

Επιδημιολογία, παθογένεια και θεραπεία της υπέρτασης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης*

Α.Σ. Μπίκος¹
Π.Α. Σαραφίδης¹
Π.Ι. Γεωργιανός²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια το φαινόμενο της αιμοδυναμικής αστάθειας κατά την αιμοκάθαρση συγκεντρώνει το ενδιαφέρον της νεφρολογικής κοινότητας. Το ένα σκέλος της επιπλοκής αυτής είναι η βαριά υπόταση της αιμοκάθαρσης που συνδέεται με σοβαρές επιπλοκές και αυξημένη θνητότητα. Το άλλο της σκέλος είναι η παράδοξη άνοδος της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά το τέλος της αιμοκάθαρσης, το οποίο για πολλά χρόνια παρέμενε στην αφάνεια καθώς θεωρούνταν σπάνιο και αβλαβές φαινόμενο. Εντούτοις, τα τελευταία χρόνια συγκεντρώθηκαν πολλά στοιχεία που δείχνουν ότι η υπέρταση κατά την αιμοκάθαρση δεν είναι ούτε τόσο σπάνια, αφού επηρεάζει περίπου το 15% των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, ούτε τόσο αθώα αφού συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες παρέχουν στοιχεία ότι πολλοί παράγοντες όπως η υπερφόρτωση με υγρά, το θετικό ισοζύγιο νατρίου κατά τη συνεδρία, η δυσλειτουργία του ενδοθελίου και η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης συμβάλλουν στην πρόκληση της συγκεκριμένης επιπλοκής. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με υπέρταση κατά την αιμοκάθαρση έχουν επίσης αυξημένη ΑΠ και στο διάστημα μεταξύ των αιμοκαθάρσεων. Το παρόν άρθρο παρέχει μια ανασκόπηση της επιδημιολογίας, της παθογένειας και της θεραπείας της υπέρτασης κατά την αιμοκάθαρση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αιμοδυναμική αστάθεια κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, αποτέλεσε αντικείμενο προβληματισμού από τα πρώιμα στάδια εφαρμογής της μεθόδου¹. Η πλειοψηφία των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) τελικού σταδίου, που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, εμφανίζει μικρή μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά τη συνεδρία, σαν αποτέλεσμα της αφαίρεσης των υγρών με την υπερδιήθηση, αλλά και εξαιτίας διαφόρων νευροορμονικών ερεθισμάτων, ενώ αρκετοί ασθενείς εμφανίζουν επεισόδια απότομης και συμπτωματικής πτώσης της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ). Η υπόταση κατά την αιμοκάθαρση είναι συχνή επιπλοκή της μεθόδου και σχετίζεται με σοβαρές επιπλοκές αλλά και αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα^{2,3}.

Από την άλλη, υπάρχουν και ασθενείς με παράδοξη άνοδο της ΑΠ κατά την αιμοκάθαρση ή αμέσως μετά από αυτήν⁴. Μέχρι πρό-

¹ Νεφρολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη
² Τμήμα Νεφρολογίας και Υπέρτασης, Α' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

* Το πρωτόκολλο έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

σφατα, η σημασία της αύξησης της ΑΠ κατά τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης ήταν υποτιμημένη, καθώς θεωρούνταν σπάνια, παροδική και πιθανόν αβλαβής επιπλοκή. Τα τελευταία χρόνια, όμως, το φαινόμενο αυτό συγκεντρώνει ολοένα και μεγαλύτερη προσοχή, καθώς τα δεδομένα από προοπτικές μελέτες δείχνουν ότι δεν είναι ούτε τόσο σπάνιο ούτε τόσο αθώο. Αντίθετα, συμβαίνει περίπου στο 15% των ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου, που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και συνδέεται ισχυρά με αυξημένη θνητότητα από κάθε αιτία, αλλά και από καρδιαγγειακά συμβάματα ειδικότερα^{4,6}. Η συνεχιζόμενη έρευνα σχετικά με το φαινόμενο αυτό δείχνει ότι πρόκειται για μια σοβαρή επιπλοκή της αιμοκάθαρσης με πολύπλοκο παθοφυσιολογικό υπόβαθρο. Η παρούσα ανασκόπηση αποτελεί σύνοψη των πρόσφατων δεδομένων για την επιδημιολογία, την παθογένεια και την αντιμετώπιση της υπέρτασης κατά την αιμοκάθαρση^{4,6,7}.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ορισμός

Παρόλο που το φαινόμενο της παράδοξης αύξησης της ΑΠ κατά την αιμοκάθαρση είναι γνωστό αρκετά χρόνια, δεν υπάρχουν προς το παρόν κοινώς αποδεκτά κριτήρια για τη διάγνωση του. Στις μελέτες που ασχολήθηκαν με το φαινόμενο έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικοί ορισμοί. Σε κάποιες ορίστηκε ως υπέρταση της αιμοκάθαρσης, η αύξηση της μέσης ΑΠ (ΜΑΠ) κατά 15mmHg κατά την διάρκεια της συνεδρίας ή αμέσως μετά το τέλος της⁴. Άλλοι ερευνητές χρησιμοποίησαν την αύξηση της συστολικής ΑΠ κατά 10mmHg τουλάχιστον, μεταξύ της έναρξης και της λήξης της αιμοκάθαρσης^{5,8} ή την άνοδο της ΑΠ κατά την δεύτερη ή την τρίτη ώρα της συνεδρίας⁹. Άλλοι ορισμοί περιλαμβάνουν την αύξηση της ΑΠ που δεν ανταποκρίνεται στην αφαίρεση υγρών^{10,11} και την επιδείνωση προϋπάρχουσας ή την πρώτη εμφάνιση υπέρτασης μετά από χορήγηση παράγοντα διέγερσης της ερυθροποίησης¹². Το μεγάλο πρόβλημα με τους προαναφερόμενους ορισμούς είναι ότι κανείς δεν λαμβάνει υπόψη την επαναληψιμότητα του φαινομένου. Στην πραγματικότητα, ενώ πολλοί ασθενείς θα έχουν ένα ή περισσότερα επεισόδια αύξησης της ΑΠ κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την αιμοκάθαρση, μόνο λίγοι από αυτούς θα εμφανίζουν τέτοια επεισόδια επίμονα.

Επιπολασμός και κλινικά χαρακτηριστικά της υπέρτασης κατά την αιμοκάθαρση

Παλαιότερες μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι η άνοδος της ΑΠ κατά την αιμοκάθαρση, που δεν υποχωρεί με την υπερδιήθηση, δεν συμβαίνει και τόσο σπάνια, καθώς εμφανίζεται περίπου στο 5-15% των αιμοκαθαιρόμενων¹². Ακριβέστερη εκτίμηση για τον επιπολασμό του φαινομένου, έγινε από τη μελέτη CLIMB, στην οποία συμμετείχαν 438 ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση. Αύξηση της ΑΠ ≥ 10 mmHg κατά την συνεδρία τεχνητού νεφρού εμφάνισε το 13,8% των ασθενών αυτών⁸. Οι ασθενείς που εμφάνισαν το φαινόμενο ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία, λάμβαναν περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα⁸, είχαν μικρότερο ξηρό βάρος σώματος (ΞΒΣ) και παρουσίαζαν μικρότερη πρόσληψη υγρών μεταξύ των συνεδριών. Σε μία μετά-ανάλυση δεδομένων από την μελέτη US Renal Data System (USRDS) Dialysis Morbidity and Mortality Wave II cohort, οι Inrig και συν. έδειξαν ότι από τους 1718 ασθενείς, οι 213 (ποσοστό 12,2%) εμφάνισαν αύξηση της συστολικής ΑΠ ≥ 10 mmHg μεταξύ έναρξης και λήξης της αιμοκάθαρσης⁵. Οι ασθενείς αυτοί, ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία, είχαν χαμηλότερο ΞΒΣ και μικρότερη κρεατινίνη και αλβουμίνη ορού και ελάμβαναν περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα σε σχέση με τους υπόλοιπους. Μία πρόσφατη αναδρομική μελέτη, που ανέλυσε δεδομένα από 22995 αιμοκαθάρσεις, με 6μηνη περίοδο παρακολούθησης έδειξε ότι στο 22,3% αυτών υπήρξε αύξηση της ΣΑΠ >10 mmHg, όμως υπέρταση στη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, που επέμενε σε όλη την περίοδο παρακολούθησης παρατηρήθηκε στο 8% των συμμετοχόντων¹³.

Προγνωστική αξία

Το φαινόμενο της υπέρτασης κατά τη διάρκεια της συνεδρίας τεχνητού νεφρού, συγκεντρώνει την προσοχή της νεφρολογικής κοινότητας κυρίως μετά τη δημοσίευση μιας αναδρομικής μελέτης παρατήρησης, που έδειξε ότι σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα γενικά, αλλά και από καρδιαγγειακή νόσο ειδικότερα. Στην προαναφερόμενη μελέτη CLIMB, η υπέρταση κατά την αιμοκάθαρση συσχετίστηκε με 2,17 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για θάνατο από κάθε αιτία αλλά και για νοσηλεία, που δεν αφορούσε την αγγειακή προσπέλαση⁸. Η μακροπρόθεσμη προγνωστική σημασία του φαινομένου αξιολογήθηκε στη μελέ-

τη USRDS Dialysis Morbidity and Mortality Wave II. Σύμφωνα με την ανάλυση που έγινε στην έρευνα αυτή, μια αύξηση κατά 10 mmHg στην ΣΑΠ στη διάρκεια της αιμοκάθαρσης συνδέθηκε με 6% μεγαλύτερο κίνδυνο για θάνατο από κάθε αιτία σε μια μέση περίοδο παρακολούθησης 2 ετών⁵. Όταν έγινε ανάλυση με βάση την ΑΠ πριν τη συνεδρία, η επίδραση του φαινομένου στην θνητότητα από κάθε αιτία μετριάστηκε και παρέμεινε σημαντική μόνο για όσους είχαν ΣΑΠ <120 mmHg πριν την σύνδεση⁵.

Σε μια άλλη προοπτική μελέτη κοορτής οι Yang και συν¹⁴ συγκέντρωσαν στοιχεία από 115 ασθενείς, σε 25 συνεχόμενες αιμοκαθάρσεις. Μετά από 3,4 έτη παρακολούθησης διαπίστωσαν ότι, ακόμα και μία μέση αύξηση της ΣΑΠ κατά 5 mmHg στην αιμοκάθαρση συνδεόταν με 3,9 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για θάνατο από κάθε αιτία¹⁴. Λεπτομερέστερη αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ των αλλαγών της ΑΠ κατά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης και της θνητότητας, έγινε από μία μεγάλη 5ετή μελέτη κοορτής με 113255 ασθενείς από 580 μεγάλα κέντρα στις ΗΠΑ¹⁵. Μετά από παρακολούθηση 2,2 ετών διαπιστώθηκε ότι η σχέση μεταξύ μεταβολών της ΑΠ και της επιβίωσης, παίρνει τη μορφή καμπύλης U. Η μεγάλη πτώση της ΑΠ (>30 mmHg) αλλά και οποιαδήποτε άνοδος της ΑΠ κατά την συνεδρία αιμοκάθαρσης συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη θνητότητα, ενώ αντίθετα πτώση της <14 mmHg με καλύτερη επιβίωση. Η ίδια σχέση παρατηρήθηκε και όσον αφορά τα καρδιαγγειακά συμβλήματα. Σε αντίθεση με την μελέτη USRDS Dialysis Morbidity and Mortality Wave II η συσχέτιση της υπέρτασης της αιμοκάθαρσης και της θνητότητας ήταν ισχυρότερη για ασθενείς με ΑΠ >120 mmHg πριν την αιμοκάθαρση¹⁵. Μια πιθανή εξήγηση για αυτή τη διαφορά μεταξύ των δύο μελετών ήταν η διαφορετική μέθοδος στατιστικής επεξεργασίας των δεδομένων.

ΠΡΟΦΙΛ ΑΠ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ

Σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση, η αυξημένη ΑΠ μεταξύ δυο διαδοχικών συνεδριών, είτε η μέτρηση είναι περιπατητική, είτε γίνεται στην οικία του ασθενούς, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για νοσηρότητα και θνητότητα από καρδιαγγειακά αίτια^{16,17}. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι, η μέτρηση ΑΠ πριν ή μετά την αιμοκάθαρση έχει μεγάλη μεταβλητότητα

και προσφέρει ανακριβή εικόνα για τη μέση 44ώρη περιπατητική ΑΠ, και επιπλέον συσχετίζεται ασθενώς με τα καρδιαγγειακά συμβλήματα^{18,19}. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό λοιπόν να ξεκαθαριστεί, αν η αυξημένη ΑΠ στη διάρκεια ή αμέσως μετά την αιμοκάθαρση επηρεάζει και το προφίλ της ΑΠ μεταξύ 2 διαδοχικών συνεδριών.

Σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων οι Van buren και συν. συνέκριναν την περιπατητική ΑΠ 25 ασθενών υπό αιμοκάθαρση που εμφάνιζαν αύξηση της ΣΑΠ ≥ 10 mmHg σε 4 τουλάχιστον από 6 διαδοχικές συνεδρίες, με αυτή 25 ασθενών (σταθμισμένων για ηλικία και διαβήτη) που δεν εμφάνιζαν άνοδο της ΑΠ κατά την συνεδρία²⁰. Φάνηκε ότι οι ασθενείς με υπέρταση της αιμοκάθαρσης, είχαν μεγαλύτερη 44ώρη περιπατητική μέση ΣΑΠ και ΔΑΠ σε σχέση με τους μάρτυρες (155.4 ± 14.2 vs 142.4 ± 16.5 mmHg, $P=0.005$ για ΣΑΠ και 82.4 ± 10.8 vs 76.9 ± 8.6 mmHg, $P<0.05$ για ΔΑΠ). Η άνοδος της ΑΠ κατά την αιμοκάθαρση φάνηκε να επηρεάζει το μοτίβο της ΑΠ τις πρώτες ώρες μετά την συνεδρία. Οι ασθενείς που εμφάνιζαν την άνοδο, είχαν μεγαλύτερη ΑΠ από τους μάρτυρες στο διάστημα αυτό και η ΑΠ τους σταδιακά μειώθηκε μέχρι το επόμενο πρωί²⁰. Αντίθετα, στους μάρτυρες η περιπατητική ΑΠ εμφάνισε σταδιακή άνοδο από το τέλος της συνεδρίας και μετά²¹. Αν και χρειάζονται περισσότερες και μεγαλύτερες μελέτες για να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα αυτά προκύπτουν 2 συμπεράσματα: i) οι ασθενείς με υπέρταση στην αιμοκάθαρση έχουν υψηλότερη ΑΠ και στο μεσοδιαλυτικό διάστημα και αυτή η υψηλή ΑΠ ενδεχομένως συμβάλει στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που έχουν οι ασθενείς αυτοί ii) οι παράγοντες που προκαλούν την υπέρταση της αιμοκάθαρσης πιθανότατα συμμετέχουν και στην εμφάνιση υπέρτασης στο μεσοδιάστημα των συνεδριών.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ

Η υπέρταση κατά την αιμοκάθαρση προκαλείται από αυξημένο καρδιακό δείκτη, από υψηλές περιφερικές αντιστάσεις ή από συνδυασμό τους^{4,6,12}. Αν και πολλοί παράγοντες, που συμμετέχουν στην παθογένεια του φαινομένου παραμένουν άγνωστοι, πολλά νεότερα δεδομένα σχετικά με αυτήν έχουν βγει στο φως. Τα δεδομένα αυτά συζητούνται αναλυτικά παρακάτω και συνοψίζονται στον πίνακα 2.

Υπερφόρτωση με υγρά

Σε παλαιότερες μη ελεγχόμενες μελέτες διαπιστώθηκε ότι, σε ασθενείς με υπέρταση κατά την αιμοκάθαρση και υπερτροφία αριστερής κοιλίας, η εντατική αφυδάτωση συσχετίστηκε με μείωση της ΑΠ κατά 46/22 mmHg και εξάλειψη του φαινομένου, με μείωση του καρδιοθωρακικού δείκτη και βελτίωση πολλών υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων^{10,11}. Η άποψη ότι η υπερφόρτωση με υγρά παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του φαινομένου, ενισχύεται από μια post-hoc ανάλυση της μελέτης Hemodialysis Dry-weight Reduction in Hypertensive Patients (DRIP)²². Στη μελέτη αυτή, 100 ασθενείς σε κλασικό πρόγραμμα αιμοκάθαρσης και υπέρταση επιλέχθηκαν τυχαία, να υποβληθούν σε εντατική υπερδιήθηση για δεβδομάδες και άλλοι 50, στους οποίους δε θα μεταβαλλόταν το ΞΒΣ, επιλέχθηκαν ως μάρτυρες. Όπως φάνηκε, η συνεχής προσαρμογή του ΞΒΣ στην πρώτη ομάδα οδήγησε σε αύξηση της κλίσης της ΣΑΠ κατά την συνεδρία, ενώ αντίθετα στους μάρτυρες δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές. Μάλιστα κάθε αύξηση της κλίσης κατά μια ποσοστιαία μονάδα ανά ώρα, οδήγησε σε πώση της μέσης 44ώρης περιπατητικής ΑΠ κατά 0,71 mmHg²². Αν και στην προαναφερόμενη μελέτη, δεν έγινε προσδιορισμός του όγκου του εξωκυττάριου υγρού (ΕΞΥ) και έτσι δεν μπορεί να εδραιωθεί σχέση αιτίου και αποτελέσματος μεταξύ της διαστολής του εξωκυττάριου όγκου και υπέρτασης κατά την αιμοκάθαρση, φαίνεται ότι η συνεχής αξιολόγηση του ΞΒΣ, είναι χρήσιμο εργαλείο για την αντιμετώπιση της και την βελτίωση του προφίλ της ΑΠ στο μεσοδιαλυτικό διάστημα.

Σε μία πρόσφατη μελέτη εγκάρσιας τομής με 531 ασθενείς σε αιμοκάθαρση, στους οποίους έγινε προσδιορισμός της σωματικής σύστασης με την μέθοδο της bioelectrical impedance analysis (BIA) πριν και μετά την ενδιάμεση συνεδρία της εβδομάδας, διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ της υπέρτασης κατά την αιμοκάθαρση και του ΕΞΥ. Οι ασθενείς με αύξηση της ΣΑΠ >10 mmHg κατά την αιμοκάθαρση είχαν μεγαλύτερο λόγο ΕΞΥ προς συνολικό σωματικό ύδωρ (ΕΞΥ/ΣΣΥ) πριν και μετά τη συνεδρία, αλλά και μικρότερη απώλεια υγρών κατά τη διάρκεια της σε σύγκριση με αυτούς που η ΣΑΠ παρέμενε σταθερή ή μειωνόταν²³. Η συσχέτιση επέμενε και μετά την προσαρμογή για την αλβουμίνη και την CRP, κάτι που σημαίνει, ότι η σχέση υπάρχει ανεξάρτητα από παράγοντες που προκα-

λούν συστολή του ενδοκυττάριου όγκου, όπως η φλεγμονή και η υποθρεψία.

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Η αφυδάτωση κατά την αιμοκάθαρση προκαλεί την παραγωγή αγγειοκινητικών ουσιών από το ενδοθήλιο που ρυθμίζουν την αιμοδυναμική απάντηση του οργανισμού καθ'όλη τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Στους ασθενείς με άνοδο της ΑΠ κατά την αιμοκάθαρση, πιθανολογείται ότι υπάρχει διαταραχή στη ισορροπία μεταξύ των αγγειοσταλτικών και των αγγειοδιασταλτικών ουσιών που παράγονται από το ενδοθήλιο, με υπεροχή των πρώτων και συνέπεια τη αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων και συνακόλουθα την άνοδο της ΑΠ⁹. Σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων οι Chou και συν. συνέκριναν τα επίπεδα ενδοθηλίνης-1 (endothelin-1, ET-1) και μονοξειδίου του αζώτου (nitric oxide, NO), πριν και μετά την αιμοκάθαρση σε 30 ασθενείς με υπέρταση της αιμοκάθαρσης και σε 30 μάρτυρες αντίστοιχου φύλου και ηλικίας, των οποίων η ΑΠ παρέμενε σταθερή ή μειωνόταν κατά την αιμοκάθαρση. Στους πρώτους, υπήρξε σημαντική αύξηση στην απελευθέρωση της ET-1 και μείωση του παραγόμενου από το ενδοθήλιο NO²⁴. Ο λόγος NO/ET-1 ήταν μειωμένος και στις 2 ομάδες, όμως στην πρώτη ήταν σημαντικά χαμηλότερος²⁴. Οι El Shefey και συν. σε μία μελέτη τους, χώρισαν ισομερώς 45 ασθενείς σε 3 ομάδες, ανάλογα με το αν η ΑΠ κατά την αιμοκάθαρση ανέβαινε, έπεφτε ή παρέμενε σταθερή²⁵. Τα επίπεδα της ET-1 αυξήθηκαν στο τέλος της αιμοκάθαρσης σε σχέση με την έναρξη της, στους ασθενείς που η ΑΠ παρουσίαζε άνοδο, μειώθηκαν σε αυτούς με υπόταση και παρέμεναν σταθερά στους ασθενείς με αμετάβλητη ΑΠ. Οι προαναφερόμενες μελέτες επιβεβαιώθηκαν και από μία πρόσφατη μελέτη, που συνέκρινε κυκλοφορούντες δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας μεταξύ 11 ασθενών με υπέρταση κατά την αιμοκάθαρση και 10 μαρτύρων²⁶. Επιπρόσθετα, οι Inrig και συν σε μια μελέτη με 25 ασθενείς με υπέρταση κατά την αιμοκάθαρση και 25 μάρτυρες ίδιας ηλικίας και φύλου χωρίς υπέρταση, βρήκαν ότι οι ασθενείς με άνοδο της ΑΠ είχαν, σε σύγκριση με τους μάρτυρες, κατά 50% λιγότερα κυκλοφορούντα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα στο πλάσμα και μικρότερη εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή²⁷. Φαίνεται επομένως ότι, οι ασθενείς αυτοί έχουν σοβαρά

διαταραγμένη ικανότητα ενδοθηλιακής επιδιόρθωσης και ελάχιστη ενδοθηλιακή αντίδραση στην μεγάλη τάση, παρέχοντας έναν ακόμη πιθανό μηχανισμό για τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο από την υπέρταση της αιμοκάθαρσης.

Σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης

Η ταχεία αφαίρεση υγρών από τον ενδαγγειακό χώρο κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης, μπορεί να διεγείρει τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, με συνέπεια την αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και την άνοδο της ΑΠ. Σε μια παλαιότερη μικρή, μη κοινοπραγματοποιημένη μελέτη παρεμβάσης, 6 ασθενείς που εμφάνιζαν υπέρταση της αιμοκάθαρσης έλαβαν 50mg καπτοπρίλης στην έναρξη της συνεδρίας, με αποτέλεσμα την ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ και την εξάλειψη των επεισοδίων υπέρτασης κατά την διάρκεια της²⁸. Στην προαναφερόμενη μελέτη από τους Chou και συν, οι συγκεντρώσεις ρενίνης στο πλάσμα παρέμειναν σταθερές, καθόλη τη συνεδρία, σε ασθενείς επιρρεπείς στην εμφάνιση υπέρτασης της αιμοκάθαρσης. Αντίθετα, η δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος αυξήθηκε ελαφρώς σε ασθενείς με σταθερή ΑΠ στην αιμοκάθαρση, κάτι που σημαίνει ότι πιθανά η ενεργοποίηση του άξονα δεν εμπλέκεται στην παθογένεια του φαινομένου²⁴. Αξίζει να σημειωθεί ότι, εάν το ισοζύγιο νατρίου κατά την αιμοκάθαρση είναι θετικό ή αν υπάρχει υποκλινική υπερφόρτωση με υγρά, μπορεί να συμβληθεί η αντίδραση του άξονα στην αφαίρεση υγρών με την υπερδιήθηση.

Συμπαθητικό νευρικό σύστημα

Όπως αποδείχτηκε από παλαιότερες μελέτες δραστηριότητας των μυϊκών συμπαθητικών νεύρων, κατά την διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης υπάρχει ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ). Αυτή μπορεί οξείως να επηρεάσει τον όγκο παλμού ή/και τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις και μοιάζει πιθανό να εμπλέκεται στην παθογένεια της υπέρτασης της αιμοκάθαρσης. Παρατηρήσεις ότι ασθενείς με αμφοτερόπλευρη νεφροκτομή, σπάνια εμφανίζουν υπέρταση, οδηγούν στο συμπέρασμα ότι σήματα που προέρχονται από τους κατεστραμμένους νεφρούς και καταλήγουν στο στέλεχος του εγκεφάλου, αποτελούν την σημα-

ντικότερη αιτία της αυξημένης δραστηριότητας του ΣΝΣ στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση³⁰.

Σε μία πρόσφατη εργασία οι Rubinger και συν. εκτίμησαν την μεταβλητότητα της ΑΠ, την μεταβλητότητα του μεσοδιαστήματος μεταξύ των σφυγμικών κυμάτων (IBI) και την ευαισθησία των τασεοποδοχών κατά την διάρκεια 62 επεισοδίων υπέρτασης στην αιμοκάθαρση, που καταγράφηκαν σε συνολικά 113 συνεδρίες, σε 108 ασθενείς³¹. Διαπίστωσαν ότι στο 76% των επεισοδίων υπήρξε συγχρόνως ταχυκαρδία και ότι τα επεισόδια υπέρτασης συσχετίστηκαν με έντονη αύξηση στην μεταβλητότητα της ΣΑΠ και του IBI, καθώς και με διαταραγμένη ισορροπία συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού³¹. Καμία από αυτές τις παραμέτρους δεν μεταβλήθηκε στα υπερτασικά επεισόδια που δεν συνοδεύτηκαν από ταχυκαρδία. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι, η μείωση του μεσοδιαστήματος μεταξύ δύο σφυγμικών κυμάτων με ταυτόχρονα αυξημένη μεταβλητότητα της ΣΑΠ, είναι ενδεικτική ενεργοποίησης του ΑΝΣ κατά τη διάρκεια των επεισοδίων υπέρτασης. Αυτό το φαινόμενο, που δε σχετίζεται με τους τασεοποδοχείς, φαίνεται να προκαλείται από ενισχυμένη συμπαθητική ροή με θετικό τροφοδοτικό αντίκτυπο στην ΑΠ κατά την αιμοκάθαρση³¹. Μελέτες με την gold standard μέθοδο της μικρονευρογραφίας απαιτούνται για να αποσαφηνιστεί ο ρόλος του ΣΝΣ στην παθογένεια του φαινομένου.

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές

Νάτριο

Κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η υψηλή συγκέντρωση του νατρίου στο διάλυμα της αιμοκάθαρσης, μολονότι βοηθά στην πρόληψη των επεισοδίων υπότασης, οδηγεί σε θετικό ισοζύγιο νατρίου, διεγείρει το αίσθημα της δίψας και συντελεί στην αυξημένη ΑΠ και την αυξημένη πρόσληψη υγρών στο μεσοδιάστημα μεταξύ αιμοκαθάρσεων.^{32,33} Ακόμα και η συνήθης συγκέντρωση νατρίου στο διάλυμα (140 meq/L), μπορεί να οδηγήσει σε πρόσληψη νατρίου από τον αιμοκαθαριζόμενο, αν η συγκέντρωση νατρίου στο πλάσμα του είναι μικρότερη από αυτή³⁴. Το θετικό ισοζύγιο νατρίου, εκτός από τα προαναφερόμενα, ενδεχομένως συμβάλλει και στην υπέρταση κατά την αιμοκάθαρση. Οι Movilli και συν.³⁵ αποκάλυψαν ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ της διαφοράς της συγκέντρωσης νατρίου ανάμεσα στο διάλυμα αιμοκάθαρσης και το πλάσμα και

των αλλαγών στην ΑΠ στη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Στη μελέτη αυτή, οι ασθενείς των οποίων η ΑΠ δεν ανταποκρίθηκε στην υπερδιήθηση, είχαν υψηλή συγκέντρωση νατρίου. Επιπρόσθετα, μελέτες *in vitro*, έδειξαν ότι το υψηλό νάτριο στο πλάσμα προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, μείωση της παραγωγής NO από αυτό³⁶, αγγειοσύσπαση και αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων.

Κάλιο

Η μικρή διαφορά συγκέντρωσης καλίου μεταξύ του διαλύματος αιμοκάθαρσης και του πλάσματος μπορεί να προκαλέσει αγγειοσυστολή κατά την αιμοκάθαρση. Σε μία μελέτη 11 ασθενών, αξιολογήθηκε η επίδραση 3 διαλυμάτων αιμοκάθαρσης με συγκέντρωση καλίου 1, 2 και 3 mmol/l στην ΑΠ που μετρήθηκε στην έναρξη, στο τέλος και 1 ώρα μετά την αιμοκάθαρση. Διαπιστώθηκε ότι με τα διαλύματα χαμηλής συγκέντρωσης υπήρξε αύξηση της ΑΠ στην 1 ώρα μετά την αιμοκάθαρση³⁷.

Ασβέστιο

Μεταβολές στα επίπεδα του ιονισμένου ασβεστίου επηρεάζουν οξέως την συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και τον τόνο των αγγειακών λείων μυϊκών ινών³⁹. Μελέτες συσχέτισαν τις υψηλές συγκεντρώσεις ασβεστίου στο διάλυμα αιμοκάθαρσης με βελτίωση της αιμοδυναμικής σταθερότητας κατά την αιμοκάθαρση, καθώς και με μικρότερη πτώση της ΑΠ^{40,41,42}.

Αρτηριακή σκληρία

Στους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση, η αυξημένη αρτηριακή σκληρία είναι συνηθισμένη και αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας⁴³⁻⁴⁵. Σε μία μελέτη 47 αιμοκαθαιρόμενων χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, οι Mourad και συν. παρείχαν στοιχεία ότι οι ασθενείς, που δεν εμφάνιζαν υπέρταση κατά την αιμοκάθαρση, είχαν σημαντικά χαμηλότερη ταχύτητα σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV), που αποτελεί δείκτη αρτηριακής σκληρίας, σε σχέση με τους ασθενείς με υπέρταση της αιμοκάθαρσης (10.8 ± 2.9 vs 2.9 ± 2.7 m/sec, $P < 0.05$). Επιπλέον, η αορτική PWV είχε ισχυρά θετική συσχέτιση με τις αλλαγές της ΣΑΠ κατά την αιμοκάθαρση⁴⁶. Παραμένει βέβαια ασαφές, εάν η αρτηριοσκληρωση εμπλέκεται στην παθογένεια του φαινομένου ή εάν η

αυξημένη αρτηριακή σκληρία είναι απλά δείκτης αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου.

Φάρμακα

Αφαίρεση αντιυπερτασικών φαρμάκων κατά την αιμοκάθαρση

Αν και δεν υπάρχουν δεδομένα από κλινικές μελέτες, που να στηρίζουν αυτή την άποψη, φαίνεται ότι η αφαίρεση αντιυπερτασικών φαρμάκων με την αιμοκάθαρση είναι ακόμα ένας παράγοντας, που συμβάλλει στην παθογένεια της ανόδου της ΑΠ κατά τη διάρκεια της. Οι αΜΕΑ (εκτός της φοσινοπρίλης) και οι β-αποκλειστές (ιδίως η ατενολόλη και η μετοπρολόλη) είναι τα φάρμακα, που απομακρύνονται περισσότερο με την κάθαρση, ενώ αντίθετα οι συγκεντρώσεις των αναστολέων διαύλων ασβεστίου και των αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης δεν επηρεάζονται σημαντικά (Πίν. 1)⁴⁷.

Πίνακας 1. Απομάκρυνση αντιυπερτασικών φαρμάκων με την αιμοκάθαρση.

| Φάρμακο | Απομάκρυνση (%) |
|--|-----------------|
| Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης | |
| Βεναζαπρίλη | <30 |
| Εναλαπρίλη | 35 |
| Φοσινοπρίλη | 2 |
| Λισινοπρίλη | 50 |
| Ραμπρίλη | <30 |
| Αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης | |
| Λοσαρτάνη | Όχι |
| Καντεσαρτάνη | Όχι |
| Ιρμπεσαρτάνη | Όχι |
| Βαλσαρτάνη | Όχι |
| Τελμισαρτάνη | Όχι |
| Επροσαρτάνη | Όχι |
| β-αποκλειστές | |
| Ατενολόλη | 75 |
| Μετοπρολόλη | Υψηλή |
| Λαβεταλόλη | 1 |
| Καρβεδιλόλη | Όχι |
| Αναστολείς διαύλων ασβεστίου | |
| Αμλοδιπίνη | Όχι |
| Νιφεδιπίνη | Χαμηλή |
| Φελοδιπίνη | Όχι |
| Διλτιαζέμη | <30 |
| Βεραπαμίλη | Χαμηλή |
| Άλλα | |
| Κλονιδίνη | 5 |
| Μινοξιδύλη | Υψηλή |
| Υδραλαζίνη | Όχι |

Φάρμακα διεγερτικά της ερυθροποίησης

Πολλές κλινικές μελέτες, έχουν αποδείξει ότι η χορήγηση ερυθροποιητίνης συνδέεται με την εμφάνιση νέας ή με την επιδείνωση προϋπάρχουσας υπέρτασης σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου⁴⁸. Άλλες μελέτες, έχουν δείξει ότι η ενδοφλέβια (όχι όμως και η υποδόρια) χορήγηση της πυροδοτεί την παραγωγή ΕΤ-1 και μέσω αυτής αγγειοσύσπαση και συνακόλουθα αύξηση της ΜΑΠ, που διαρκεί 3 ώρες.⁴⁹ Επομένως, αν και δεν υπάρχουν ακριβή δεδομένα από κλινικές μελέτες, μπορεί κανείς να υποθέσει ότι η ενδοφλέβια χορήγηση ενός τέτοιου παράγοντα στη διάρκεια της αιμοκάθαρσης συμβάλλει στην αύξηση της ΑΠ.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ

Με βάση πρόσφατα ευρήματα, σύμφωνα με τα οποία οι ασθενείς με υπέρταση κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης εμφανίζουν αυξημένη ΑΠ και εκτός αυτής²⁰, καθίσταται σαφές ότι οι θεραπευτικοί χειρισμοί πρέπει να στοχεύουν στην ρύθμιση της ΑΠ, τόσο κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, όσο και στο μεσοδιαλυτικό διάστημα. Με αυτή τη λογική, η θεραπεία στους συγκεκριμένους

ασθενείς, δεν πρέπει να διαφέρει από τη θεραπεία όλων των αιμοκαθαιρόμενων με υπέρταση¹⁸. Φυσικά, με βάση τους πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς του φαινομένου αναδεικνύονται και ειδικές θεραπευτικές παρεμβάσεις για τους ασθενείς με υπέρταση της αιμοκάθαρσης (Πίν. 2).

Έλεγχος όγκου υγρών και νατρίου

Με δεδομένη τη συμμετοχή της υπερφόρτωσης με υγρά και νάτριο στην παθογένεια της υπέρτασης κατά την αιμοκάθαρση, ένας θεραπευτικός χειρισμός για την αντιμετώπιση του φαινομένου είναι και ο επαρκής έλεγχος του ισοζυγίου τους. Η μελέτη DRIP έδειξε ότι ο συνεχής επαναπροσδιορισμός του ΞΒΣ βοηθά σημαντικά στην αποφυγή της υπερφόρτωσης με υγρά²². Επίσης, χρήσιμη για τη αντιμετώπιση της υπέρτασης της αιμοκάθαρσης είναι η ελαχιστοποίηση της πρόσληψης νατρίου μεταξύ δύο διαδοχικών αιμοκαθάρσεων⁵⁰. Σε μία πρόσφατη τυχαιοποιημένη cross-over μελέτη 16 ασθενών, που εμφάνιζαν το φαινόμενο, οι Inrig και συν⁵¹ συνέκριναν την επίδραση διαλυμάτων αιμοκάθαρσης με χαμηλή συγκέντρωση νατρίου και διαλυμάτων με υψηλή συγκέντρωση νατρίου (5 meq/l χαμηλότερα ή υψηλότερα από τη συγκέντρωση νατρίου πλάσματος αντίστοιχα). Η χορήγηση διαλύματος χαμηλού

Πίνακας 2. Θεραπευτικές παρεμβάσεις για τους ασθενείς με υπέρταση της αιμοκάθαρσης.

| Μηχανισμός | Θεραπευτική στρατηγική | Θεραπευτική προσέγγιση |
|---|--|--|
| Υπερφόρτωση όγκου | Επαρκής έλεγχος όγκου υγρών | Συνεχής προσδιορισμός ΞΒΣ και εντατικοποίηση υπερδιήθησης |
| Πρόσληψη νατρίου κατά την αιμοκάθαρση | Εξασφάλιση μηδενικού ή αρνητικού ισοζυγίου νατρίου | Μείωση νατρίου διαλύματος Αποφυγή σύντομης αιμοκάθαρσης |
| Αυξημένη παραγωγή ενδοθηλίνης-1 κατά την αιμοκάθαρση | Βελτίωση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας | Χορήγηση αγγειοδιασταλτικών β-αποκλειστών (π.χ. καρβεδιλόλη) Χορήγηση αΜΕΑ ή ΑΤ II Χορήγηση στατίνης |
| Ενεργοποίηση άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης | Φαρμακευτική αναστολή του άξονα | Χορήγηση αΜΕΑ ή ΑΤ II |
| Υπέρετρη ενεργοποίηση ΣΝΣ | Καταστολή υπερδραστικότητας ΣΝΣ | Χορήγηση αδρενεργικών αποκλειστών Χορήγηση αΜΕΑ ή ΑΤ II Επιμήκυνση χρόνου αιμοκάθαρσης |
| Ηλεκτρολυτικές διαταραχές | Έλεγχος μεταβολών ηλεκτρολυτών κατά τη συνεδρία | Μείωση ασβεστίου διαλύματος Αποφυγή διαλυμάτων χαμηλού καλίου |
| Απομάκρυνση αντιυπερτασικών φαρμάκων κατά την αιμοκάθαρση | Προσαρμογή αντιυπερτασικής θεραπείας | Αλλαγή σε φάρμακα μακράς δράσης που αφαιρούνται ελάχιστα |
| Αποτυχία ρύθμισης ΑΠ με συντηρητικά μέσα | Προσαρμογή στη δόση της αιμοκάθαρσης | Αύξηση της συχνότητας ή/και της διάρκειας της αιμοκάθαρσης |

Συντομογραφίες: αΜΕΑ: αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, ΑΤ II: αποκλειστές υποδοχών αγγειοτενσίνης, ΣΝΣ: συμπαθητικό νευρικό σύστημα

νατρίου για 3 εβδομάδες, οδήγησε σε σημαντική μείωση κατά 9,9 mmHg στον εβδομαδιαίο μέσο όρο της ΣΑΠ κατά τη διάρκεια της συνεδρίας. Αποτελεσματική μέθοδος για ικανοποιητική αφαίρεση υγρών και επίτευξη μηδενικού ή αρνητικού ισοζυγίου νατρίου είναι η συνταγογράφηση επαρκούς διάρκειας αιμοκάθαρσης⁵².

Βελτίωση ενδοθηλιακής λειτουργίας

Κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και η αυξημένη παραγωγή ET-1 κατά την αιμοκάθαρση συμβάλουν στην άνοδο της ΑΠ στη διάρκεια της^{9,24-27}. Έτσι, η φαρμακευτική αναστολή της παραγωγής ET-1 είναι ένας ακόμα θεραπευτικός στόχος στους συγκεκριμένους ασθενείς. Με δεδομένη την έλλειψη δεδομένων που να τεκμηριώνουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των ανταγωνιστών της ET-1 στους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, άλλα φάρμακα που μπορούν να παρέμβουν σε κάποιο στάδιο παραγωγής της ET-1 και να βελτιώσουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά. Η καρβεδιλόλη, ένας νεότερος β-αποκλειστής με ιδιαίτερες αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες, φάνηκε ότι βελτιώνει τη λειτουργία του ενδοθηλίου *in vivo*⁵³ και σταματά την παραγωγή ET-1 *in vitro*⁵⁴. Σε μία πιλοτική, μη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη οι Inrig και συν⁷ μέτρησαν την εξαρτημένη από τη ροή αίματος διαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας σε 25 ασθενείς με υπέρταση κατά την αιμοκάθαρση. Η καρβεδιλόλη χορηγήθηκε αρχικά σε δόση 6,25 mg δύο φορές ημερησίως και τιτλοποιήθηκε σε εβδομαδιαία βάση ως τα 50 mg δύο φορές ημερησίως. Μετά από θεραπεία 12 εβδομάδων παρατηρήθηκε βελτίωση σε όλες τις μελετώμενες παραμέτρους. Η βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου με την καρβεδιλόλη συσχετίστηκε με μείωση στη συχνότητα επεισοδίων υπέρτασης κατά την αιμοκάθαρση και με σημαντική πτώση 7 mmHg της 44ώρης περιπατητικής ΣΑΠ⁷. Αν και τα αποτελέσματα αυτά πρέπει να επιβεβαιωθούν με μεγαλύτερες και κατάλληλα σχεδιασμένες μελέτες, η προαναφερόμενη μελέτη παρείχε τα πρώτα στοιχεία ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς, μπορούν να επωφεληθούν από φάρμακα που δρουν στο ενδοθήλιο, όπως οι νεότεροι β-αποκλειστές.

Καταστολή ΣΝΣ

Στην παθογένεια της υπέρτασης κατά την αιμοκάθαρση συμβάλλει και η υπερδραστικότητα του ΣΝΣ, που επάγεται από ερεθίσματα προερχόμενα από τους νεφρούς που ανεπαρκούν³⁰. Επομένως, ο αδρενεργικός αποκλεισμός με α- ή/και β-αποκλειστές, ίσως είναι χρήσιμος και φάρμακα όπως η καρβεδιλόλη και η λαβηταλόλη, με συνδυαστική δράση σε α- και β-υποδοχείς και περιορισμένη απομάκρυνση στην αιμοκάθαρση, μπορούν να ωφελήσουν ασθενείς με υπέρταση κατά τη διάρκειά της. Επιπλέον, η παράταση του χρόνου της συνεδρίας και ο χαμηλός ρυθμός υπερδιήθησης ρυθμίζουν προς τα κάτω το ΣΝΣ.

Σε ασθενείς με σοβαρή και ανθεκτική υπέρταση πρέπει να εξεταστεί, σε μελλοντικές μελέτες, το ενδεχόμενο νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης. Μερικά case reports⁵⁵ και μία πρόσφατη proof of concept μελέτη, έδειξαν ότι η απονεύρωση ήταν εφικτή σε 9 από 12 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με μη ελεγχόμενη ΑΠ πριν τη συνεδρία (>140/90 mmHg) παρά τη λήψη 3 τουλάχιστον φαρμάκων και προκάλεσε σημαντική μείωση της ΑΠ κατά 28/10 mmHg, που διατηρήθηκε στην 12μήνη περίοδο παρακολούθησης⁵⁶.

Αναστολή άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Η ενεργοποίηση του άξονα σε απάντηση στην απότομη μείωση του ενδαγγειακού όγκου με την αιμοκάθαρση, ενδεχομένως, εξηγεί την εμφάνιση υπέρτασης κατά τη διάρκειά της. Έτσι, η χορήγηση νεότερων μακράς δράσης αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης πρέπει πάντα να εξετάζεται για την αντιμετώπιση του φαινομένου. Σε συνδυασμό και με τις πλειοτροπικές τους δράσεις, τα φάρμακα αυτά είναι φάρμακα εκλογής για τους ασθενείς με υπέρταση της αιμοκάθαρσης και δεδομένη βλάβη στα όργανα στόχο.

Μετατροπή της αντιυπερτασικής αγωγής και της ερυθροποιητίνης

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες των σκευασμάτων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν τη συνταγογράφηση της αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς με υπέρταση κατά την αιμοκάθαρση. Εφόσον συγκεκριμένα φάρμακα, όπως προαναφέρο-

θηκε, απομακρύνονται σημαντικά με την αιμοκάθαρση, πρέπει να αποφεύγεται η χορήγησή τους και αντίθετα να συνταγογραφούνται νεότερα φάρμακα μακράς δράσης που δεν απομακρύνονται⁴⁷. Όπως φάνηκε από μία μικρή παρεμβατική μελέτη²⁸ η λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων πριν την έναρξη της συνεδρίας τεχνητού νεφρού, μείωσε τα επεισόδια ανόδου της ΑΠ κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Έτσι, πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να λαμβάνουν κανονικά την αγωγή τους προ της αιμοκάθαρσης. Με δεδομένο ότι η ενδοφλέβια χορήγηση ερυθροποιητίνης προκαλεί αγγειοσυσπασση⁴⁹, σε ασθενείς με υπέρταση κατά την αιμοκάθαρση αυτά πρέπει να χορηγούνται υποδόρια, ιδιαίτερα όταν η δοσολογία τους είναι μεγάλη.

Προσαρμογή στη δοσολογία της αιμοκάθαρσης

Σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, όταν αποτύχουν οι υπόλοιποι θεραπευτικοί χειρισμοί, μπορεί να βοηθήσουν μεταβολές στη δοσολογία της αιμοκάθαρσης όπως η αύξηση της συχνότητας ή της διάρκειάς της. Από τη μελέτη Frequent Hemodialysis Network (FHN) φάνηκε ότι ασθενείς σε καθημερινή αιμοκάθαρση είχαν χαμηλότερο δείκτη μάζας αριστεράς κοιλίας και καλύτερη ρύθμιση ΑΠ από αυτούς με το κλασικό τρισεβδομαδιαίο πρόγραμμα⁵⁷. Μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι η παρατεταμένη βραδινή αιμοκάθαρση μείωσε τη θνητότητα από καρδιαγγειακή νόσο, αλλά και κάθε άλλη αιτία και βελτίωσε τη ρύθμιση της ΑΠ^{58,59}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το φαινόμενο της παράδοξης αύξησης της ΑΠ κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την αιμοκάθαρση είναι συχνό, επηρεάζοντας περίπου το 8-15% των ασθενών υπό αιμοκάθαρση. Η κλινική σημασία του φαινομένου βρέθηκε τελευταία στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος, καθώς προέκυψαν στοιχεία που δείχνουν ότι ευθύνεται για αυξημένη καρδιαγγειακή αλλά και ολική θνητότητα. Μία πιθανή εξήγηση γι' αυτό είναι ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένη ΑΠ και στο μεσοδιάστημα μεταξύ των συνεδριών. Αν και πολλές πτυχές του φαινομένου παραμένουν άγνωστες, πρόσφατες μελέτες έχουν βελτιώσει την κατανόησή μας, δείχνοντας ότι παράγοντες όπως η υπερφόρτωση με υγρά και νάτριο, η δυσλειτουργία του

ενδοθηλίου και η υπερδραστηριότητα του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και του ΣΝΣ συμμετέχουν στην παθογένειά του. Παρόλο που η αντιμετώπιση της αύξησης της ΑΠ κατά την αιμοκάθαρση δεν μπορεί να διαφέρει από την παρούσα πρακτική για τη θεραπεία της υπέρτασης στους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, κάποιιοι από τους παθογενετικούς μηχανισμούς μπορεί να αποτελούν επιπλέον θεραπευτικούς στόχους για τους συγκεκριμένους ασθενείς. Δυστυχώς, πολλές από τις σημερινές θεραπευτικές συστάσεις δεν έχουν αξιολογηθεί σε κατάλληλα σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες μελέτες. Περισσότερες ερευνητικές προσπάθειες χρειάζονται για την πλήρη κατανόηση της παθοφυσιολογίας του φαινομένου και την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών.

SUMMARY

Bikos AS, Sarafidis PA, Georgianos PI. Epidemiology, pathogenesis and treatment of intradialytic hypertension. *Arterial Hypertension* 2015; 24: 25-35.

Over the past years, nephrologists have given particular attention on the issue of intradialytic hemodynamic instability. One component of this dialysis-related complication is severe symptomatic hypotension, which is associated with serious adverse events and increased risk of mortality. The other component is paradoxical rise in BP during or immediately post-dialysis. Importantly, this phenomenon was largely overshadowed, as it was for long considered a rare and potentially non-harmful effect of dialysis. However, a growing body of evidence during recent years suggests that intradialytic hypertension is not so rare and innocent as originally thought. Intradialytic hypertension affects up to 15% of hemodialysis patients and is strongly associated with increased risk of death. In addition, a number of specific factors, such as volume overload, intradialytic sodium gain, endothelial dysfunction, excess intradialytic activation of the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous systems, were shown to be particular mediators of this adverse effect. Patients with intradialytic hypertension exhibit also markedly elevated BP load outside of the dialysis unit, suggesting that although hypertensive response is stimulated within dialysis, it persists also during the interdialytic interval. In this context, apart from the general recommendations for treatment of hypertension in hemodialysis, mechanistic pathways shown to be involved in this phenomenon emerge as particular targets of therapy. This article will provide an overview of the epidemiology, pathogenesis and treatment of intradialytic hypertension,

providing insights on a rather neglected issue with important clinical consequences.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Santos SF, Peixoto AJ, Perazella MA. How should we manage adverse intradialytic blood pressure changes? *Adv Chronic Kidney Dis* 2012 May; 19(3): 158-65.
2. Agarwal R. How can we prevent intradialytic hypotension? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012 November; 21(6): 593-9.
3. Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, Imai E. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004 September; 66(3): 1212-20.
4. Inrig JK. Intradialytic hypertension: a less-recognized cardiovascular complication of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2010 March; 55(3): 580-9.
5. Inrig JK, Patel UD, Toto RD, Szczech LA. Association of blood pressure increases during hemodialysis with 2-year mortality in incident hemodialysis patients: a secondary analysis of the Dialysis Morbidity and Mortality Wave 2 Study. *Am J Kidney Dis* 2009 November; 54(5): 881-90.
6. Locatelli F, Cavalli A, Tucci B. The growing problem of intradialytic hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2010 January; 6(1): 41-8.
7. Inrig JK, Van BP, Kim C, Vongpatanasin W, Povsic TJ, Toto R. Probing the mechanisms of intradialytic hypertension: a pilot study targeting endothelial cell dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 August; 7(8): 1300-9.
8. Inrig JK, Patel UD, Toto RD, et al. Decreased pulse pressure during hemodialysis is associated with improved 6-month outcomes. *Kidney Int* 2009 November; 76(10): 1098-107.
9. Raj DS, Vincent B, Simpson K, et al. Hemodynamic changes during hemodialysis: role of nitric oxide and endothelin. *Kidney Int* 2002 February; 61(2): 697-704.
10. Cirit M, Akcicek F, Terzioğlu E, et al. 'Paradoxical' rise in blood pressure during ultrafiltration in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(8): 1417-20.
11. Dorhout Mees EJ. Rise in blood pressure during hemodialysis-ultrafiltration: a "paradoxical" phenomenon? *Int J Artif Organs* 1996 October; 19(10): 569-70.
12. Chazot C, Jean G. Intradialytic hypertension: it is time to act. *Nephron Clin Pract* 2010; 115(3): c182-c188.
13. Van Buren PN, Kim C, Toto RD, Inrig JK. The prevalence of persistent intradialytic hypertension in a hemodialysis population with extended follow-up. *Int J Artif Organs* 2012 December; 35(12): 1031-8.
14. Yang CY, Yang WC, Lin YP. Postdialysis blood pressure rise predicts long-term outcomes in chronic hemodialysis patients: a four-year prospective observational cohort study. *BMC Nephrol* 2012; 13: 12.
15. Park J, Rhee CM, Sim JJ, et al. A comparative effectiveness research study of the change in blood pressure during hemodialysis treatment and survival. *Kidney Int* 2013 October; 84(4): 795-802.
16. Agarwal R, Andersen MJ, Light RP. Location not quantity of blood pressure measurements predicts mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2008; 28(2): 210-7.
17. Agarwal R. Blood pressure and mortality among hemodialysis patients. *Hypertension* 2010 March; 55(3): 762-8.
18. Agarwal R, Flynn J, Pogue V, Rahman M, Reisin E, Weir MR. Assessment and management of hypertension in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2014 August; 25(8): 1630-46.
19. Sinha AD, Agarwal R. Peridialytic, intradialytic, and interdialytic blood pressure measurement in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2009 November; 54(5): 788-91.
20. Van Buren PN, Kim C, Toto R, Inrig JK. Intradialytic hypertension and the association with interdialytic ambulatory blood pressure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 July; 6(7): 1684-91.
21. Agarwal R. Volume-associated ambulatory blood pressure patterns in hemodialysis patients. *Hypertension* 2009 August; 54(2): 241-7.
22. Agarwal R, Light RP. Intradialytic hypertension is a marker of volume excess. *Nephrol Dial Transplant* 2010 October; 25(10): 3355-61.
23. Nongnuch A, Campbell N, Stern E, El-Kateb S, Fuentes L, Davenport A. Increased postdialysis systolic blood pressure is associated with extracellular overhydration in hemodialysis outpatients. *Kidney Int* 2014 July 30.
24. Chou KJ, Lee PT, Chen CL, et al. Physiological changes during hemodialysis in patients with intradialysis hypertension. *Kidney Int* 2006 May; 69(10): 1833-8.
25. El-Shafey EM, El-Nagar GF, Selim MF, El-Sorogy HA, Sabry AA. Is there a role for endothelin-1 in the hemodynamic changes during hemodialysis? *Clin Exp Nephrol* 2008 October; 12(5): 370-5.
26. Gutierrez-Adrianzen OA, Moraes ME, Almeida AP, et al. Pathophysiological, cardiovascular and neuroendocrine changes in hypertensive patients during the hemodialysis session. *J Hum Hypertens* 2014 October 23.
27. Inrig JK, Van BP, Kim C, Vongpatanasin W, Povsic TJ, Toto RD. Intradialytic hypertension and its association with endothelial cell dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 August; 6(8): 2016-24.
28. Bazzato G, Coli U, Landini S, et al. Prevention of intra- and postdialytic hypertensive crises by captopril. *Contrib Nephrol* 1984; 41: 292-8.
29. Converse RL, Jr, Jacobsen TN, Toto RD, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992 December 31; 327(27): 1912-8.
30. Papademetriou V, Doumas M, Anyfantis P, Faselis C, Kokkinos P, Tsioufis C. Renal nerve ablation for hypertensive patients with chronic kidney disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2014 January; 12(1): 47-54.
31. Rubinger D, Backenroth R, Sapoznikov D. Sympathetic activation and baroreflex function during intradialytic hypertensive episodes. *PLoS One* 2012; 7(5): e36943.
32. Song JH, Lee SW, Suh CK, Kim MJ. Time-averaged concentration of dialysate sodium relates with sodium load and interdialytic weight gain during sodium-profiling hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002 August; 40(2): 291-301.

33. Song JH, Park GH, Lee SY, Lee SW, Lee SW, Kim MJ. Effect of sodium balance and the combination of ultrafiltration profile during sodium profiling hemodialysis on the maintenance of the quality of dialysis and sodium and fluid balances. *J Am Soc Nephrol* 2005 January; 16(1): 237-46.
34. Flanigan MJ, Khairullah QT, Lim VS. Dialysate sodium delivery can alter chronic blood pressure management. *Am J Kidney Dis* 1997 March; 29(3): 383-91.
35. Movilli E, Camerini C, Gaggia P, et al. Role of dialysis sodium gradient on intradialytic hypertension: an observational study. *Am J Nephrol* 2013; 38(5): 413-9.
36. Oberleithner H, Riethmuller C, Schillers H, MacGregor GA, de Wardener HE, Hausberg M. Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007 October 9; 104(41): 16281-6.
37. Dolson GM, Ellis KJ, Bernardo MV, Prakash R, Adrogue HJ. Acute decreases in serum potassium augment blood pressure. *Am J Kidney Dis* 1995 August; 26(2): 321-6.
38. Pun PH, Leirich RW, Honeycutt EF, Herzog CA, Middleton JP. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int* 2011 January; 79(2): 218-27.
39. Fellner SK, Lang RM, Neumann A, Spencer KT, Bushinsky DA, Borow KM. Physiological mechanisms for calcium-induced changes in systemic arterial pressure in stable dialysis patients. *Hypertension* 1989 March; 13(3): 213-8.
40. Gabutti L, Bianchi G, Soldini D, Marone C, Burnier M. Haemodynamic consequences of changing bicarbonate and calcium concentrations in haemodialysis fluids. *Nephrol Dial Transplant* 2009 March; 24(3): 973-81.
41. Kyriazis J, Stamatidis D, Mamouna A. Intradialytic and interdialytic effects of treatment with 1.25 and 1.75 Mmol/L of calcium dialysate on arterial compliance in patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2000 June; 35(6): 1096-103.
42. LeBeouf A, Mac-Way F, Utescu MS, et al. Effects of acute variation of dialysate calcium concentrations on arterial stiffness and aortic pressure waveform. *Nephrol Dial Transplant* 2009 December; 24(12): 3788-94.
43. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999 May 11; 99(18): 2434-9.
44. Briet M, Pierre B, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int* 2012 August; 82(4): 388-400.
45. Georgianos PI, Sarafidis PA, Lasaridis AN. Arterial Stiffness: a Novel Cardiovascular Risk Factor in Kidney Disease Patients. *Curr Vasc Pharmacol* 2013 September 3.
46. Mourad A, Khoshdel A, Carney S, et al. Haemodialysis-unresponsive blood pressure: cardiovascular mortality predictor? *Nephrology (Carlton)* 2005 October; 10(5): 438-41.
47. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004 May; 43(5 Suppl 1): S1-290.
48. Boyle SM, Berns JS. Erythropoietin and Resistant Hypertension in CKD. *Semin Nephrol* 2014; 34(5): 540-9.
49. Kang DH, Yoon KI, Han DS. Acute effects of recombinant human erythropoietin on plasma levels of proendothelin-1 and endothelin-1 in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998 November; 13(11): 2877-83.
50. Munoz MJ, Bayes LY, Sun S, Doss S, Schiller B. Effect of lowering dialysate sodium concentration on interdialytic weight gain and blood pressure in patients undergoing thrice-weekly in-center nocturnal hemodialysis: a quality improvement study. *Am J Kidney Dis* 2011 December; 58(6): 956-63.
51. Inrig JK, Molina C, D'Silva K, et al. Effect of Low Versus High Dialysate Sodium Concentration on Blood Pressure and Endothelial-Derived Vasoregulators During Hemodialysis: A Randomized Crossover Study. *Am J Kidney Dis* 2014 December 16.
52. Tandon T, Sinha AD, Agarwal R. Shorter delivered dialysis times associate with a higher and more difficult to treat blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 2013 June; 28(6): 1562-8.
53. Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. Effects of antihypertensive treatment on endothelial function. *Curr Hypertens Rep* 2011 August; 13(4): 276-81.
54. Saijonmaa O, Metsarinne K, Fyhrquist F. Carvedilol and its metabolites suppress endothelin-1 production in human endothelial cell culture. *Blood Press* 1997 January; 6(1): 24-8.
55. Ott C, Schmid A, Ditting T, et al. Renal denervation in a hypertensive patient with end-stage renal disease and small arteries: a direction for future research. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012 November; 14(11): 799-801.
56. Schlaich MP, Bart B, Hering D, et al. Feasibility of catheter-based renal nerve ablation and effects on sympathetic nerve activity and blood pressure in patients with end-stage renal disease. *Int J Cardiol* 2013 October 3; 168(3): 2214-20.
57. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, et al. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med* 2010 December 9; 363(24): 2287-300.
58. Lacson E Jr, Xu J, Suri RS, et al. Survival with three-times weekly in-center nocturnal versus conventional hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2012 April; 23(4): 687-95.
59. Ok E, Duman S, Asci G, et al. Comparison of 4- and 8-h dialysis sessions in thrice-weekly in-centre haemodialysis: a prospective, case-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2011 April; 26(4): 1287-96.