou hodnota krevního tlaku (TK) nejvyšší, a to vlivem retence tekutin a zvýšené koncentrace vazoaktivních látek. Na konci hemodialýzy bývá TK často snížený kvůli poklesu plazmatického volumu

Tab. 1. Patogeneze hypertenze u dialyzovaných pacientů.

- retence sodíku a vody
- aktivace/nedostatečná suprese renin-angiotenzinového systému
- zvýšená aktivita sympatického nervového systému, spánková apnoe
- endoteliální dysfunkce se zvýšenou vazokonstrikční a sníženou vazodilatační aktivitou
- zvýšená tuhost a kalcifikace cévních stěn
- sekundární hyperparatyreóza, poruchy kalciumfosfátového metabolismu
- léčba erythropoetinem
- preexistující esenciální hypertenze
- renovaskulární hypertenze
- jiné: anémie, arteriovenózní fistule, vazopresin, serotonin

při ultrafiltraci při nedostatečném refilingu (doplňování tekutiny z intersticiálního prostoru). U pacientů s výkyvy TK je možno kontrolovat hodnoty 24hodinovým ambulantním monitorováním TK (AMTK). AMTK je vhodný pro posouzení diurnálního rytmu TK a ke kontrole hypertenze mezi hemodialýzami. U pacientů na HD je častý nondipping (pokles nočního TK < 10 % nebo vzestup TK v noci). Nondipping se vyskytuje u 74–82 % hemodialyzovaných [10–13] oproti běžné populaci s výskytem 10–25 %. Etiologie tohoto fenoménu je multifaktoriální, k jeho příčinám patří volumová expanze, autonomní dysfunkce, spánková apnoe a snížená fyzická aktivita.

Měření TK se doporučuje provádět nejméně po 5 min klidu vsedě. Specifické je, že u některých pacientů po četných chirurgických zákrocích na obou horních končetinách při zajišťování cévního přístupu pro hemodialýzu nelze měřit pažní TK. V těchto případech se TK měří na dolních končetinách vleže. TK na dolních končetinách bývá vyšší (rozdíl vyjadřuje ankle-arme-pressure index, u mladých jedinců je TK na kotníku o 30 % vyšší oproti paži, u starších osob se hodnoty vyrovnávají).

Patogeneze

Na vzniku hypertenze se podílí řada faktorů (tab. 1):

1. **Retence sodíku a vody.** Volumový status u dlouhodobě dialyzovaných je výsledkem příjmu soli a vody, množství moči a eliminace tekutin

ultrafiltrací během dialýzy. Neomezený příjem soli u pacientů s poklesem reziduální diurézy zvyšuje osmolalitu séra, to vyvolává přesun vody z buněk a stimuluje centrum žízně v hypothalamu. Zvýšený příjem tekutin pak vede k hyperhydrataci. Na retenci sodíku a vody se může podílet vyšší koncentrace sodíku v dialyzáčním roztoku.

Podle Guytonovy hypotézy ze 70. let 20. století vede retence sodíku a vody ke zvýšenému srdečnímu výdeji a k hyperkinetické cirkulaci se zvýšenou perfúzí tkání s následnou lokální odezvou s nárůstem periferní cévní rezistence a vzestupem TK. Zvýšený srdeční výdej je kompenzován poklesem angiotenzinu II (ATII) a snížením periferní cévní rezistence. Tento adaptační mechanismus je u hypertoniků na dialýze narušen, pravděpodobně důsledkem vyšší hladiny angiotenzinu II a vlivem inhibitorů Na^+K^+ ATPázy buněk hladké svaloviny cév (oubain-like faktoru), což vede k intracelulárnímu nárůstu sodíku i vápníku a k nárůstu cévní rezistence.

Retence natria redukuje tvorbu vazodilatačního oxidu dusného a vede k aktivaci sympatiku.

2. **Aktivace renin-angiotenzinového systému (RAS).** RAS se na rozvoji hypertenze podílí při stenóze renálních tepen, při ložiskových ischemických změnách v parenchymu ledvin, při jizvení nebo při útlaku cystami. Zvýšená volumová zátěž potlačuje u zdravých aktivitu RAS, u uremiků

je suprese RAS snížena, důsledkem je vzestup periferní cévní rezistence.

3. **Zvýšená aktivita sympatického nervového systému.** V ledvinách se nacházejí baroreceptory a chemoreceptory. Baroreceptory jsou citlivé na změny průtoku krve ledvinami a na změny intrarenálního tlaku, chemoreceptory reagují na ischemické podněty a na uremické katabolity. Při CHSL se na zvýšené aktivitě sympatiku podílejí chronická stimulace chemoreceptorů uremickými katabolity a ischemií i snížená senzitivita baroreceptorů. V patogenezi aktivace sympatiku u dialyzovaných se studuje role renální, aminooxidázy produkované ledvinami. Tento protein degraduje dopamin, norepinefrin a epinefrin a vede k poklesu TK, u hemodialyzovaných byly zjištěny jeho hladiny až 100násobně nižší [14,15].

Syndrom spánkové apnoe s noční hypoxemií, častý u dialyzovaných, je spojen s aktivací sympatického nervového systému a poruchami diurnálního rytmu TK.

4. **Porucha rovnováhy vazokonstrikčních a vazodilatačních faktorů při endoteliální dysfunkci.** Na patogenezi hypertenze mají vliv dysbalance endoteliálních regulačních látek – prostacyklinu, oxidu dusného (NO), endotelinu. U nemocných s CHSL a hypertenzí je zvýšená hladina endotelinu 1 s vazokonstrikčním účinkem, endotelová vazodilatační aktivita je naopak snížena. Syntéza vazodilatačního NO je u pacientů s CHSL inhibována asymetrickým dimethylargininem (ADMA), jehož hladina je u dialyzovaných zvýšená.

5. **Sekundární hyperparatyreóza.** Zvýšený obsah kalcia a fosforu v buňkách hladké svaloviny cév vede k nárůstu periferní cévní rezistence.

6. **Zvýšená tuhost cév (arterial stiffness).** U dialyzovaných pacientů se kombinuje akcelerovaná atero-

skleróza se změnami typickými pro dialyzované pacienty, dominují kalcinóza intimy (marker aterosklerózy) a mediokalcinóza (výsledkem je rigidita arterií). Cévní změny jsou odrazem hypertenze, poruch metabolismu lipidů a u dialyzovaných je dominantní vliv poruch kalciumfosfátového metabolismu. Hyperfosfatemie s nárůstem fosforu v buňkách hladké svaloviny cév vede k diferenciaci buněk hladké svaloviny cév (vascular smooth muscle cell – VSMC) ve fenotyp kostní buňky s produkcí kostních proteinů, které jsou substrátem pro ukládání vápníku [16,17]. Osteogenní diferenciace buněk hladké svaloviny cév je stimulována aktivací Cfba-1 (core binding factor 1) při hyperfosfatemii a uremii. Zvýšená cévní rezistence s poruchou cévní reaktivity vede k nárůstu systolického TK a pulzního tlaku. U dialyzovaných je v souvislosti s chronickým zánětlivým stavem snižená hladina fetuinu-A, inhibitoru kalcifikace [17]. Studuje se role membránového proteinu klotho (s expresí v ledvinách) spojeného s procesy stárnutí. Klotho reguluje metabolismus kalcia. Jeho deficit v uremii vede k urychlení stárnutí, arterioskleróze a ektopickým kalcifikacím.

7. Erythropoetin. Vliv erythropoetinu na hypertenzi je multifaktoriální, převažují hemodynamické mechanismy (vzestup periferní cévní rezistence při rychlé korekci anémie), předpokládá se i přímý vliv erythropoetinu na cévní endotel.

8. Hyperkinetická cirkulace při anémii a arteriovenózní fistuli.

Klinické formy hypertenze [18]

1. Volumdependtní hypertenze – u 50 % dialyzovaných hypertoniků.
2. Nonvolumdependtní hypertenze – u těchto pacientů TK během hemodialýzy neklesá (35 %) nebo ještě stoupá (15 %), při nárůstu TK na konci hemodialýzy hovoříme o para-

doxní hypertenzi. V těchto případech nepředpokládáme volumovou zátěž. Je třeba vyloučit renovaskulární nebo endokrinní hypertenzi, často se vyskytuje při polycystóze ledvin nebo při léčbě nesteroidními antirevmatiky.

Léčba

1. Dieta

Omezení příjmu soli a tekutin. Příjem NaCl u dialyzovaných pacientů by neměl překročit 5 g/den. Restrikce natria v dietě snížila přírůstky mezi HD na 1,7 kg, tedy na méně než 3 % tělesné hmotnosti [19]. Při nedodržování diety s omezením soli a tekutin byly přírůstky na váze mezi HD > 4,8 % (= 3,4 kg u 70 kg vážícího pacienta) spojeny se zvýšenou mortalitou [20]. Restrikce příjmu vody bez omezení příjmu soli je neúčinná.

Nízkofosfátová dieta. Vazače fosfátů.

2. Dialyzační taktika

Dosažení suché hmotnosti. Ultrafiltrace (UF) při dialýze zajišťuje odstranění nadbytečné vody z organismu, cílem ultrafiltrace je dosažení suché hmotnosti (SH). Suchá hmotnost označuje optimální tělesnou hmotnost pacienta na konci hemodialýzy, kdy nejsou známky hyperhydratace ani dehydratace, a normotenze bez léčby antihypertenzivy přetrvává do další hemodialýzy.

Klinické známky hyperhydratace nemusí být zjevné („silent overhydration“). K hodnocení stavu tekutin a určení SH se používají metody monitorace relativních změn krevního objemu při ultrafiltraci během HD a/nebo multifrekvenční bioimpedance k měření extracelulárního volumu. Měření rozměru vena cava inferior sonograficky (koreluje s tlakem v pravé síni, nevýtěžné je vyšetření u nemocných s plicní hypertenzí) a vyšetření hladiny atriálního natriuretického peptidu se považují za hůře interpretovatelné.

Žádná z těchto metod není zcela spolehlivá, za konkluzivní se považuje kombinace monitorace změn krevního volumu (BVM) + bioimpedance + sonografie vena cava inferior.

Tolerance UF je různá. Podle refilingu plazmatického volumu je třeba upravovat rychlost UF. Při vysoké UF během krátké HD hrozí hypotenze (s rizikem koronární a/nebo mozkové ischemie a poklesem reziduální diurézy). Naopak u některých (u kardiaků s těžkým převodněním) je nutná agresivní UF s využitím izolované UF.

U hyperhydratovaných pacientů dosahujeme SH postupně během týdnů až měsíců, SH by se neměla snižovat rychleji než o 1–2 kg/týden. Po dosažení cílového TK postupně vysazujeme antihypertenziva. SH lze docílit během 1 měsíce, TK klesá postupně (až 8 měsíců). Tento jev nazýváme fenoménem opoždění – lag phenomenon [21] – a je patrně způsoben perzistencí cirkulujících látek (ADMA, inhibitorů Na⁺K⁺ATPázy), sníženou hladinou NO a vyšším intracelulárním Ca²⁺.

Dosažení optimální SH se zajištěním adekvátní UF a restrikce příjmu soli a tekutin v dietě normalizuje TK nebo zlepšuje jeho kontrolu až u 90 % dialyzovaných [21].

SH je třeba pravidelně revidovat, tělesná hmotnost se mění v závislosti na anabolizmu a katabolizmu. U nově dialyzovaných nemocných se po ústupu uremických příznaků zvyšuje chuť k jídlu a obnovuje se svalová hmota, naopak komorbidita a akutní nemoci vedou k poklesu svalové hmoty.

U rizikových pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, u diabetiků a starších nemocných se jeví výhodnější mírná hyperhydratace pacienta bez hypotenzí během hemodialýzy; dialyzační hypotenze mohou být pro tyto nemocné fatální.

TK během hemodialýzy s UF nejčastěji klesá. U některých nemocných dochází během HD přes ultrafiltraci k paradoxnímu vzestupu TK. V těchto případech je třeba zvažovat eliminaci antihypertenziv hemodialýzou (ACEI, některé beta-blokátory, metyldopa). Pokles krevního volumu ultrafiltrací může vést k hypertenzi přes stimulaci RAS, možný je podíl aktivace sympatiky a z toho plynoucí vazokonstrikce.

Na výkyvech TK během hemodialýzy se podílejí i další faktory: změny hladiny ionizovaného vápníku, výkyvy osmolality a dysbalance vazoaktivních látek.

Prodloužení HD, zvýšená frekvence HD. Zlepšené kontroly TK či normotenze lze dosáhnout při retenci sodíku a tekutin změnou dialyzační taktiky. Doporučuje se prodloužit dobu hemodialýzy na 3krát týdně 8 hod nebo provádět častější hemodialýzy 6–7krát týdně. Prodloužení hemodialýzy umožňuje dostatečnou UF s dosažením SH bez epizod hypotenze snížením rychlosti UF. Pomalý refilling plazmatického objemu vyžadující pomalou UF je typický u diabetiků při autonomní dysfunkci nebo při kardiomyopatii. Prodloužením doby dialýzy bylo dosaženo normotenze bez potřeby medikamentózní terapie až u 90% nemocných [22]. Profit dlouhých HD s dostatečnou UF na pracovišti v Tassinu ve Francii snížilo významně výskyt hypertenze a potřebu antihypertenzní medikace. Prodloužení HD vede k regresi hypertrofie levé komory a k poklesu kardiovaskulární mortality. Zlepšuje se kontrola hyperfosfatemie. Nevýhodou je časová náročnost a nepohodlí pro pacienty.

Izolovaná ultrafiltrace. Izolovaná UF (bez průtoku dialyzačního roztoku) v úvodu HD zajistí vysokou rychlost UF bez hypotenzí. Sekvenční UF využívá izolovanou UF v úvodu s přechodem na hemodialýzu s konvekcí i difúzí. To umožňuje (oproti konvenční UF) lepší toleranci UF, zejména u oběhově nestabilního pacienta. Při izolované UF narůstá systémová cévní rezistence, proto TK neklesá.

Koncentrace natria v dialyzačním roztoku. Doporučují se dialyzační roztoky s nižší koncentrací natria [3]. Vysoká hladina natria v dialyzačním roztoku snižuje jeho eliminaci, působí žízeň, zvyšuje váhové přírůstky mezi HD a zhoršuje hypertenzi. Dobré zkušenosti v léčbě hypertenze jsou při použití dialyzačních roztoků s koncentrací natria 138 mmol/l.

Profilování natria v dialyzačním roztoku (postupné snižování jeho koncentrace ze 145–155 až na 135 mmol/l v průběhu hemodialýzy) se využívá u pacientů s velkými váhovými přírůstky k zajištění požadované UF v krátkém čase bez epizod hypotenze. Srovnání hemodialýz s konstantní a profilovanou koncentrací natria v dialyzačním roztoku ukázalo lepší toleranci UF a hemodynamickou stabilitu při profilování natria [23].

Přestože je profilování natria se suprafyziologickými a vysokými koncentracemi natria v dialyzačním roztoku (≥ 144 mmol/l) účinné v redukci intradialyzačních hypotenzí, nemělo by se používat rutinně [23]. Postdialyzační koncentrace natria v séru nemocného je výsledkem průměru koncentrace natria v dialyzačním roztoku během HD, nikoliv jeho hladiny na konci [3].

Koncentrace natria v dialyzačním roztoku hraje významnou roli v doplnění (refillingu) krevního volumu z intersticia do intravaskulárního kompartmentu během hemodialýzy s UF. Při nízkém sodíku v dialyzačním roztoku je refilling krevního volumu z intersticia zhoršen, protože dochází k přesunu vody z intersticia do buněk, zatímco při suprafyziologických hladinách natria v dialyzačním roztoku se voda přesouvá z buněk do intersticia a to pak vede k refillingu z intersticia do intravaskulárního kompartmentu.

Hemodialfiltrace, hemofiltrace. Hemodialfiltrace (HDF) je očišťovací metoda využívající vysokopropustné (high flux) membrány, které umožňují kombinaci difuze (s využitím dialyzačního roztoku) a konvekce (s odstraňováním velkého množství ultrafiltrátu a podáváním substitučního roztoku). HDF je pacienty lépe oběhově tolerována a je provázena nižším výskytem hypotenzí. K dalším výhodám HDF patří odstraňování středněmolekulárních látek, účinná prevence dialyzační amyloidózy a snížení hladin AGEs, ADMA a některých prozánětlivých cytokinů [24]. HDF je spojena s nižší mortali-

tou nemocných nezávisle na dialyzační dávce [25].

Hemofiltrace (HF) je metoda založená výhradně na konvektivním transportu vody a elektrolytů přes vysokopropustnou membránu. Odstraňovaná tekutina je hrazena substitučním roztokem. Nízkomolekulární látky se při HF odstraňují méně účinně než při HD. HF se v chronické léčbě rutinně nevyužívá.

Převedení na peritoneální dialýzu. Zlepšení kontroly hypertenze po převedení z HD na PD je nejisté. U pacientů na PD závisí kontrola hypertenze na ultrafiltrační schopnosti peritonea a reziduální diuréze. Některé práce dokládají vzestup TK při poklesu reziduální diurézy u pacientů na PD vlivem dlouhodobé skryté hyperhydratace [26].

Osmoticky aktivní dialyzační roztoky na peritoneální dialýze. U pacientů na peritoneální dialýze se ukazuje prospěch nízké transportní schopnosti peritonea pro UF. UF můžeme u PD zvýšit roztoky s vyšší koncentrací glukózy nebo neglukózovým roztokem icodextrinem [27]. U roztoků s vyšší koncentrací glukózy jsou známa rizika zvýšené absorpce glukózy (důsledkem jsou hyperglykemie, hyperlipidemie, hyperinzulinemie, obezita) a jejich negativní efekt na peritoneum při dlouhodobém používání. Proto se doporučuje neglukózový osmoticky aktivní roztok icodextrinu (jedná se o polymer glukózy), který zajišťuje dobrou ultrafiltraci při dlouhých prodlevách (8–16 hod). U glukózových roztoků se doporučuje vyvarovat se dlouhých výměn (déle než 6 hod) právě kvůli riziku vstřebávání dialyzačního roztoku (vody, natria a glukózy).

Automatizovaná peritoneální dialýza. U PD rozlišujeme CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis) a APD (automated peritoneal dialysis). APD se provádí v noci pomocí přístroje (cycleru), který zajišťuje výměny dialyzačního roztoku v krátkých intervalech. APD je vhodná pro pacienty

s vysokou transportní schopností peritonea a zajišťuje u nich vyšší UF oproti dlouhým prodávám. U nemocných na APD se doporučuje ponechat břicho během dne nebo části dne „nasucho“, bez dialyzačního roztoku, aby nedocházelo k absorpci dialyzačního roztoku, nebo během dne napustit icodextrin s UF schopností i při dlouhé prodávě.

Léčba hyperfosfatémie a hyperkalcémie. Dlouhé hemodialýzy s účinnou eliminací fosforu a dialyzační roztoky s nižším obsahem kalcia (1,25 mmol/l) redukuje cévní kalcifikace.

3. Zachování reziduální diurézy

Reziduální diuréza umožňuje vyšší příjem tekutin a redukuje hyperhydrataci, hypertenzi a srdeční hypertrofii. Výhodou je kontinuálnost eliminace a zachování vylučování středněmolekulárních látek. Mezi faktory ovlivňující reziduální diurézu u chronicky dialyzovaných patří dehydratace, léčba nesteroidními antiflogistiky a aminoglykozidovými antibiotiky, podání RTG kontrastní látky, obstrukce močového traktu, hyperkalcémie a vysazení imunosupresiv u pacientů se selháním funkce transplantované ledviny (tab. 2). Při prevenci poklesu diurézy je doporučeno vyhnout se intradialyzačním hypotenzím a dehydrataci. PD se stále jeví výhodnější pro zachování diurézy pro absenci intradialyzačních hypotenzí. Doporučují se blokátory RAS (s výjimkou ischemické nefropatie) a kličková diuretika s prospěchem pro zachování reziduální diurézy. Opatření k protekci reziduální funkce ledvin shrnuje tab. 3. Reziduální funkce ledvin je významným prediktorem přežívání u dialyzovaných [28,29].

Naopak při těžké nefrotické proteinurii, závažné reninové hypertenzi nebo při ložisku infekce v ledvinách u pacientů před plánovanou transplantací je nutná nefrektomie.

4. Medikamentózní léčba

U dialyzovaných doporučujeme ACEI, AT₁B, kalciové blokátory, beta-blo-

Tab. 2. Faktory ovlivňující reziduální diurézu u chronicky dialyzovaných.

- RTG kontrastní látka
- aminoglykozidová antibiotika
- nesteroidní antiflogistika včetně COX-2-inhibitorů
- dehydratace
- obstrukce močového traktu
- hyperkalcémie
- vysazení imunosupresiv u pacientů s transplantovanou ledvinou

Tab. 3. Opatření k protekci reziduální funkce ledvin.

- nepodávat nefrotoxické léky (aminoglykozidy, NSA, COX-2-inhibitory) a RTG kontrastní látky
- vyhnout se vysoké ultrafiltraci a intradialyzačním hypotenzím
- rutinní používání biokompatibilních dialyzačních membrán
- rutinní užívání bikarbonátových dialyzačních roztoků
- agresivní léčba těžké hypertenze
- léčba ACEI a/nebo ARB
- ultračisté dialyzační roztoky

kátory, v kombinační léčbě selektivní α_1 -blokátory a centrální antihypertenziva, diuretika (pouze kličková) podáváme jen dialyzovaným se zchovalou zbytkovou diurézou (> 100 ml/den).

Blokátory renin-angiotenzinového systému jsou antihypertenziva první volby pro kardioprotektivní účinek a příznivý vliv na zachování reziduální diurézy (s výjimkou ischemických nefropatií). Snižují mortalitu u dialyzovaných [30], redukuje hypertrofii levé komory [31,32], snižují hyperaktivitu sympatiku, zlepšují endoteliální funkci a potlačují oxidativní stres. ACEI potlačují žízeň redukcí ATII, který je stimulatorem žízně [9]. Většina ACEI (captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril, trandolapril) se odstraňuje hemodialýzou, zanedbatelná je eliminace u fosinoprilu. AT₁B méně ovlivňují reziduální funkci ledvin (chybí bradykininový účinek na eferentní arteriolu glomerulu) a neodstraňují se hemodialýzou. ACEI i AT₁B u pacientů na peritoneální dialýze mají příznivý vliv na zachování reziduální funkce ledvin bez významného rizika hyperkalcémie [33,34]. ACEI snižují účinek erythropoetinu.

Blokátory kalciových kanálů snižují periferní cévní rezistenci, doporučují se

u pacientů s diastolickou dysfunkcí a hypertrofií levé komory. Observační studie potvrzují pokles celkové i kardiovaskulární mortality po blokádě kalciových kanálů u hypertoniků s CHSL [35]. Není třeba měnit dávkování, blokátory kalciových kanálů jsou metabolizovány v játrech, proto zůstává biologický poločas u těchto léků při CHSL nezměněn, neodstraňují se hemodialýzou.

Beta-blokátory jsou indikovány u pacientů s hyperkinetickou cirkulací, s ICHS, anginou pectoris, po infarktu myokardu, se srdečním selháním. Prokázán je pozitivní efekt beta-blokátorů na přežívání a KV protektivitu u dialyzovaných [36]. Atenolol, acebutolol, betaxolol a bisoprolol se odstraňují hemodialýzou, proto se doporučuje podávat tyto léky po hemodialýze nebo suplementovat dávku po HD, jinak hrozí hypertenze na konci HD. Nejvhodnější jsou metoprolol, labetalol a karvedilol, které se neeliminují HD.

Diuretika indikujeme ke zvýšení diurézy u pacientů se zchovalou diurézou, účinná jsou pouze kličková diuretika ve vysokých dávkách (Furosemid 125–1 000 mg/den). Při reziduální diuréze pod 100 ml/den diuretika vysazujeme, neboť existuje riziko ototoxi-

Tab. 4. Příčiny nedostatečně kontrolované hypertenze u dialyzovaných.

- noncompliance pacienta k léčbě: vysoký příjem soli a tekutin, vynechávání antihypertenziv
- syndrom bílého pláště
- špatná dialyzační taktika (nedostatečná ultrafiltrace při špatně stanovené suché hmotnosti, nedostatečná adekvátnost dialýzy)
- nedostatečná léčba antihypertenzivy
- špatně kontrolovaná sekundární hyperparatyreóza, hyperkalcemie
- erythropoetin
- nesteroidní antirevmatika
- kortikosteroidy
- cyklosporin
- estrogeny
- bronchodilatancia
- nerozpoznaná renovaskulární nebo endokrinní příčina hypertenze
- syndrom spánkové apnoe
- drogy: kokain, amfetamin

city. Dávky furosemidu upravujeme podle frakční exkrece elektrolytů, která se zvyšuje v rámci funkční adaptace tubulárních transportů reziduálních nefronů (v pokročilých stádiích renální insuficience, po zahájení dialyzační léčby tyto hodnoty standardně nestanovujeme).

Selektivní α 1-blokátory jsou výhodné k potlačení sympatické nervové aktivity, příznivý je metabolický efekt na lipidy a inzulinovou rezistenci.

Centrálně účinkující antihypertenziva – α 2-adrenergní agonisté (metyldopa) jsou v současnosti nahrazovány agonisty imidazolinových receptorů. Metyldopa se odstraňuje hemodialýzou, proto může dojít na konci hemodialýzy k vzestupu TK.

5. Léčba hypertenzní krize

Doporučuje se p.o. Captopril 12,5–50 mg nebo i.v. Labetalol 20 mg, lze opakovat v 10minutových intervalech do dávky 80 mg či kontinuálně i.v. 0,5 mg/min, případně Urapidil 25–50 mg i.v. Infuzně lze podávat izosorbit-dinitrát nebo nitroprusid sodný (0,3–0,8 μ g/kg/min – 8 μ g/kg/min). Nedoporučuje se podávání nitroprusidu déle než 48 hod kvůli riziku akumulace jeho toxického metabolitu thiokyanátu, který je vylučován ledvinami. Příznaky toxicity jsou nauzea, zvracení a křeče. Nitropru-

sid i thiokyanát jsou odstranitelné dialýzou.

Hypertenze rezistentní na léčbu

Při hypertenzi nekorigovatelné léčbou hledáme možné příčiny (tab. 4). Nedaří-li se zvládnout těžké formy hypertenze ani intenzivní dialyzační léčbou, ani kombinovanou antihypertenzní farmakoterapií, zvažujeme oboustrannou nefrektomii.

Cílový krevní tlak

Doporučené jsou cílové hodnoty TK < 140/90 mm Hg před hemodialýzou a TK < 130/80 mm Hg po hemodialýze [2] nebo nejnížší dobře tolerované hodnoty TK bez epizod intra-dialyzační hypotenze [2,9]. U pacientů na PD je cílem TK < 130/80 mm Hg [37]. U pacientů s izolovanou systolickou HT a vysokým pulzním tlakem se doporučuje predialyzační TK 150 až 160/85 až 90 mm Hg [38]. Právě pro častý výskyt hypotenzí během hemodialýzy, zejména u kardiaků, diabetiků s autonomní neuropatií a starších pacientů, jsou u dialyzovaných tolerovány vyšší hodnoty krevního tlaku. U starších pacientů se doporučuje TK < 160/90 mm Hg pro riziko intra-dialyzačních hypotenzí s možným ischemickým poškozením srdce nebo mozku. Pro riziko rozvoje nepoddajnosti arterií se doporučuje pulzní tlak

40 mm Hg [2]. Pulzní tlak > 60 mm Hg jako marker tuhosti arterií (arterial stiffness) je nezávislým prediktorem ICHS, hypertrofie levé komory a je prediktorem mortality u hemodialyzovaných nediabetiků [39,40].

Nevyřešenou otázkou je, kdy TK hodnotit. TK před HD lépe koreluje s hypertrofií LK [41] a je prediktorem mortality [9]. TK po HD podle některých prací koreluje lépe s průměrem mezi HD a s 24hodinovým monitorováním TK [42], jiní autoři uvádějí, že u pacientů s velkým poklesem TK při HD je lepším prediktorem interdialyzačního TK predialyzační TK, a naopak u pacientů s nárůstem TK během HD je prediktorem interdialyzačního TK postdialyzační TK [15]. Pokles TK po HD je u 40–50% pacientů a přetrvává i 12–24 hod po HD. Není jasná ideální doba pro měření TK u hemodialyzovaných [43], proto se měření TK před a po HD kombinuje s domácím selfmonitorem nebo AMTK.

Pro dialyzované je charakteristická „U“ křivka závislosti systolického TK a mortality [44]. Vysoké i nízké hodnoty TK jsou spojeny s vyšší kardiovaskulární mortalitou, což bylo doloženo u pacientů se systolickým TK > 180 mm Hg [38–40] a < 110 mm Hg [45,46] a diastolickým TK < 70 mm Hg [41,44]. Hovoří se o reverzní epidemiologii u dialyzovaných, kdy nejnížší mortalita byla u pacientů s predialyzačním systolickým TK 150–159 mm Hg [44]. V krátkodobých studiích byl normální a nízký TK spojen s vyšší mortalitou. Příčinou vysoké mortality u hypotenzních pacientů byly komorbidity a malnutrice. Podle studie DOPPS [47] byla hypertenze pro dialyzované protektivní pouze v 1. roce dialýzy. Naopak studie sledující dialyzované déle než 5 let ukázaly pozitivní závislost mezi HT a mortalitou [46,48].

Závěry

Patogeneze hypertenze u dialyzovaných pacientů je multifaktoriální, převládá vliv retence sodíku a vody při poklesu reziduální diurézy.

Cílové hodnoty TK jsou nižší než 140/90 mm Hg před hemodialýzou (optimální pro dlouhodobé přežívání dialyzovaných), < 130/80 mm Hg po hemodialýze, nebo nejnižší dobře tolerované hodnoty TK bez epizod intradialyzační hypotenze a TK < 130/80 mm Hg pro pacienty na PD.

Izolovaná systolická hypertenze a vzestup pulzního tlaku jsou odrazem zvýšené tuhosti tepen (arterial stiffness) při kalcinóze a předčasné ateroskleróze u dialyzovaných. Pulzní tlak je prediktorem kardiovaskulární mortality.

Charakteristický je „non dipping“, tj. absence poklesu TK v nočních hodinách.

U volumedependentní hypertenze je základem léčby dieta (omezení soli, vody, fosforu), adekvátní dialýza s dosažením suché hmotnosti a redukcí natria v dialyzačním roztoku. Prodloužením hemodialýzy lze dosáhnout kontroly extracelulárního volumu zpomalením ultrafiltrace bez epizod hypotenze při adekvátním reffilingu plazmatického volumu.

Prospektivní randomizované studie potvrdily přítomnost reziduální funkce ledvin jako jeden z nejvýznamnějších prediktorů mortality.

V medikaci preferujeme blokátory RAS (ACEI a/nebo AT₁B) pro nejvýhodnější kardiovaskulární protektivitu a renoprotektivní účinek na reziduální diurézu.

Medikamentózní terapii přizpůsobujeme eliminaci některých antihypertenziv dialýzou.

Jsou třeba další randomizované studie k posouzení účinné intervence u dialyzovaných.

Literatura

- Hörl MP, Hörl WH. Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J kidney Dis* 2002; 39: 227–244.
- K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(Suppl 3): S1–153.
- Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(Suppl 1): S2–S90.
- Agarwal R, Nissenson AR, Batlle D et al. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* 2003; 115: 291–297.
- Levey AS, Beto JA, Coronado BE et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 853–906.
- Wilson J, Shah T, Nissenson AR. Role of sodium and volume in the pathogenesis of hypertension in hemodialysis. *Semin Dial* 2004; 17: 260–264.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 1379–1385.
- Foley RN, Parfrey PS. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol* 1998; 11: 239–245.
- Locatelli F, Covic A, Chazot C et al. Hypertension and cardiovascular risk assessment in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1058–1068.
- Baumgart P, Walger P, Gemen S et al. Blood pressure elevation during the night in chronic renal failure, hemodialysis and after renal transplantation. *Nephron* 1991; 57: 293–298.
- Peixoto AJ, White WB. Ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal disease: technical aspects and clinical relevance. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 507–516.
- Ritz E, Schwenger V, Zeier M et al. Ambulatory blood pressure monitoring: fancy gadgetry or clinically useful exercise? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1550–1554.
- Santos SF, Mendes RB, Santos CA et al. Profile of interdialytic blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2003; 23: 96–105.
- Xu J, Li G, Wang P et al. Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates blood pressure. *J Clin Invest* 2005; 115: 1275–1280.
- Santos SF, Peixoto AJ. Hypertension in dialysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 111–118.
- Ketteler M, Floege J. Calcification and the usual suspect phosphate: still guilty but there are other guys behind the scenes. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 33–35.
- Ketteler M, Westenfeld F, Brandenburg V. The impact of cardiovascular calcifications in chronic kidney disease: Novel pathomechanistic insights. *Rev Port Nefrol Hipert* 2005; 19(Suppl 1): 41–49.
- Sobotová D. Hypertenze při chronickém selhání ledvin a pravidelném dialyzačním léčení. *KF* 2006; 4(4): 36–38.
- Charra B, Terrat JC, Vanel T et al. Long thrice weekly hemodialysis: the Tassin experience. *Int J Artif Organs* 2004; 27: 265–283.
- Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1784–1790.
- Chazot C, Charra B, Laurent G et al. Interdialysis blood pressure control by long haemodialysis sessions. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 831–837.
- Charra B, Bergström J, Scribner BH et al. Blood pressure control in dialysis patients: importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 720–724.
- Kooman J, Basci A, Pizzarelli F et al. EBPG guideline on haemodynamic instability. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: ii22–ii44.
- Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L et al. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: ii5–ii21.
- Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006; 69: 2087–2093.
- Menon MK, Naimark DM, Bargman JM et al. Long-term blood pressure control in a cohort of peritoneal dialysis patients and its association with residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2207–2213.
- Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(Suppl): S91–S97.
- Rocco MV, Frankenfield DL, Prowant B et al. Risk factors for early mortality in U.S. peritoneal dialysis patients: impact of residual renal function. *Perit Dial Int* 2002; 22: 371–379.
- Termorshuizen F, Dekker FW, van Manen JG et al. Relative contribution of residual renal function and different measures of adequacy to survival in hemodialysis patients: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1061–1070.
- Efrati S, Zaidenstein R, Dishy V et al. ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1023–1029.
- Paoletti E, Cassottana P, Bellino D et al. Left ventricular geometry and adverse cardiovascular events in chronic hemodialysis patients on prolonged therapy with ACE inhibitors. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 728–736.
- Shibasaki Y, Masaki H, Nishiue T et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist, losartan, causes regression of left ventricu-

lar hypertrophy in end-stage renal disease. *Nephron* 2002; 90: 256–261.

33. Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S et al. Effects of an angiotensin II receptor blocker, valsartan, on residual renal function in patients on CAPD. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1056–1064.

34. Li PK, Chow KM, Wong TY et al. Preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients by angiotensin-converting enzyme inhibitor. A prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: F-FC004.

35. 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.

36. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1784–1790.

37. Renal Association. Treatment of adults and children with renal failure: standards and audit measures. 3rd ed. London: Royal College of Physicians of London and the Renal Association, 2002. <www.renal.org/Standards/standards.html>

38. London GM. Controversy on optimal blood pressure on haemodialysis: lower is not always better. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 475–478.

39. Tozawa M, Iseki K, Iseki C et al. Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 61: 717–726.

40. 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: 811–817.

41. Conion 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.

42. Kooman JP, Gladziwa U, Böcker G et al. Blood pressure during the interdialytic period in haemodialysis patients: estimation of representative blood pressure values. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 917–923.

43. Agarwal R, Lewis RR. Prediction of hypertension in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 1982–1989.

44. Zager PG, Nolic J, Brown RH et al. “U” curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 561–569.

45. U.S. Renal Data System: USRDS 1998 Annual Data Report, 1998.

46. Hörl MP, Hörl WH. Hypertension and Dialysis. *Kidney Blood Press Res* 2003; 26: 76–81.

47. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3270–3277.

48. Mazzuchi N, Carbonell E, Fernández-Cean J et al. Importance of blood pressure control in hemodialysis survival. *Kidney Int* 2000; 58: 2147–2154.

MUDr. Marta Nedbálková

www.fnusa.cz

e-mail: marta.nedbalkova@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 19. 2. 2008

Přijato po recenzi: 2. 5. 2008