79. *Bergstom S, Povey G, Songane F, Ching C.* Seasonal incidence of eclampsia and its relationship to meteorological data in Mozambique. J Perinat Med 1992;20:153–8.
80. *Dražančić A, Rodin U.* Perinatalni mortalitet u Republici Hrvatskoj u 2000. godini. Ginaecol Perinat 2002;11(1):1–14.
81. *Duley L.* Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Carribean. Br J Obstetr Gynaecol 1992;99:547–53.
82. *De Groot CJM, Taylor RN.* New insights in the etiology of preeclampsia. Ann Med 1993;25:243–9.
83. *Coonrod DV, Hickok DE, Zhu K i sur.* Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies: A population based cohort study. Obstet Gynecol 1995;85:645–50.
84. *Klonoff-Cohen MS, Savitz DA, Cetalo RC i sur.* An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. JAMA 1989; 262: 3143–3147.
85. *Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz GS i sur.* Risk factors for severe preeclampsia. Obstetr Gynecol 1994;83:357–61.
86. *Easterling TR, Benedetti TJ.* Preeclampsia: A hyperdinamic disease model. Am J Obstetr Gynecol 1989;160:1447–53.
87. Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. Lancet 1995;345:1455–63.
88. *Crowther C.* Magnesium sulphate versus diazepam in the management of eclampsia: a randomised controlled trial. Br J Obstetr Gynecol 1990;97:110–7.
89. *Friedman SA, Lim KH, Baker CA, Repke JT.* Phenytoin versus magnesium sulphate in preeclampsia: a pilot study. Am J Perinat 1993; 10:233–8.
90. *Appleton MP, Kuehl TJ, Raebel M i sur.* Magnesium sulphate versus phenytoin for seizure prophylaxis in pregnancy induced hypertension. Am J Obstetr Gynecol 1991;165:907–13.
91. *Roberts JM.* Magnesium for preeclampsia and eclampsia. N Engl J Med 1995;333:250–1.
92. *Witlin AG, Sibai BM.* Magnesium sulphate therapy in preeclampsia and eclampsia. Obstetr Gynecol 1998;92:883–9.
93. *Hutton JD, James DK, Stirrat GM, Douglas KA, Redman CWG.* Management of severe pre-eclampsia and eclampsia by UK consultants. Br J Obstetr Gynaecol 1992;99:554–6.
94. *Belfort MA, Moise KJ.* Effect of magnesium sulphate on brain blood flow in preeclampsia: randomised placebo controlled study. Am J Obstetr Gynecol 1992;167:661–6.
95. *Prichard JA.* Cunningham FG, Prichard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. Am J Obstetr Gynecol 1984;148:951–63.
96. *Zuspan FP.* Problems encoutered in the treatment of pregnancy induced hypertension. A point of view. Am J Obstetr Gynecol 1978;131:591–7.
97. *Barton JR, Sibai BM.* Management of severe hypertension in pregnancy. U: Walker JJ, ur. Hypertension in Pregnancy. Glasgow/Leeds: Chapman & Hall; 1997, str. 281–309.
98. *Sibai BM, Lipshitz J, Anderson GD, Dilts PV.* Reassessment of intravenous $MgSO_4$ therapy in preeclampsia/eclampsia. Obstetr Gynecol 1981;57:199–202.
99. *Sibai BM.* Magnesium sulphate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia-eclampsia. Am J Obstetr Gynecol 1990;162:1141–5.
100. *Redman CWG, Roberts JM.* Management of pre-eclampsia. Lancet 1993;341:1451–4.
101. *Mabie WC, Gonzalez AR, Sibai BM, Amon E.* A comparative trial of labetalol and hydralazine in acute management of severe hypertension complicating pregnancy. Obstetr Gynecol 1987;70:328.
102. *Sibai BM.* Drug therapy: treatment of hypertension in pregnant women. N Engl J Med 1996;335:257–65.
103. *Sibai BM, Barton JR, Akl S, Sarinoglu C, Mercer BM.* A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest versus bed rest alone in the management of preeclampsia remote from term. Am J Obstetr Gynecol 1992;167:879–84.
104. *Sibai BM, Akl S, Fairlie F, Moretti M.* A protocol for managing severe preeclampsia in the second trimester. Am J Obstetr Gynecol 1990; 163:733–8.
105. *Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA.* Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28–32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. Am J Obstetr Gynecol 1994; 171:818–20.
106. *Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, Grove D, Kotze TJ.* Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28–34 weekžs gestation: a randomized controlled trial. Obstetr Gynecol 1990;76:1070–5.
107. *Bolte AC, Van Geijn HP, Dekker GA.* Management and monitoring of severe preeclampsia. EJOG 2001;96:8–20.
108. Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulphate with phenytoin for the prevention of eclampsia. N Engl J Med 1995;333:201–5.
109. *Belfort MA, Carpenter RJ Jr, Kirschon B, Saade GR, Moise KJ Jr.* The use of nimodipin in a patient with ecclampsia: color flow Doppler demonstration of retinal artery relaxation. Am J Obstetr Gynecol 1993;169:204–6.
110. *Sibai BM.* Diagnosis and management of chronic hypertension in pregnancy. Obstetr Gynecol 1991;78:451–61.
111. *Fudge TI, McKinnon WMP, Greary WL.* Current surgical management of pheochromocytoma during pregnancy. Arch Surg 1980;115: 1234–9.

REGULACIJA KRVNOG TLAKA U BOLESNIKA NA DIJALIZI

REGULATION OF BLOOD PRESSURE IN DIALYZED PATIENTS

PETAR KES, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ, IVANA JURIĆ, BRUNA BRUNETTA*

Deskriptori: Hipertenzija – etiologija, patofiziologija, liječenje; Kronična bolest bubrega – liječenje, komplikacije; Hemodijaliza – neželjeni učinci

Sažetak. Do 90% bolesnika na hemodijalizi (HD) ima krvni tlak viši od 140/90 mmHg, što donosi rizik od razvoja srčanožilnih bolesti i visoku smrtnost. Cilj liječenja hipertenzije u HD bolesnika je normaliziranje krvnog tlaka. Najvažniju ulogu u regulaciji krvnog tlaka kod bolesnika na HD ima regulacija volumena tekućina, ali nisu zanemarivi ni drugi čimbenici kao što su aktivacija simpatičkog živčanog sustava i poremećena vazodilatacija s posljedičnim promjenama žilnog otpora, sekundarni hiperparatiroidizam i njegovi učinci na ravnotežu kalcija i kontraktilnost glatkih mišićnih stanica krvnih žila, korekcija bubrežne anemije primjenom eritropoetina, regulacija unosa soli, učestalost i trajanje postupaka hemodijalize. Za

* **Zavod za dijalizu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb** (prof. dr. sc. Petar Kes, dr. med.; dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.; Ivana Jurić, dr. med.; Bruna Brunetta, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. P. Kes, Zavod za dijalizu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 11. listopada 2006.

postizanje normotenzije ključna je uspostava ravnoteže vode i elektrolita uz pomoć HD, a antihipertenzivna terapija obično je od sekundarnog značenja.

Descriptors: Hypertension – etiology, physiopathology, therapy; Kidney failure, chronic – therapy, complications; Renal dialysis – adverse effects

Summary. Up to 90% of chronic haemodialysis patients have blood preasure (BP) greater than 140/90 mmHg. This suggests that only a minor number of the haemodialysis patients have adequate BP control. This is associated with significantly increased morbidity and mortality in haemodialysis population when compared with normal, healthy population. The main aim of antihypertensive treatment in hypertensive haemodialysis patients is to achieve BP values which should not differ from those recommended for general population. The most important factor in BP regulation in haemodialysis patients is adequate fluid volume regulation. Sympathetic nervous system and impaired vasodilatation with consequent changes in peripheral vascular resistance, secondary hyperparathyreoidism and its effects on calcium balance and consequent effects on cotractility of the smooth muscle cells of the vessel wall, correction of renal anemia in patients receiving human recombinant erythropoietin, regulation of salt intake, and frequency and duration of haemodialysis procedure have also a significant role in BP regulation in these patients. If dialysis procedure is not adequate, meaning that salt and water balance is not satisfyng, antihypertensive medications cannot alone control BP in haemodialysis patients.

Liječ Vjesn 2006;128:368–373

Do 90% hemodijaliziranih (HD) bolesnika ima krvni tlak (KT) viši od 140/90 mmHg,[1–3] dok samo manjina ima zadovoljavajuću kontrolu KT-a.[4] Hipertenzija je u nezavisnoj povezanosti s pobolijevanjem i smrtnošću HD bolesnika.[5] U tih bolesnika često izostaje normalan noćni pad KT-a[4] zbog čega dolazi do hipertrofije lijeve klijetke.[7,8] Hipertrofija lijeve klijetke neovisan je pretkazatelj srčanožilne bolesti i značajno smanjuje očekivano trajanje života hemodijaliziranih bolesnika.[9] Poremećena funkcija lijeve klijetke prisutna je u približno 80% bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti i u velikoj je mjeri pretkazatelj buduće ishemijske bolesti srca, srčanog zatajenja i smrti.[10] Srčana je bolest najvažniji pojedinačni rizični čimbenik među bolesnicima na dugoročnoj hemodijalizi i odgovorna je za gotovo 50% smrti. Porast srednjeg KT-a za svakih 10 mmHg u nezavisnoj je vezi s progresivnim povećanjem koncentrične hipertrofiije lijeve klijetke, *de novo* razvojem srčanog zatajenja, kao i ishemijske bolesti srca.[11] Postoji veza između stupnja atrofije mozga i predijalitičkih vrijednosti KT-a, kao i povezanost atrofije mozga s trajanjem hipertenzije u hemodijaliziranih bolesnika. Dugotrajna hipertenzija jedan je od bitnih čimbenika rizika od nastanka srčanožilnih bolesti u općoj populaciji, a osobito u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega.

Ambulantno praćenje KT-a kod HD bolesnika u razdoblju između dijaliza pokazalo je progresivni pad KT-a nakon dijalize i tijekom prve noći. Međutim, do sljedećeg jutra KT je brzo dosegao predijalitičke vrijednosti i nije se smanjivao tijekom druge noći. Utvrđena je veza između srednjeg sistoličkog i dijastoličkog ambulantno izmjerenog KT-a s vrijednostima KT-a izmjerenim kod kuće bolesnika. Predijalitički dijastolički KT-i bili su bolji odraz pojedinačnih ambulantno izmjerenih KT-a u odnosu na predijalitički sistolički KT.[12] Istraživanja u kojima se rabilo ambulantno praćenje KT-a u bolesnika na kroničnoj HD pokazala su da pojedinačna mjerenja KT-a tijekom dijalize ili podcjenjuju ili precjenjuju stupanj hipertenzije u razdoblju između dijaliza.[1,4] Sorof i sur.[13] mjerili su interdijalitičke KT-e koristeći se metodom ambulantnog praćenja krvnog tlaka u 12-ero djece na programu kronične HD za vrijeme hospitalizacije u uvjetima smanjenog unosa tekućine. Ispitivači su uočili pad noćnog KT-a u odnosu na dnevni za 6% u slučaju sistoličkog i 11% u slučaju dijastoličkog KT-a. U jednog bolesnika uočen je normalan pad (≤10%) sistoličkog KT-a, a u 7-ero djece normalan pad dijastoličkog KT-a. Noćno opterećenje (definirano kao postotak KT-a veći od 95. percentila) bilo je znatno veće nego dnevno opterećenje za sistolički KT (53% u odnosu na 28%) i dijastolički tlak (57% u odnosu na 27%). Povremeno mjereni KT-i tijekom HD loše koreliraju s ambulantnim praćenjem krvnog tlaka.[13]

Normalni noćni pad KT-a u zdravih pojedinaca podrazumijeva sniženje sistoličkog tlaka za 15% i dijastoličkog tlaka za 20%. Ambulantno kontinuirano mjereni povišeni KT u vezi je s oštećenjem organa. Neuspjeh u reguliranju krvnog tlaka može biti u vezi sa slabljenjem bubrežne funkcije. Abnormalne vrijednosti dnevnog KT-a uočavaju se u približno 80% HD bolesnika, u približno 75% bolesnika s vrijednostima plazmatskog kreatinina većim od 600 μmol/l i primatelja bubrežnog presatka.[14] Povezanost promjenjivog dnevno-noćnog ritma KT-a i povećanog tlaka pulsa ima glavnu ulogu u prognozi srčanožilnog stanja bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Brzina pulsnog vala znatno je veća u neuspješno liječenih bolesnika s arterijskom hipertenzijom.

Ciljna vrijednost krvnog tlaka u hemodijaliziranih bolesnika

Ciljna vrijednost KT-a u bolesnika s hipertenzijom ne bi se trebala razlikovati od onih koje su preporučene za opću populaciju. Rezultati nekih istraživanja pokazali su da je niski sistolički KT povezan s povećanom smrtnošću HD bolesnika.[15] Rizik od smrtnosti veći je za bolesnike koji su izrazito hipertenzivni (sistolički KT >180 mmHg) ili izrazito hipotenzivni (sistolički KT <110 mmHg) prije ili nakon HD. Rizik od smrti bio je najmanji za bolesnike sa sistoličkim vrijednostima KT-a između 150 i 159 mmHg. Bolesnici na HD s niskim sistoličkim KT-om mogu imati kongestivno zatajenje srca i/ili bolest koronarnih arterija.[15] Nizak predijalitički tlak je prije pokazatelj teškoga kongestivnog zatajenja srca nego uzročni rizični čimbenik srčanožilne smrtnosti u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Sistolička hipertenzija povezana je s hipertrofijom lijeve klijetke i glavni je čimbenik rizika od smrti ne samo u HD bolesnika s hipertenzijom nego i u općoj populaciji. Nije uočena veza između rizika od smrti i sistoličke hipertenzije, uz izuzetak povećanog rizika od moždanožilne smrti. London[16] preporučuje optimalne vrijednosti KT niže od 140/90 mmHg za dijalizirane bolesnike s klasičnom sistoličko-dijastoličkom hipertenzijom, dok za bolesnike s izoliranom sistoličkom hi-

pertenzijom (obično je prisutna u starijih ljudi) preporučuje sistoličke vrijednosti KT-a između 150 i 160 mmHg. Grekas i sur.[3] utvrdili su da samo 4,5% HD bolesnika ima izoliranu sistoličku hipertenziju. Iseki i sur.[17] navode stopu smrtnosti od 40% u skupini bolesnika na kroničnoj HD kada je dijastolički KT bio niži od 70 mmHg, 35% za 70–79 mmHg, 25% za 80–89 mmHg i 90–100 mmHg, kao i 13% za dijastolički tlak viši od 100 mmHg. Niski dijastolički KT može biti posljedica pothranjenosti i/ili srčano-žilne bolesti. Zbog toga istraživači preporučuju više ciljne vrijednosti dijastoličkog KT-a za bolesnike na kroničnoj HD od onih u općoj populaciji.

Patofiziologija hipertenzije u bolesnika liječenih hemodijalizom

Povećanje izvanstaničnog volumena tekućine i sustav renin-angiotenzin-aldosteron

Povećanje volumena izvanstanične tekućine najdosljedniji je nalaz u hipertenzivnih bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Lins i sur.[18] odredili su ukupnu količinu vode u normotenzivnih (54,7±5,3%) i hipertenzivnih (58,9± 4,6%) HD bolesnika. Uspješna kontrola volumena izvanstanične tekućine dugotrajnim, sporim hemodijalizama produžuje život dijaliziranim bolesnicima.[5] Budući da povećanje volumena izvanstanične tekućine u bolesnika s nefrotskim sindromom nije nužno povezano s hipertenzijom, u hipervolemičnih bolesnika s uremijom može doći do poremećaja krvožilne autoregulacije. Vrlo je vjerojatno da se radi o sljedećim patofiziološkim mehanizmima:[19] 1. neodgovarajući porast angiotenzina II što je u vezi s volumenom i izmjenjivim natrijem, 2. povećana osjetljivost krvnih žila na endogene presore, 3. povećan srčani optok uz neodgovarajuće visok periferni krvožilni otpor i 4. nemogućnost potpune supresije vazokonstriktornih sustava.

Hipertenzija je uglavnom povezana s prirastom tjelesne težine (retencija tekućine) između dvije dijalize, a KT se može održavati unutar granica normale uklanjanjem viška izvanstaničnog volumena dijalizom. Međutim, rezultati dobiveni iz različitih istraživanja provedenih na odraslima i djeci na kroničnoj HD nisu ujednačeni. Neki istraživači ističu da volumni status utječe na interdijalitički KT,[13,15] dok u drugim istraživanjima nije dokazana takva povezanost.[1,4] Moguće objašnjenje za ovakvo nesuglasje može se izvesti iz istraživanja Luika i sur.,[20] koji su pokazali da interdijalitičko nakupljanje oko 3 L tekućine u većine dijaliziranih bolesnika nema za posljedicu porast KT. Samo 3 od 10 bolesnika imala su viši sistolički, ali ne i dijastolički tlak nakon nakupljanja tekućine.[20] U bolesnika na kroničnoj HD interdijalitički prirast tjelesne težine, sistolički KT i hematokrit nezavisno utječu na indeks mase lijeve klijetke.

Postoji veza između gubitka viška vode tijekom HD i smanjenja sistoličkog KT-a.[2] Sniženje dijalitičkoga srednjeg arterijskog tlaka ≥ od 5%, kontrolirano ultrafiltracijom uočeno je u 68,5% hipertenzivnih i 87,5% normotenzivnih hemodijaliziranih bolesnika.[3] Plazmatski aldosteron i volumen tekućine uklonjene ultrafiltracijom značajno su povezani. Osjetljivost na promjenu volumena izraženija je u hipertenzivnih u usporedbi s normotenzivnim HD bolesnicima. Povezanost između KT-a i interdijalitičkog prirasta tjelesne težine ne postoji u normotenzivnih bolesnika, što je najvjerojatnije posljedica odgovarajućega vazodilatatornog odgovora u ovih bolesnika, koji može biti manje učinkovit ili čak odsutan u hipertenzivnih HD bolesnika. Veća je vjerojatnost da bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom imaju hipertenziju kao posljedicu osnovne bubrežne bolesti u usporedbi s normotenzivnim HD bolesnicima.

Uloga simpatičkoga živčanog sustava

Povećana aktivnost simpatičkoga živčanog sustava može pridonijeti hipertenziji u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Smanjenje volumena plazme i negativna ravnoteža natrija za vrijeme liječenja dijalizom mogu potaknuti porast razine kateholamina u plazmi. Nema razlike između predijalitičkih i postdijalitičkih razina adrenalina, noradrenalina i reninske aktivnosti u normotenzivnih i hipertenzivnih hemodijaliziranih bolesnika, na temelju čega se može pretpostaviti da simpatička aktivnost nije u vezi s hipertenzijom na HD.[21] S druge strane, Converse i sur.[22] predočili su dokaze o kroničnoj simpatičkoj superaktivnosti u HD bolesnika. Oslobađanje tvari iz simpatičkih živaca bilo je 2,5 puta veće u bolesnika na kroničnoj HD od onog u normalnih osoba. U obostrano nefrektomiranih HD bolesnika zabilježeno je otpuštanje iz simpatičkih živaca slično onom u zdravih osoba. Stupanj otpuštanja iz simpatičkih živaca nije bio povezan s plazmatskom koncentracijom noradrenalina niti s plazmatskom reninskom aktivnošću.[22] Smanjeno otpuštanje iz simpatičkih živaca moglo bi biti važan mehanizam kojim obostrana nefrektomija smanjuje KT.[22] Opterećenje tekućinom veće od 6% tjelesne težine aktivira simpatički živčani sustav i otpuštanje vazokonstriktornog neuropeptida Y, dok nakupljanje 3 L tekućine ne utječe na koncentraciju kateholamina u plazmi. Inhibicija angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) dovodi do smanjene simpatičke hiperaktivnosti u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega.

Poremećena vazodilatacija

Vazodilatacija ovisna o endotelu poremećena je u uremiji. Endotel krvnih žila proizvodi i otpušta vazoaktivne tvari kao što je dušični oksid (NO) koji može uzrokovati vazodilataciju i inhibiciju proliferacije glatkih mišićnih stanica krvnih žila. Bolesnici s uremijom imaju smanjenu vazodilataciju na karbahol, vazodilatator ovisan o endotelu, dok je odgovor na natrijev nitroprusid, vazodilatator neovisan o endotelu, očuvan. U bolesnika s uremijom nedostatak NO može pridonijeti nastanku hipertenzije. Proizvodnja NO u endotelu krvnih žila inhibirana je asimetričnim dimetilargininom (ADMA) koji se nakuplja u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega.[23] Plazmatske koncentracije ADMA su 6 do 10 puta više u HD bolesnika nego u zdravih osoba te mogu inhibirati sintezu NO. Tijekom HD plazmatske koncentracije ADMA mogu se smanjiti i do 65%. Plazmatske koncentracije ADMA vrlo su visoke u HD bolesnika s aterosklerotskim komplikacijama.[24] Visoke koncentracije ADMA mogle bi, bar djelomično, biti odgovorne za poremećenu vazodilataciju ovisnu o endotelu zamijećenu u stanju uremije, iako nije uočena značajna povezanost između ADMA koncentracije i KT-a u dijaliziranih bolesnika. Hiperhomocistinemija još je jedan od čimbenika koji može oštetiti funkciju endotela u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti.[25]

Hipervolemija potiče oslobađanje adrenomedulina, snažnog vazorelaksatora. U jednom istraživanju prosječna koncentracija adrenomedulina u plazmi bila je 2,6 puta viša u uremičara nego u zdravih osoba.[26] Nakon oduzimanja volumena izoliranom ultrafiltracijom, koncentracija adrenomedulina je snižena, no i dalje je ostala znatno iznad gornje granice karakteristične za zdrave pojedince. Pokazalo se da si-

stemska primjena adrenomedulina značajno snižava srednji arterijski tlak u zdravih pojedinaca, no u znatno manjoj mjeri taj se učinak pokazao u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca.

Eritropoetin i ispravak bubrežne anemije

U studiji Mittala i sur.[2] doza humanoga rekombiniranog eritropoetina (rHuEPO) nije utjecala na stupanj hipertenzije (HD bolesnici primali su prosječnu dozu rHuEPO od 5,905± 3,854). Grekas i sur.[3] uočili su značajnu vezu između tjedne doze rHuEPO i KT-a. Prevalencija hipertenzije bila je 62% u HD bolesnika liječenih rHuEPO-m, a samo 38% u bolesnika koji nisu primali taj lijek.[3] U 20% do 30% bolesnika sa zatajenjem bubrega, primjena rHuEPO praćena je *de novo* nastalom hipertenzijom ili pogoršanjem postojeće hipertenzije. Do porasta arterijskog KT-a ne dolazi odmah, nego nekoliko tjedana ili mjeseci nakon početka liječenja rHuEPO-m,[27] a nije posredovana porastom koncentracije hemoglobina.[28]

Promjene u rastegljivosti arterija u bolesnika s uremijom značajan su nezavisni pokazatelj opće i srčanožilne smrtnosti. Dob i brzina aortnoga pulsnog vala pokazali su se kao bitni pokazatelji smrtnosti, dok su hemoglobin i nizak dijastolički KT imali manji učinak.[29]

Roger i sur.[30] određivali su krvožilni otpor i sistemski KT na podlaktici u dijaliziranih bolesnika koji su udisali sobni zrak i 60%-tni kisik prije i nakon ispravka anemije s pomoću rHuEPO-a. U anemičnih bolesnika u kojih je došlo do porasta sistemskog KT-a za vrijeme liječenja rHuEPO-m došlo je i do bitnog porasta krvožilnog otpora u podlaktici nakon udisanja kisika. Međutim, ako udisanje kisika u anemičnih bolesnika nije dovelo do promjene otpora u krvnim žilama, sistemski hemodinamski parametri ostali su nepromijenjeni nakon ispravka anemije.[30] Porast mase eritrocita za vrijeme ili nakon ispravka anemije dovodi do povećanja viskoznosti krvi. Anastassiades i sur.[31] uočili su značajno povećanje volumena eritrocita s 912±127 na 1,471±222 ml i prateće smanjenje volumena plazme s 3,923± 250 na 3,178±326 ml, pri čemu je ukupni volumen krvi ostao nepromijenjen. U predijalitičkih bolesnika zabilježeno je slično povećanje volumena eritrocita, ali ne i smanjenje volumena plazme, tako da je došlo do povećanja ukupnog volumena krvi s 4,149± 347 na 4,618±414 ml. Postupno smanjenje volumena plazme moglo bi biti važna metoda u prevenciji i kontroli hipertenzije potaknute rHuEPO-m.[31] Drugi čimbenici povezani s nastankom hipertenzije inducirane rHuEPO-m jesu aktivacija različitih neurohormonalnih sustava, otpuštanje endotelina, poremećena funkcija vaskularnog endotela, genetska sklonost nastanku hipertenzije, preegzistirajuća hipertenzija, porast slobodnog kalcija u glatkim mišićnim stanicama krvnih žila, inhibicija sinteze NO, djelovanje na gene uključene u regulaciju vaskularnih funkcija, niske bazične vrijednosti hematokrita i brza korekcija bubrežne anemije.[32,33]

Sekundarni hiperparatiroidizam

Sekundarni hiperparatireoidizam može također uzrokovati hipertenziju u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti potičući ulazak kalcija u glatke mišićne stanice stijenki krvnih žila. Ifudu i sur.[34] usporedili su predijalitičke krvne tlakove, težinu i dozu propisane antihipertenzivne terapije u 19 HD bolesnika prije i nakon potpune paratiroidektomije. Nakon paratiroidektomije nije došlo do normaliziranja krvnog tlaka u bolesnika na kroničnoj dijalizi. Nasuprot tomu, liječenje sekundarnog hiperparatiroidizma alfakalcidiolom uzrokovalo je značajno sniženje koncentracije paratiroidnog hormona, unutarstaničnog kalcija u trombocitima i srednjeg KT-a.

Smanjen unos natrija

Najučinkovitiji način kontrole hipertenzije u dijaliziranih bolesnika je primjena dijete s manje soli. Dolazi do početnog smanjenja izvanstaničnog volumena koje se podudara korekcijom volumena i smanjenjem tjelesne težine. Nakon razdoblja kašnjenja od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci, KT se nastavlja smanjivati bez daljnjeg smanjenja volumena izvanstanične tekućine. Ovakvo smanjenje KT povezano je sa smanjenjem perifernoga žilnog otpora. Neinvazivne metode procjene suhe tjelesne težine jesu radiološke snimke prsa s karakterističnim obilježjima kao što su veličina srca i znakovi nakupljanja tekućine u plućima, ehokardiografija, ultrazvuk donje šuplje vene uz određivanje promjera, mjerenje provodljivosti kao što je spektroskopija bioimpedancije, određivenje multiplih frekvencija bioelektrične impedancije i biokemijski biljezi kao što su plazmatske koncentracije natriuretskih peptida, cikličkoga gvanozin 3'5-monofosfata ili peptida povezanog s genom za kalcitonin. Međutim, ne postoji pojedinačni pokazatelj na temelju kojeg bi bilo moguće odrediti odgovarajuću suhu tjelesnu težinu hemodijaliziranih bolesnika.[19] Dijalizirani bolesnici na dijeti sa smanjenim unosom natrija prate se promatranjem promjena tjelesne težine, a u bolesnika s ostatnom bubrežnom funkcijom i praćenjem izlučivanja natrija i klorida mokraćom.

Smanjenjem unosa natrija i smanjenjem natrija u dijalizatu moguće je također kontrolirati hipertenziju bez produljenja vremena HD. Koncentracija natrija u dijalizatu može se postupno smanjiti sa 140 na 135 mmol/l brzinom od 1 mmol/l svaka 3 do 4 tjedna u kombinaciji s dijetom s manjim unosom soli (unos ne smije biti veći od 6 g/dan).[35] Ozkahya i sur.[36] smanjili su unos soli, zaustavili liječenje antihipertenzivima i pojačali ultrafiltraciju za vrijeme HD. Interdijalitički prirast tjelesne težine smanjen je s 2,8±1,4 na 1,6±0,8 kg. Tijekom praćenja od 37±15 mj. zabilježen je ne samo značajan pad krvnog tlaka nego i smanjenje debljine lijeve klijetke. U nastavku istraživanja smanjili su unos natrijeva klorida na manje od 100 mmol/dan (<6 g/dan) kod 67 HD bolesnika. Nakon 6 mj. prosječni KT snizio se sa 173± 17/102±9 na 139±18/86±11 mmHg, a tijekom sljedećih 36 mj. došlo je i bez antihipertenzivne terapije do daljnjeg sniženja prosječnog krvnog tlaka (118±12/73±6 mmHg).[36]

Koncentracija natrija u dijalizatu utječe na žeđ nakon dijalize, interdijalitički prirast tjelesne težine i KT, kao i na intradijalitičku smrtnost. Uspoređivani su postupci hemodijafiltracije s visokim (143 mmol/l) i niskim (138 mmol/l) koncentracijama natrija u dijalizatu. U usporedbi s visokom koncentracijom, niska koncentracija natrija u dijalizatu uzrokovala je značajno smanjenje intradijalitičkih i interdijalitičkih koncentracija natrija i kalija. Čak i umjerena hipertoničnost na kraju HD pridonosi porastu plazmatskog kalija kroz cijelo interdijalitičko razdoblje uzrokujući preraspodjelu vode i kalija iz unutarstaničnog odjeljka u izvanstanični odjeljak. Niska koncentracija natrija u dijalizatu ne dovodi samo do smanjenja KT-a nego i do smanjenja plazmatskog kalija u interdijalitičkom razdoblju. Linearno smanjenje natrija sa 155 mmol/l na 140 mmol/l ili stupnjevito smanjenje može smanjiti intradijalitičke nuspojave, ali pojačati interdijalitičke simptome, prirast tjelesne težine i hipertenziju. Profiliranjem natrija u dijalizatu i ultrafiltracije moguće je ublažiti simptome i u intradijalitičkom i u interdijalitičkom razdoblju u usporedbi s konstantnom koncentracijom natrija u

dijalizatu i konstantnom ultrafiltracijom gdje to nije moguće postići.

Natriuretski čimbenici u bolesnika s uremijom

Cirkulirajući natriuretski peptidi, osobito α-humani atrijski natriuretski peptid (α-ANP), reguliraju ravnotežu volumena, KT-a i elektrolita. U dijaliziranih bolesnika razine α-ANP-a povišene su kao posljedica stimulacije sekrecije α-ANP-a, što je odraz povećanja izvanstaničnog volumena. Razina α-ANP-a se smanjuje nakon HD, no i dalje je znatno viša u usporedbi s onom u zdravih osoba. Postdijalitičke razine α-ANP-a ostaju povišene u normovolemičnih bolesnika s promijenjenom hemodinamikom lijevog atrija. Zato α-ANP može biti koristan pokazatelj preopterećenja tekućinom samo kada je srčana funkcija normalna. Slično α-ANP-u, koncentracije moždanoga natriuretskog peptida (BNP) u plazmi više su u HD bolesnika nego u zdravih osoba. Za razliku od α-ANP-a, HD je bila manje učinkovita u smanjenju razine BNP-a, što je najvjerojatnije posljedica duljeg vremena poluživota BNP-a.[37] Srčani natriuretski peptidi dovode se u vezu s masom i funkcijom lijeve klijetke u dijaliziranih bolesnika i mogu poslužiti kao pokazatelji ukupne srčanožilne smrtnosti.

Metoda dijalize

Postotak bolesnika koji uzimaju antihipertenzive bio je manji, a kontrola hipertenzije bolja u bolesnika liječenih visokoučinkovitom hemodijalizom, visoko-protočnom hemodijalizom ili visokoprotočnom hemodijafiltracijom u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni konvencionalnom hemodijalizom. Niski stupanj suradljivosti bolesnika tijekom dijalize u vezi je s KT-om.[38] Bolesnici koji preskoče ili skrate jedan ili više postupaka dijalize imaju više KT-e nego suradljivi bolesnici.[15]

Rezultati istraživanja koja su provedena u centrima za dijalizu koji primjenjuju 8-satnu HD govore o izvrsnoj kontroli KT-a. Dobra kontrola KT-a glavni je razlog niske prevalencije srčanožilnih komplikacija u HD bolesnika.[39] Primjerena kontrola KT-a u bolesnika liječenih dugotrajnom HD posljedica je niskog ukupnog perifernog otpora. To je znatno teže postići kratkotrajnim nego dugotrajnim postupcima HD. Za vrijeme kratkotrajnih postupaka dijalize može doći do intradijalitičke hipotenzije, koja povećava rizik od srčanožilne smrtnosti.

Pinciaroli[40] je izvijestio o uspješnoj kontroli KT-a u 12 hipertenzivnih bolesnika koji su tijekom nekoliko mjeseci svakodnevno liječeni kratkotrajnim HD. Održavanje suhe tjelesne težine i normotenzija postignuti su u 8 bolesnika bez antihipertenzivne terapije, dok su doze antihipertenziva bitno snižene u preostala 4 bolesnika.[40] Kooistra i sur.[41] postigli su svakodnevnim kratkim HD smanjenje srednjeg arterijskog tlaka sa 102,2±9,5 na 94,9±1,4 mmHg, a broj antihipertenzivnih lijekova smanjen je s 1,88±0,35 na 0,75±0,17.

Antihipertenzivni lijekovi

Arterijska sistolička i/ili dijastolička hipertenzija vrlo je čest nalaz u HD bolesnika. U jednom istraživanju koje je trajalo 3 godine Agarwal[42] postigao je povećanjem broja antihipertenzivnih lijekova od 0,91±0,86 na 1,41±1,16, a uz nepromijenjenu suhu tjelesnu težinu i volumni status sniženje KT-a za 9,4/6,7 mmHg. Većina bolesnika liječena je blokatorima kalcijevih kanala (39%), dok je 27% bolesnika dobivalo β-blokatore i 14% bolesnika ACE-inhibitore.[42] Zazgornik i sur.[43] najčešće su bolesnike liječili antagonistima kalcija (71%), ACE-inhibitorima (57%), β-blokatorima (31%), β-blokatorima (26%) i lijekovima s centralnim djelovanjem (16%). Bolesnici s blagom ili umjerenom hipertenzijom dobivali su u prosjeku 1,5 antihipertenzivnih lijekova, dok su bolesnici s teškom hipertenzijom dobivali prosječno 3,3 antihipertenziva.[43] Među lijekovima protiv visokog tlaka ACE-inhibitori imaju najveći učinak na smanjenje mase lijeve klijetke u dijaliziranih bolesnika.[44] U liječenju bolesnika s uremijom i povećanim indeksom mase lijeve klijetke preporučuju se ACE-inhibitori ili antagonisti AT1-receptora, dok se u liječenju bolesnika s povećanim volumenom lijeve klijetke kao metoda izbora preporučuje smanjenje hipovolemije. Primjena ACE-inhibitora i β-blokatora može biti korisna u dijaliziranih bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, ishemijskom bolešću srca ili intradijalitičkim porastom tlaka.[45] Antihipertenzivi ne omogućuju dugoročnu kontrolu KT-a u bolesnika na HD, ako se istodobno ne uspostavi nadzor nad volumenom i unosom soli.[46] Arterijska hipertenzija koja je tvrdokorna na liječenje, a komplicira se hipertenzivnim krizama, indikacija je za obostranu nefrektomiju nakon čega u većine bolesnika dolazi do normalizacije KT-a.[46]

Zaključci

Visoka stopa smrtnosti u bolesnika na HD povezana je s dugotrajnom hipertenzijom i drugim čimbenicima rizika od srčanožilnih bolesti. U bolesnika s interdijalitičkim donosom težine većim od 2,5 l može doći do porasta sistoličkog i dijastoličkog KT-a. Dodatni čimbenici rizika su šećerna bolest i starija dob. Za postizanje i održavanje normalnih vrijednosti KT-a potrebna je kontrola volumena uz smanjen unos soli. Hipertrofija lijeve klijetke i simpatička aktivnost mogu se ublažiti primjenom ACE-inhibitora i β-blokatora. Bitno je praćenje krvnog tlaka kod kuće i na dijalizi.

LITERATURA

1. *Mailloux LU, Haley WE.* Hypertension in the ESRD patient: Pathophysiology, therapy, outcomes and future directions. Am J Kidney Dis 1998;32:705–19.
2. *Mittal SK, Kowalski E, Trenkle J i sur.* Prevalence of hypertension in a hemodialysis population. Clin Nephrol 1999;51:77–82.
3. *Grekas D, Bamichas G, Bacharaki D i sur.* Hypertension in chronic hemodialysis patients: Current view on pathophysiology and treatment. Clin Nephrol 2000;53:164–8.
4. *Cheigh JS, Milite C, Sullivan JF, Rubin AL, Stenzel KH.* Hypertension is not adequately controlled in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1992;19:453–9.
5. *Charra B, Calemard E, Ruffet M i sur.* Survival as an index of adequacy of dialysis. Kidney Int 1992;41:1286–91.
6. *Salem MM, Bower JD.* Hypertension in the hemodialysis population: Any relation to one-year survival? Am J Kidney Dis 1996;28:737–40.
7. *Tucker B, Fabbian F, Giles M i sur.* Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1997;12:724–8.
8. *Washio M, Okuda S, Mizoue T i sur.* Risk factors for left ventricular hypertrophy in chronic hemodialysis patients. Clin Nephrol 1997;47: 362–66.
9. *Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD i sur.* Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. Nephrol Dial Transplant 1996;11:1277–85.
10. *Foley RN, Parfrey PS.* Cardiovascular disease and mortality in ESRD. J Nephrol 1998;11:239–45.
11. *Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD i sur.* Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. Kidney Int 1996;49:1379–85.
12. *Agarwal R.* Role of home blood pressure monitoring in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1999;33:682–7.
13. *Sorof JM, Brewer ED, Portman RJ.* Ambulatory blood pressure monitoring and interdialytic weight gain in children receiving chronic hemodialysis. Am J Kidney Dis 1999;33:667–74.
14. *Farmer CKT, Goldsmith DJA, Cox J i sur.* An investigation of the effect of advancing uraemia, renal replacement therapy and renal transplanta-

tion on blood pressure diurnal variability. Nephrol Dial Transplant 1997;12:2301–7.
15. *Rahman M, Fu P, Sehgal AR, Smith MC.* Interdialytic weight gain, compliance with dialysis regimen, and age are independent predictors of blood pressure in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2000;35: 257–65.
16. *London GM.* Controversy on optimal blood pressure on haemodialysis: Lower is not always better. Nephrol Dial Transplant 2001;16:475–9.
17. *Iseki K, Miyasato F, Tokuyama K i sur.* Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia, and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. Kidney Int 1997;51:1212–7.
18. *Lins RL, Elseviers M, Rogiers P i sur.* Importance of volume factors in dialysis related hypertension. Clin Nephrol 1997;48:29–33.
19. *Mailloux LU.* Hypertension in chronic renal failure and ESRD: Prevalence, pathophysiology, and outcomes. Semin Nephrol 2001;21:146–56.
20. *Luik AJ, van Kuijk WH, Spek J i sur.* Effects of hypervolemia on interdialytic hemodynamics and blood pressure control in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1997;30:466–74.
21. *Grekas D, Kalevrosoglou I, Karamouzis M i sur.* Effect of sympathetic and plasma renin activity on hemodialysis hypertension. Clin Nephrol 2001;55:115–20.
22. *Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD i sur.* Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. N Engl J Med 1992;327:1912–28.
23. *Morris STW, McMurray JJV, Rodger RSC, Jardine AG.* Impaired endothelium-dependent vasodilatation in uraemia. Nephrol Dial Transplant 2000;15:1194–200.
24. *Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM i sur.* Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: Relationship to treatment method and atherosclerotic disease. J Am Soc Nephrol 1999;10:594–600.
25. *Lovčić V, Kes P, Reiner Ž.* Obilježja hiperhomocisteinemije u bolesnika koji su liječeni hemodijalizom. Acta Med Croat 2006; 60:21–6.
26. *Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S i sur.* Plasma adrenomedullin during acute changes in intravascular volume in hemodialysis patients. Kidney Int 1998;54:1697–703.
27. *Kes P, Brunetta B, Bašić-Jukić N.* Je li eritropoetin samo promotor eritropoeze? Liječ Vjesn 2005; 127:158–60.
28. *Kes P, Druško Đ, Šefer S.* The natural history of myocardial disease in end-stage renal failure. Acta Clin Croat 1998;37:41–50.
29. *Blacher J, Guerin AP, Pannier B i sur.* Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. Circulation 1999;99:2434–9.
30. *Roger SD, Grasty MS, Baker LR, Raine AE.* Effects of oxygen breathing and erythropoietin on hypoxic vasodilatation in uremic anemia. Kidney Int 1992;42:975–80.
31. *Anastassiades E, Hoswarth D, Hoswarth J i sur.* Influence of blood volume on the blood pressure of predialysis and peritoneal dialysis patients treated with erythropoietin. Nephrol Dial Transplant 1993;8:621–5.
32. *Kes P.* Significance of correction of renal anaemia with erythropoietin in haemodialyzed patients. Acta Med Croat 2005;59(Suppl 1):148–54.
33. *Kes P.* Povoljni učinci liječenja bubrežne anemije u ranim stadijima kroničnog zatajenja bubrega. Liječ Vjesn 2002;124:108–9.
34. *Ifudu O, Matthew JJ, Macey LJ i sur.* Parathyroidectomy does not correct hypertension in patients on maintenance hemodialysis. Am J Nephrol 1998;18:28–34.
35. *Kooman JP, Hendriks EJM, van den Sande FM, Leunissen KML.* Dialysate sodium concentration and blood pressure control in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2000;15:554–5.
36. *Özkahya M, Ok E, Cirit M i sur.* Regression of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. Nephrol Dial Transplant 1998;13:1489–93.
37. *Kohse KP, Feifel K, Mayer-Wehrstein R.* Differential regulation of brain and atrial natriuretic peptides in hemodialysis patients. Clin Nephrol 1993;40:83–90.
38. *Velasquez MT, von Albertini B, Lew SQ i sur.* Equal levels of blood pressure control in ESRD patients receiving high-efficiency hemodialysis and conventional hemodialysis. Am J Kidney Dis 1998;31: 618–23.
39. *Luik AJ, Charra B, Katzarski K i sur.* Blood pressure control and hemodynamic changes in patients on long time dialysis treatment. Blood Purif 1998;16:197–209.
40. *Pinciaroli AR.* Results of daily haemodialysis in Catanzaro: 12-year experience with 22 patients treated for more than one year. Home Hemodial Int 1998;2:12–7.
41. *Kooistra MP, Vos J, Koomans HA, Vos PF.* Daily home haemodialysis in The Netherlands: Effects on metabolic control, haemodynamics, and quality of life. Nephrol Dial Transplant 1998;13:2853–60.
42. *Agarwal R.* Strategies and feasibility of hypertension control in a prevalent hemodialysis cohort. Clin Nephrol 2000;53:344–53.
43. *Zazgornik J, Biesenbach F, Forstenlehner M, Stummvoll K.* Profile of antihypertensive drugs in hypertensive patients on renal replacement therapy (RRT). Clin Nephrol 1997;48:337–440.
44. *Kes P, Ljutić D.* Cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. Acta Med Croat 1998;52(Suppl 1):1–10.
45. *Locatelli F, Bommer J, London GM i sur.* Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: Clinical approach and treatment. Nephrol Dial Transplant 2001;16:459–68.
46. *Kes P, Brunetta B, Bašić-Jukić N.* Određivanje srčanožilnog rizika prije transplantacije bubrega. Liječ Vjesn 2005;127:330–2.

ARTERIJSKA HIPERTENZIJA NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

HYPERTENSION AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

SANJIN RAČKI*

Deskriptori: Hipertenzija – kemijski izazvana, farmakoterapija; Imunosupresivi – neželjeni učinci, terapijska upotreba; Transplantacija bubrega – neželjeni učinci; Antihipertenzivi – terapijska upotreba; Postoperacijske komplikacije – etiologija

Sažetak. Srčanožilne bolesti (SŽB) vodeći su uzrok smrti u bolesnika s transplantiranim bubregom. Učestalost i težina SŽB-a u bolesnika s transplantiranim bubregom uvjetovane su brojnim čimbenicima, uglavnom kao i u općoj populaciji bolesnika, ali i onima koji su specifični za transplantaciju kao što su nefunkcionalni presadak i liječenje imunosupresivima.

* **Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka** (mr. sc. Sanjin Rački, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. S. Rački, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Tome Strižića 3, 51 000 Rijeka, e-mail: sanjin.racki@ri.t-com.hr

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 11. listopada 2006.