

هیپرتانسیون در بیماران دیالیزی

دکتر سپیده سیفی^۱

هیپرتانسیون نه تنها یکی از مهمترین علت‌های نارسایی مزمن کلیه مرحله نهایی (ESRD) است بلکه در درصد قابل توجهی از بیماران دیالیزی باقی مانده و در صورت عدم درمان مناسب، به ایجاد بیماری‌های قلبی عروقی (شایعترین علت مرگ در بیماران ESRD) و در نهایت مرگ و میر بیماران دیالیزی کمک می‌کند. هیپرتانسیون باعث هیپرتروفی بطن چپ، دیلاتاسیون حفرات قلبی، افزایش استرس دیواره بطنی، redistribution جریان خون کرونر، ایسکمی میوکارد، فیبروز میوکارد، نارسایی قلبی و آریتمی می‌گردد. شیوع هیپرتانسیون در بیماران همودیالیزی حدود ۸۰٪-۱۰۰ و در بیماران پریتونئال دیالیزی حدود ۵۰٪ می‌باشد.

طبیعت متناوب درمان همودیالیز و تغییرات قابل توجه حجم خارج سلولی در طول درمان و نیز فواصل درمان باعث شده که فشارخون در بیماران همودیالیزی هویت خاص خود را پیدا کند. علاوه بر شیوع زیاد non dipping در بیماران ESRD، هیپرتانسیون ایزوله سیستولیک با افزایش pulse pressure که خود باعث بیماری قلبی عروقی و مرگ می‌گردد در این بیماران شایعتر است. برعکس درمان مناسب هیپرتانسیون در این بیماران به صورت قابل توجه طول عمر آنها را افزایش می‌دهد. فشارخون پائین هم در بیماران ESRD مرگ را افزایش می‌دهد. در واقع یک ارتباط U-shaped بین فشار خون پس از دیالیز و مورتالیتی وجود دارد، یعنی هم در فشار خون‌های بالا و هم در فشار خون‌های پایین مرگ افزایش می‌یابد. علل احتمالی این به ظاهر پارادوکس کاملاً شناخته شده نیست اما مشخص شده اگر تطابق بیماران از نظر فونکسیون و mass بطن چپ انجام گیرد، ارتباط مستقیمی بین فشار خون سیستولیک، pulse pressure و حوادث کشنده و غیر کشنده قلبی عروقی

۱- فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

وجود دارد. بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه زمانی که به دیالیز می‌رسند بسیاری بیماری‌های قلبی عروقی را دارا هستند که منجر به مرگ زود هنگام آنها می‌گردد. در مراحل ابتدایی ابتلاء به نارسایی مزمن کلیه، هیپرتانسیون باعث افزایش mass بطن چپ، بیماری عروق کرونر و نارسایی قلبی می‌گردد اما اثری بر مورتالیتی ندارد، اما پس از گذشت حداقل ۵ سال هیپرتانسیون مستقیماً با حوادث قلبی عروقی و مورتالیتی ارتباط پیدا می‌کند.

پاتوژنز هیپرتانسیون در ESRD

فاکتورهای متعددی در افزایش فشارخون در بیماران دیالیزی دخیل است که عبارتند از:

- ۱- افزایش حجم مایع خارج سلولی (رتانسیون آب و نمک) و سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون :

رتانسیون آب و نمک نقش کلیدی و اساسی را در پاتوژنز هیپرتانسیون در همودیالیز بازی می‌کند. مشاهدات اولیه در بیماران تحت همودیالیز نشان داد که هیپرتانسیون با اصلاح افزایش حجم قابل کنترل است. این فرضیه با تجربه گروه Tassin که بیماران خود را برای سالها روی همودیالیز طولانی مدت و آهسته (۸ ساعت دیالیز، سه بار در هفته) قرار داده بودند قوت گرفت. هیپرتانسیون در بیش از ۹۰٪ بیماران گروه Tassin بدون مصرف دارو کنترل شد و محققین این گروه نتایج خود را به رسیدن به وزن خشک ایده آل نسبت دادند. همچنین آنها متوجه شدند که چندین هفته گذشت زمان بعد از رسیدن به وزن خشک ایده آل لازم است تا بیمار نیاز به داروی آنتی هیپرتانسیو نداشته باشد که این پدیده lag phenomenon گفته می‌شود. بعضی محققین معتقدند که این فنومن از باقی ماندن فاکتورهایی در گردش خون مثل asymmetric dimethyl arginine و مهارکننده‌های Na/K Atpase ناشی می‌شود. این ترکیبات باعث افزایش مقاومت عروقی از طریق کاهش تولید نیتریک اکسید و افزایش کلسیم داخل سلولی می‌گردد.

اما بعضی مطالعات نشان داده که در گروهی از بیماران همودیالیزی کنترل کافی و مناسب حجم خارج سلولی نتوانسته هیپرتانسیون را به طور کامل کنترل کند. در مطالعات

کانادایی و انگلیسی دیالیز nocturnal daily باعث کاهش قابل توجه فشارخون و هیپرتروفی بطن چپ شده بدون تغییر حجم خارج سلولی. پس افزایش حجم خارج سلولی نقش اساسی در پاتوژنز هیپرتانسیون در بیماران همودیالیزی بازی می‌کند اما سایر فاکتورها که بر روی مقاومت عروق محیطی و contractility قلب مؤثرند نیز ممکن است به طور همزمان اعمال اثر کنند.

دیالیز صفاقی تکنیکی است که به دلیل طبیعت دائمی بودن آن باعث کنترل بهتر حجم و در نتیجه کنترل بهتر فشارخون می‌گردد. اما به طور کلی کنترل فشارخون کنترل در بیماران تحت دیالیز صفاقی بهتر از بیماران همودیالیزی نیست بخصوص بعد از دست رفتن باقیمانده فونکسیون کلیه. بیماران تحت دیالیز صفاقی در مقایسه با بیماران همودیالیزی تنها زمانی به کنترل بهتر فشارخون می‌رسند که کاهش وزن در آنها رخ دهد. در بیماران high and high average transporter یکودکسترین باعث کنترل بهبود کنترل حجم، فشارخون و mass بطن چپ می‌گردد.

محتوای محلول دیالیز اثری مستقیم بر انتشار و اثری غیرمستقیم بر اولترافیلتراسیون (دو مکانیسم اصلی فیزیولوژیک برداشت مواد در جریان همودیالیز) دارد. در حال حاضر غلظت استاندارد محلول دیالیز در حدود ۱۴۰ میلی اکی ولان در لیتر و یا بیشتر باعث می‌شود که در بسیاری از بیماران در حین همودیالیز انتقال غیر لازم دیفوزیو سدیم از محلول دیالیز به خون بیمار رخ دهد. به این ترتیب نشان داده شده که افزایش وزن بین جلسات دیالیز و فشارخون در ارتباط بوده با گرادیان سدیم بین محلول دیالیز و پلاسما بیمار. پس رتانسیون سدیم باعث افزایش حجم خارج سلولی، برون ده قلبی، مقاومت عروق محیطی با افزایش کلسیم داخل سلولی و تحریک سمپاتیک می‌گردد. پس محدودیت سدیم خوراکی و کاهش غلظت سدیم محلول دیالیز اثرات مهمی بر کنترل فشارخون از طریق مکانیسم‌های وابسته و غیروابسته به حجم دارد. علاوه بر سدیم غلظت سایر یون‌ها در محلول دیالیز ممکن است اثر مستقیمی در فشارخون داشته باشد. غلظت کلسیم، منیزیم و پناسیم محلول دیالیز همگی بر فشارخون حین همودیالیز مؤثرند. غلظت‌های بالای کلسیم محلول دیالیز (۱/۷۵ در مقایسه با ۱/۲۵ میلی مول) باعث افزایش سفتی عروقی و فشارخون قبل از دیالیز پس از سه هفته می‌گردد.

افزایش حجم مایع خارج سلولی و سدیم exchangeable بدن در بیماران ESRD به دلیل عدم توانایی در دفع، بسیار شایع بوده و باعث افزایش برون ده قلبی و سیستمیک و اسکولار resistance به دلیل تحریک سیستم رنین آنژیوتانسین می‌گردد. سطوح آنژیوتانسین II در این بیماران به صورت غیرمقتضی زیاد است و وجود مهارکننده‌های ouabain like پمپ Na-K ATPase منجر به افزایش سدیم و کلسیم داخل سلولهای عضلات صاف جدار عروق و نهایتاً انقباض عروقی می‌شود. به علاوه افزایش فعالیت سیستم رنین- آنژیوتانسین- آلدوسترون در این بیماران می‌تواند به دلیل بیماری اولیه عروقی، ایسکمی موضعی و یا نفرواسکلروز باشد.

۲- افزایش فعالیت سمپاتیک

افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک یک مکانسیم مهم در ارتباط با هیپرآنسیون و بیماری عروقی در بیماران دیالیزی است.

آسیب پیشرونده به کلیه‌ها باعث فعال شدن سیستم عصبی سمپاتیک از طریق مکانسیم‌هایی می‌گردد که در نهایت باعث مهار نیتریک اکسید و به دنبال آن افزایش آنژیوتانسین II و برون ده سیستم عصبی سمپاتیک می‌شود. همچنین افزایش برون ده آوران سمپاتیک از کلیه‌های بیمار نیز وجود دارد که حد اقل در بعضی بیماران به دنبال نفرکتومی دو طرفه از بین رفته است. شواهد اخیر نشان داده است که افزایش فعالیت سمپاتیک بر اساس سطوح نوراپی نفرین همراه بوده است با افزایش مورتالیتی در بیماران دیالیزی.

افزایش فعالیت سمپاتیک در مبتلایان به ESRD در ارتباط است با افزایش مقاومت عروقی و فشارخون سیستمیک، اما با سطوح پلاسمایی رنین و کاتکولامین‌ها ارتباطی ندارد. با توجه به اینکه این افزایش فعالیت سمپاتیک در بیماران آنفریک دیده نمی‌شود لذا به نظر می‌رسد سیگنال آوران ایجاد کننده افزایش فعالیت سمپاتیک از خود کلیه منشاء می‌گیرد. افزایش حجم بیشتر از ۶٪ وزن بدن باعث افزایش فعالیت سمپاتیک می‌گردد. بعلاوه کاهش حجم بدنبال دیالیز و بالانس منفی سدیم نیز باعث افزایش فعالیت سمپاتیک شده و افزایش فشارخون در بخش پایانی دیالیز را در بعضی بیماران سبب می‌گردد.

با توجه به اهمیت فعالیت سیستم سمپاتیک در ایجاد هیپرتانسیون و عوارض قلبی

عروقی در بیماران دیالیزی، استفاده از بتا بلاکرها در این بیماران می‌تواند با کاهش ریسک مرگ همراه باشد. sleep apnea در بیماران دیالیزی شایع است و همراه می‌باشد با فعالیت سیستم سمپاتیک، هیپرتانسیون و ریتم غیر طبیعی روزانه فشارخون و یک ریسک فاکتور غیر وابسته حوادث قلبی عروقی در بیماران دیالیزی. تشخیص sleep apnea در بیماران حائز اهمیت است چون اصلاح آن به کنترل فشارخون کمک می‌کند.

۳- اختلال در وازودیلاسیون وابسته به اندوتلیوم

اندوتلیوم عروقی تولید مواد وازواکتیوی می‌کند که منجر به انقباض یا ریلکس شدن عضلات صاف جدار عروق می‌گردد. یکی از این مواد نیتریک اکسید NO بوده که باعث وازودیلاسیون و مهار پرولیفراسیون عضلات صاف جدار عروق می‌شود. کمبود NO در مبتلایان به ESRD وجود دارد که به ایجاد هیپرتانسیون کمک می‌کند. یک مهارکننده اندوژن NO بنام آسیمتریک دی متیل آرژینین ADMA در بدن مبتلایان به ESRD تجمع می‌یابد. سطوح ADMA با انجام همودیالیز حدود ۶۵٪ کاهش می‌یابد. کاهش آمینواسید آرژینین ناشی از سوءتغذیه پروتئینی خود به کاهش سوبسترای NO کمک کرده و اثرات ADMA را تشدید می‌کند. سطوح پلاسمایی ADMA در مبتلایان به ESRD آنقدر زیاد نیست که خود باعث وازوکونسترکسیون گردد اما اختلال در وازودیلاسیون را در این بیماران سبب می‌گردد.

افزایش سطوح پلاسمایی وازوکونسترکتور قوی اندوتلین-۱ در مبتلایان به ESRD وجود دارد.

حاصل ضرب بالای کلسیم و فسفر و در نهایت کلسیفیکاسیون و سفتی عروقی نیز در بروز هیپرتانسیون دخیل است.

۴- استفاده از اریتروپوئتین (EPO)

حدود یک سوم مبتلایان به نارسایی کلیه که تحت درمان با EPO هستند دچار افزایش فشارخون حدود ۱۰ میلیمتر جیوه و یا بیشتر می‌شوند. علت افزایش فشارخون در این بیماران، افزایش ویسکوزیتی خون، افزایش پاسخهای پرسور به ترکیبات وازواکتیو اندوژن، دیس فنوکسیون اندوتلیال عروقی و اثرات وازوکونسترکتور مستقیم EPO می‌باشد.

۵ - هیپرپاراتیروئیدیسم ثانوی

هیپرپاراتیروئیدیسم ثانوی باعث ورود کلسیم به داخل سلولهای عضلات صاف جدار عروق شده و انقباض این سلولها و در نتیجه هیپرتانسیون را سبب می‌گردد. تزریق پاراتهورمون به افراد نرمال باعث هیپرتانسیون می‌شود. درمان هیپرپاراتیروئیدیسم ثانوی با آلفا کلسیدول در مبتلایان به ESRD منجر به کاهش فشارخون شده است.

۶ - سایر علل مولد هیپرتانسیون

وجود هیپرتانسیون از قبل، مصرف سیگار، توکسین‌های یورمیک، غلظت‌های سدیم و پتاسیم مایع دیالیز، جلسات کوتاه همودیالیز و در نهایت اختلال خواب و آپنه حین خواب.

درمان هیپرتانسیون در بیماران دیالیزی

اصول درمان هیپرتانسیون در بیماران دیالیزی عبارتست از: رسیدن به وزن خشک درست برآورد شده، تجویز دیالیز مناسب و با دوز و زمان کافی، حفظ بالانس سدیم حین دیالیز، محدودیت مصرف آب و نمک و در نهایت مصرف دارو.

افزایش ۲/۵ کیلوگرم وزن بین دو جلسه دیالیز با افزایش قابل توجه فشارخون همراه است و ارتباط مهمی بین این دو موجود می‌باشد. در صورتیکه فرد با دیالیز و اولترافیلتراسیون مناسب و نیز محدودیت مصرف نمک به وزن خشک خود نرسد، استفاده از داروهای متعدد ضد فشارخون نمی‌تواند مؤثر واقع شود. اندازه گیری BNP راهی مؤثر برای برآورد حجم است.

روش‌های درمانی دیالیز بیشتر intensive مثل دیالیز nocturnal daily و یا دیالیز روزانه کوتاه مدت، باعث کنترل بهتر هیپرتانسیون در مقایسه با همودیالیز conventional می‌گردد. این اثرات وابسته است به تنظیم بهتر حجم خارج سلولی و / یا برداشت مولکول‌های پرسور با وزن مولکولی زیاد.

در مطالعات نشان داده شده به دنبال شیفت بیماران دیالیزی از روش همودیالیز conventional به nocturnal daily دیالیز طولانی مدت پس از گذشت ۱-۲ ماه فشارخون به صورت قابل توجهی کاهش می‌یابد که به دلیل کاهش مقاومت عروق محیطی است و برون ده قلب کاهشی نمی‌یابد. سطوح پلاسمایی نوراپی نفرین کاسته شده و فونکسیون

اندوتلیال بهبود می‌یابد. این نتایج نشان‌دهنده بعضی مکانیسم‌های غیر وابسته به حجم دخیل در کنترل هیپرتانسیون در دیالیزهای طولانی مدت می‌باشد.

داروهای انتخابی در درمان هیپرتانسیون بیماران دیالیزی

با توجه به استفاده از روش‌های دیالیز conventional کوتاه مدت (حداکثر ۴ ساعته) در اکثر نقاط دنیا، تعجبی ندارد که بیش از ۲/۳ بیماران دیالیزی هیپرتانسیون نیاز به دارو درمانی دارند. دریافت داروهای آنتی هیپرتانسیون نشان داده شده که ریسک مرگ را در بیماران دیالیزی کاهش می‌دهد. برخی مطالعات پیشنهاد کننده این مطلب است که مصرف مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین و مهارکننده‌های رسپتور آنژیوتانسین باعث افزایش طول عمر بیماران می‌گردد، اما در صورت مصرف این داروها می‌بایست به سرم پتاسیم توجه زیادی شود. مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین و مهارکننده‌های رسپتور آنژیوتانسین هیپرتروفی بطن چپ را کاهش داده و مصرف توأم آنها ممکن است اثر اضافه تری داشته باشد. از بلوک کننده‌های کانال کلسیم و بتا بلاکرها نیز می‌توان استفاده کرد.

نتیجه گیری

اثرات خطیر هیپرتانسیون در بیماران همودیالیزی حتی قبل از شروع همودیالیز وجود دارد، اما کمک غیر وابسته آن به مرگ ممکن است سالها زمان ببرد تا اثبات گردد. اگرچه کنترل حجم خارج سلولی توسط اولترافیلتراسیون و محدودیت نمک خوراکی نقش کلیدی و اساسی در کنترل هیپرتانسیون دارد اما کاهش غلظت سدیم محلول دیالیز ممکن است بتواند به کنترل فشارخون کمک کند. شیفت از روش‌های دیالیز conventional به همودیالیز روزانه طولانی مدت باعث کاهش فشارخون، کاهش مقاومت عروقی و سطوح پلاسمایی نوراپی نفرین شده و بهبود فونکسیون اندوتلیال را سبب می‌گردد. استفاده از داروهای آنتی هیپرتانسیون باید در بیماران دیالیزی با ریسک بالای قلبی عروقی در نظر گرفته شود.