

Paweł Stróżecki, Mariusz Flisiński, Andrzej Brymora,
Robert Kurowski, Witold Doroszewski, Grażyna Zarzycka-Lindner,
Agnieszka Oręziak, Jacek Manitius

PRACA ORYGINALNA

Katedra i Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych,
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Ocena stosowania leków blokujących układ renina–angiotensyna–aldosteron u chorych hemodializowanych

The evaluation of renin–angiotensin–aldosterone system blocking drugs use in hemodialysed patients

Summary

Background Congestive heart failure (CHF) is common concomitant disease in hemodialysed patients (HD). Renin–angiotensin–aldosterone system (RAA) blockers are standard therapy in CHF, but there is lack of studies evaluating the effectiveness and safety of such treatment in HD patients. Many authors point at inadequate cardiovascular therapy in hemodialysed patients. The aim of the study was to analyze the prevalence of RAA blocking drugs use in HD patients and factors limiting this therapy.

Material and methods The study was cross-sectional analysis of 102 hemodialysed patients, aged 28–86 years (mean 59 ± 13). We investigated the prevalence of RAA blocking drugs use in respect to symptoms of CHF, blood pressure, potassium concentration and dialysis adequacy.

Results Symptoms of CHF were found in 46 (45%) HD patients. RAA blocking drugs (angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin receptor blocker (ARB) were taken by 46 (45%) HD patients; in 57% patients with CHF and in 36% HD patients without symptoms of CHF, respectively ($p < 0.05$). Potassium concentration was lower in CHF patients treated with ACEI/

/ARB compared with patients without CHF treated with ACEI/ARB (5.4 ± 0.6 vs. 6.0 ± 0.6 mmol/l; $p < 0.01$). Hyperkalaemia and low arterial pressure were main contraindications for ACEI/ARB use in HD patients.

Conclusions The study confirmed high prevalence of congestive heart failure symptoms in hemodialysed patients. ACEI/ARB use in HD patients with CHF is associated with lower risk of hyperkalaemia than in HD patients without CHF. Lack of clinical studies results in many questions regarding optimal therapy of CHF in HD patients unresolved.

key words: hemodialysis, heart failure, angiotensin converting enzyme inhibitors, potassium, renin–angiotensin–aldosterone system

Arterial Hypertension 2007, vol. 11, no 4, pages 310–317.

Adres do korespondencji: dr med. Paweł Stróżecki
Katedra i Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób
Wewnętrznych Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu,
Collegium Medicum w Bydgoszczy
ul. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz
tel.: (052) 585–40–30, faks: (052) 585–40–30
e-mail: st_pawel@cm.umk.pl

 Copyright © 2007 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią najczęstszą przyczynę zgonów wśród chorych dializowanych [1]. Niewydolność serca występuje u około jednej trzeciej pacjentów dializowanych [2] i jest jedną z częstych przyczyn zgonu w tej populacji [3]. W wielu dużych badaniach klinicznych wykazano, że inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitors*) zmniejszają śmiertelność chorych z niewydolnością serca, jednak

w większości z nich wyłączono chorych z obniżoną filtracją kłębuszkową. Opublikowano wprawdzie wyniki analiz wskazujących na korzystne znaczenie rokownicze stosowania ACEI u chorych dializowanych w odniesieniu do śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej [4, 5], natomiast jak dotąd brak randomizowanych badań klinicznych w tej grupie chorych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ACEI. Wykazano natomiast, że ACEI powodują redukcję przerostu lewej komory u chorych hemodializowanych niezależną od efektu hipotensyjnego [6], a także korzystny wpływ stosowania ACEI na zmniejszenie sztywności tętnic [7]. Pomimo tych zachęcających danych częstość stosowania ACEI u pacjentów dializowanych jest niska (wynosi 14–48%) [4, 8–10]. Znacznie mniej danych jest dostępnych na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania antagonistów receptora AT₁ (ARB, *angiotensin receptor blockers*) [11] oraz antagonistów aldosteronu u chorych dializowanych [12, 13].

Celem pracy była ocena częstości stosowania leków blokujących układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) u chorych hemodializowanych (HD), ze szczególnym uwzględnieniem chorych z niewydolnością serca, oraz próba analizy czynników determinujących niestosowanie leków blokujących RAA w tej populacji chorych.

Material i metody

Badanie jest przekrojową analizą chorych hemodializowanych w Stacji Dializ Katedry i Kliniki Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy. Kryterium włączenia był co najmniej 3-miesięczny okres leczenia nerkozastępczego hemodializami w chwili włączenia do analizy, w kwietniu 2005 roku. Analizą objęto 102 chorych HD w wieku 28–86 lat (średnia wieku 59 ± 13), w tym 44 kobiety oraz 58 mężczyzn. Przyczyną przewlekłej niewydolności nerek w badanej grupie chorych były: przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek u 39 chorych, nefropatie w chorobach układowych u 5 chorych, cukrzyca typu 1 u 4 chorych, cukrzyca typu 2 u 12 chorych, nefropatia nadciśnieniowa i niedokrwienna u 17 chorych, wielotorbielotowe zwyrodnienie nerek u 6 chorych, amyloidoza wtórna u 5 chorych, nefropatie cewkowo-śródmiąższowe u 4 chorych, szpiczak mnogi u 1 chorego, stan po obustronnej nefrektomii z powodu raka nerki u 1, zaś przyczyna PChN u 8 chorych pozostała nieznaną.

Pacjenci byli dializowani 3 razy w tygodniu od 3,5 do 5 godzin z użyciem płynu wodorowęglanowego.

Łączny czas leczenia nerkozastępczego wynosił od 3 do 267 miesięcy, średnio 79 ± 71 miesięcy. Ciśnienie tętnicze skurczowe (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*) przed HD mierzono metodą Korotkowa w pozycji siedzącej, a następnie obliczono na ich podstawie ciśnienie tętna (PP = SBP – DBP). Do analizy wykorzystano także rutynowe oznaczenia wykonywane u chorych hemodializowanych: stężenie azotu mocznika (BUN, *blood urea nitrogen*) w surowicy przed i po zabiegu hemodializy, stężenie kreatyniny, stężenie hemoglobiny, stężenie wodorowęglanów (HCO₃⁻) oraz stężenie potasu przed środkową dializą w tygodniu. Wskaźnik dializy Kt/V obliczono według równania Daugirdasa [14].

Jako kryterium rozpoznania hiperkaliemii przyjęto $K^+ \geq 5,5$ mmol/l [15, 16]. Rozpoznanie niewydolności serca ustalono na podstawie objawów klinicznych, a nasilenie objawów oceniano według klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA) [17]. Na podstawie dokumentacji medycznej oceniono częstość stosowania leków blokujących układ RAA — inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora AT₁ dla angiotensyny II. Żaden z chorych nie otrzymywał antagonisty aldosteronu. Oceniono także częstość stosowania leków blokujących receptory β , jako leków o udowodnionym korzystnym wpływie rokowniczym w niewydolności serca [18].

Analiza statystyczna: rozkład zmiennych sprawdzano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Dane przedstawiono jako średnia \pm odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*). Różnice między grupami oceniano przy pomocy testu *t*-Studenta w przypadku prób o rozkładzie normalnym oraz testu Manna-Whitneya w przypadku prób niemających rozkładu normalnego. Proporcje w grupach oceniano przy pomocy testu chi-kwadrat (χ^2). Jako znamienne statystycznie przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

W analizowanej grupie 102 pacjentów hemodializowanych inhibitorami konwertazy angiotensyny leczonych było 41 chorych, a antagonistami receptora AT₁ angiotensyny II 5 chorych, co stanowi w sumie 46 chorych (45% badanych). Pacjenci przyjmowali następujące preparaty: enalapril w dawce 5 mg/d. — 2 chorych, w dawce 10 mg/d. — 3 chorych, w dawce 20 mg/d. — 5 chorych; cilazapril w dawce 1 mg/d. — 1 chory; lisinopril w dawce 5 mg/d. — 2 chorych, w dawce 10 mg/d. — 5 chorych, w dawce 20 mg/d. — 1 chora; perindopril w dawce 2 mg/d. — 18 chorych,

Tabela I. Porównanie chorych HD otrzymujących leki blokujące RAA z chorymi nieotrzymującymi leków blokujących RAA
Table I. Comparison of HD patients treated with RAA system blocking drugs and HD patients not treated with RAA system blocking drugs

Parametr	Pacjenci leczeni lekami blokującymi układ RAA n = 46	Pacjenci nie leczeni lekami blokującymi układ RAA n = 56	Wartość p
Wiek (lata)	61 ± 12	57 ± 13	NS
Kobiety	15 (33%)	29 (52%)	< 0,05
Czas leczenia nerkozastępczego (miesiące)	62 ± 58	92 ± 77	< 0,05
SBP [mm Hg]	138 ± 23	125 ± 24	< 0,01
DBP [mm Hg]	76 ± 9	73 ± 11	NS
PP [mm Hg]	62 ± 19	52 ± 16	< 0,01
CHF	26 (56%)	20 (36%)	< 0,05
BUN przed HD [mg/dl]	59,8 ± 14,0	65,4 ± 15,3	NS
Kreatynina przed HD [mg/dl]	10,3 ± 2,5	11,0 ± 2,4	NS
Kt/V	1,19 ± 0,21	1,31 ± 0,32	< 0,05
Hb [g/dl]	10,2 ± 1,1	11,0 ± 1,4	< 0,01
K ⁺ [mmol/l]	5,63 ± 0,67	5,74 ± 0,71	NS
HCO ₃ ⁻ [mmol/l]	20,4 ± 2,7	20,4 ± 2,4	NS
Leczeni β-adrenolitykiem	20 (43%)	13 (23%)	< 0,05

SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; PP (pulse pressure) — ciśnienie tętna; CHF (congestive heart failure) — niewydolność serca; BUN (blood urea nitrogen) — stężenie mocznika we krwi; HD — hemodializa

w dawce 4 mg/d. — 4 chorych oraz losartan w dawce 12,5 mg/d. — 1 chora, w dawce 25 mg — 3 chorych oraz w dawce 50 mg/d. — 1 chory. Na potrzeby przedstawionej analizy chorych tych rozpatrywano łącznie — Grupa RAA+. Porównanie chorych a grupy RAA+ z pacjentami HD nieotrzymującymi leków blokujących układ RAA (Grupa RAA-) przedstawiono w tabeli I. Leki blokujące receptory β-adrenergiczne stosowało w sumie 33 chorych (32%).

Niewydolność serca u chorych hemodializowanych

W badanej grupie chorych hemodializowanych niewydolność serca (CHF, *congestive heart failure*) rozpoznano u 46 chorych (45%), w tym u 40 chorych w II klasie wg NYHA oraz u 6 chorych w III klasie wg NYHA. Wśród chorych z objawami CHF leki blokujące układ RAA przyjmowało 26 z 46 chorych (57%), podczas gdy wśród chorych bez niewydolności ACEI otrzymywało 20 z 56 chorych (36%) ($p < 0,05$ vs. CHF, $\chi^2 = 4,41$). Nie stwierdzono natomiast statystycznie znamiennej różnicy w częstości stosowania leków β-adrenolitycznych między chorymi z objawami niewydolności serca a chorymi bez objawów CHF.

W grupie chorych z niewydolnością serca hiperkalemia ($K^+ \geq 5,5$ mmol/l) występowała u 23 chorych (50%). U chorych z objawami CHF nieotrzymujących leków blokujących układ RAA hiperkale-

mia występowała u 13 z 20 chorych (65%), w tym K^+ 6,0–6,5 mmol/l u 5 chorych, a u 3 chorych osiągnęła wartości $K^+ > 6,5$ mmol/l przed dializą. U tych chorych hiperkalemia była przeciwwskazaniem do włączenia leków blokujących układ RAA. U kolejnych 5 chorych przyczyną niewłączenia ACEI była hipotonia z SBP przed HD ≤ 100 mm Hg. U pozostałych 2 chorych z objawami niewydolności serca, nieotrzymujących leków blokujących układ RAA, nie stwierdzono ewidentnych przeciwwskazań do włączenia ACEI lub ARBs. Porównanie chorych z niewydolnością serca i chorych bez niewydolności serca przedstawiono w tabeli II.

Leczenie ACEI lub ARBs a hiperkalemia u chorych hemodializowanych

Hiperkalemia ze stężeniem K^+ przed HD $\geq 5,5$ mmol/l występowała u 60 (59%) chorych hemodializowanych, w tym u 32 chorych (31%) stężenie K^+ było wyższe niż 6,0 mmol/l.

Wśród chorych HD leczonych ACEI lub ARBs hiperkalemia ze stężeniem $K^+ \geq 5,5$ mmol/l występowała u 24 chorych (52%), podczas gdy wśród chorych nieprzyjmujących leków blokujących układ RAA u 36 chorych (64%) (NS). Porównano grupy pacjentów ze stężeniem K^+ przed HD $< 5,5$ mmol/l z chorymi z K^+ przed HD $\geq 5,5$ mmol/l, a wyniki przedstawiono w tabeli III.

Tabela II. Porównanie chorych HD z objawami niewydolności serca z chorymi bez objawów niewydolności serca
Table II. Comparison of HD patients with symptoms of congestive heart failure and HD patients without symptoms of congestive heart failure

Parametr	Pacjenci HD z objawami CHF (n = 46)	Pacjenci HD bez objawów CHF (n = 56)	Wartość p
Wiek (lata)	64 ± 11	54 ± 12	< 0,001
Kobiety	21 (46%)	23 (41%)	NS
Czas leczenia nerkozastępczego (miesiące)	60 ± 54	94 ± 79	< 0,05
SBP [mm Hg]	134 ± 25	129 ± 24	NS
DBP [mm Hg]	75 ± 10	74 ± 11	NS
PP [mm Hg]	59 ± 20	55 ± 17	NS
BUN przed HD [mg/dl]	62,2 ± 15,9	63,4 ± 14,1	NS
Kreatynina przed HD [mg/dl]	9,6 ± 2,3	10,9 ± 2,5	< 0,01
Kt/V	1,21 ± 0,21	1,29 ± 0,33	NS
Hb [g/dl]	10,6 ± 1,2	10,6 ± 1,4	NS
K ⁺ [mmol/l]	5,53 ± 0,70	5,81 ± 0,66	< 0,05
HCO ₃ ⁻ [mmol/l]	20,3 ± 2,8	20,5 ± 2,4	NS
Leczeni ACEI lub ARBs	26 (57%)	20 (36%)	< 0,05
Leczeni β-adrenolitykiem	16 (35%)	17 (30%)	NS

ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*) — inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę; ARBs (*angiotensin receptor blocker*) — antagonist receptoru angiotensyny

Tabela III. Porównanie chorych HD ze stężeniem potasu przed HD < 5,5 mmol/l z chorymi z hiperkaliemią ≥ 5,5 mmol/l
Table III. Comparison of patients with potassium concentration before HD < 5,5 mmol/l and patients with potassium concentration before HD ≥ 5,5 mmol/l

Parametr	Pacjenci HD z K ⁺ < 5,5 mmol/l (n = 42)	Pacjenci HD z K ⁺ ≥ 5,5 mmol/l (n = 60)	Wartość p
Wiek (lata)	57 ± 11	60 ± 13	NS
Kobiety	17 (40%)	26 (43%)	NS
Czas leczenia nerkozastępczego (miesiące)	75 ± 60	81 ± 77	NS
SBP [mm Hg]	135 ± 24	128 ± 25	NS
DBP [mm Hg]	75 ± 10	74 ± 11	NS
PP [mm Hg]	60 ± 18	54 ± 18	NS
BUN przed HD [mg/dl]	58,7 ± 14,0	65,8 ± 15,0	< 0,02
Kreatynina przed HD [mg/dl]	10,1 ± 2,4	10,5 ± 2,2	NS
Kt/V	1,21 ± 0,17	1,28 ± 0,34	NS
Hb [g/dl]	10,5 ± 1,4	10,7 ± 1,3	NS
HCO ₃ ⁻ [mmol/l]	20,3 ± 2,6	20,6 ± 2,5	NS
Leczeni ACEI lub ARBs	22 (52%)	24 (40%)	NS
Leczeni β-adrenolitykiem	11 (26%)	22 (37%)	NS
Niewydolność serca	23 (55%)	23 (38%)	NS
Cukrzyca	8 (19%)	8 (13%)	NS

Porównano także stężenie potasu przed hemodializą w 4 grupach chorych hemodializowanych w zależności od występowania lub nie objawów niewydolności serca oraz stosowania lub nie leków blokujących układ RAA. Wyniki przedstawiono na rycinie 1. Stężenie K^+ u chorych z objawami CHF leczonych ACEI/ARB ($5,4 \pm 0,6$ mmol/l) było znacznie niższe w porównaniu do chorych bez CHF leczonych ACEI/ARB ($6,0 \pm 0,6$ mmol/l) ($p < 0,01$) oraz chorych bez objawów CHF nieleczonych ACEI/ARB ($5,7 \pm 0,7$ mmol/l) ($p < 0,05$).

Dyskusja

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią najczęstszą przyczynę zgonów wśród chorych dializowanych [1]. Niewydolność serca jest częstą chorobą współistniejącą u pacjentów dializowanych, którą stwierdzano aż u 35% chorych [2]. Jest również jedną z częstszych przyczyn zgonu w tej populacji — w Polsce w roku 1998 niewydolność serca stanowiła przyczynę 25% wszystkich zgonów [3]. Inhibitory konwertazy angiotensyny od czasu opublikowania wyników badania *Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study* (CONSENSUS) oraz kolejnych randomizowanych prób klinicznych stanowią standard leczenia niewydolności serca [19]. Jednak w większości z tych badań — CONSENSUS, *Studies of Left Ventricular Dysfunction* (SOLVD), *Trandolapril Cardiac Evaluation* (TRACE), *Survival and Ventricular Enlargement* (SAVE) — upośledzenie czynności wydalniczej nerek (stężenie kreatyniny $> 2,0$ — $> 3,4$ mg/dl) stanowiło kryterium wyłączenia, a więc nie brali w nich udziału również pacjenci dializowani [20]. Pomimo braku randomizowanych badań klinicznych oceniających leczenie ACEI u chorych dializowanych, opublikowano wyniki analiz wskazujących na korzystne znaczenie rokownicze leczenia ACEI w odniesieniu do śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej w tej grupie chorych [4, 5]. Opublikowano także wyniki badań, w których wykazano redukcję przerostu lewej komory u chorych hemodializowanych w czasie leczenia ACEI niezależną od efektu hipotensyjnego oraz korzystny wpływ stosowania ACEI na zmniejszenie sztywności tętnic [6, 7]. Zaś przerost lewej komory, jak i zwiększona sztywność tętnic są niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu u chorych dializowanych [21, 22].

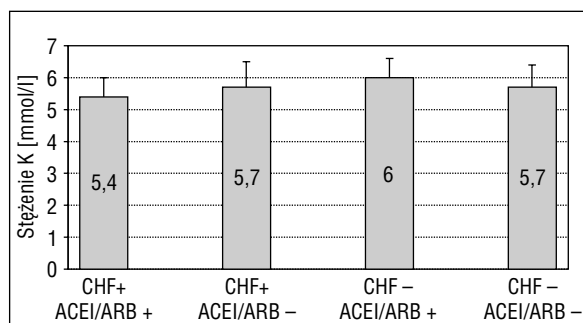
Pomimo tych danych, częstość stosowania ACEI u pacjentów dializowanych jest niska i wynosi 14–48% [4, 8–10]. Znacznie mniej danych jest dostępnych na temat stosowania ARBs [11], a prace na temat stosowania antagonistów aldosteronu u chorych dializowanych obejmują bardzo małe grupy pacjentów [12, 13], choć wyniki tych doniesień zachęcają do dalszych badań.

Efrati i wsp. w badaniu porównującym przeżycie chorych HD leczonych ACEI z grupą chorych nieotrzymujących leków z tej grupy, wykazali redukcję śmiertelności całkowitej o 52% ($p = 0,019$). Redukcja ryzyka była szczególnie duża u chorych poniżej 65. roku życia (o 79%), podczas gdy po 65. roku życia nie było różnicy w długości przeżycia w grupie leczonych i nieleczonych ACEI. Niestety w pracy tej nie podano, jak zachowało się stężenie potasu w zależności od leczenia ACEI [4].

W kolejnej analizie obejmującej 3716 chorych hemodializowanych, z dużym — sięgającym 50% odsetkiem pacjentów ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, nie wykazano korzystnego wpływu ACEI ani leków β -adrenolitycznych na śmiertelność chorych HD, natomiast stosowanie antagonistów wapnia wiązało się z 21-procentową redukcją ryzyka śmiertelności całkowitej i 26-procentową redukcją śmiertelności sercowo-naczyniowej. Pomimo wysokiej chorobowości sercowo-naczyniowej w badanej populacji, inhibitory konwertazy angiotensyny stosowano zaledwie u 23% chorych, leki blokujących receptory β -adrenolityki u 18% chorych, a kwas acetylosalicylowy u 15% chorych [8].

Okres dializoterapii u chorego z przewlekłą niewydolnością nerek nie stanowi przeciwwskazania do stosowania ACEI ani ARBs. Leczenie to wymaga jednak szczególnej ostrożności, dostosowania dawki do stopnia upośledzenia czynności wydalniczej nerek oraz monitorowania stężenia potasu [19, 22].

Najczęstszymi wskazaniami do włączenia ACEI i ARBs u chorych dializowanych są naciśnienie tętnicze oraz niewydolność serca. Potwierdzają to rów-



Rycina 1. Stężenie potasu w badanych grupach chorych. Stężenie K^+ u chorych z objawami CHF leczonych ACEI/ARB było znacznie niższe w porównaniu z chorymi bez CHF leczonych ACEI/ARB ($p < 0,01$) oraz chorych bez objawów CHF nieleczonych ACEI/ARB ($p < 0,05$)

Figure 1. Potassium concentration in study groups. K^+ concentration was significantly lower in patients with CHF treated with ACEI/ARB than in patients without symptoms of CHF treated with ACEI/ARB ($p < 0,01$) and significantly lower than in patients without symptoms of CHF not treated with ACEI/ARB ($p < 0,05$)

niez uzyskane przez autorów niniejszej pracy wyniki (tab. I). Inhibitory konwertazy angiotensyny stanowią standardowe postępowanie w leczeniu niewydolności serca — postępowanie o uznanym korzystnym znaczeniu rokowniczym w populacji ogólnej. Wprawdzie w analizowanej populacji chorych HD z objawami CHF częstość stosowania tych leków była wyższa w porównaniu z chorymi bez niewydolności serca, ale może rodzić się pytanie, dlaczego nie wszyscy chorzy z rozpoznaniem niewydolności serca byli leczeni ACEI lub ARBs. U większości — lecz nie u wszystkich chorych — brak tego leczenia można tłumaczyć hiperkaliemią i hipotonią.

Warty odnotowania jest również fakt, że stężenie hemoglobiny było niższe w grupie chorych otrzymujących ACEI/ARBs. Istnieją prace wskazujące na możliwość niekorzystnego wpływu ACEI i ARBs na erythropoezę i powodowanie przez te leki zmniejszonej odpowiedzi na erytropoetynę. Jednak ostatnie publikacje tych obaw nie potwierdzają [10].

U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie aldosteronu jest zwiększone. Jest to mechanizm adaptacyjny w odpowiedzi na zmniejszone nerkowe wydalanie potasu. Aldosteron prowadzi do zwiększonego wydzielania potasu w przewodzie pokarmowym (jelito grube) oraz zwiększonego transportu potasu z przestrzeni pozakomórkowej do wnętrza komórek [23]. Jelitowe wydzielanie potasu zwiększa się pod wpływem mineralokortykoidów, a zmniejsza pod wpływem spironolaktonu [24]. W eksperymentalnym modelu przewlekłej niewydolności nerek wykazano zmniejszone wydzielanie potasu przez komórki jelita grubego pod wpływem losartanu [25]. Tak więc stosowanie leków blokujących układ RAA u chorych dializowanych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hiperkaliemii poprzez zmniejszone jelitowe wydzielanie potasu oraz zmniejszony transport z przestrzeni pozakomórkowej do wnętrza komórek [15]. Ryzyko hiperkaliemii jest zwiększone zarówno u chorych z bezmoczem, jak i z zachowaną resztkową czynnością wydalniczą nerek [15]. Innymi czynnikami ryzyka hiperkaliemii u chorych hemodializowanych są: niewłaściwa dieta, długotrwałe głodzenie, kwasica metaboliczna, hiperglikemia, przedawkowanie preparatów narpastnicy, stosowanie β -adrenolityków lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAID, *non-steroid anti inflammatory drugs*) [15]. Mnogość czynników prowadzących do hiperkaliemii u chorych hemodializowanych sprawia, że u wielu z nich nie jest możliwe włączenie leków blokujących układ RAA.

Niewydolność serca prowadzi do zwiększonej aktywacji układu RAA. Wtórny hiperaldosteronizm prowadzi do zwiększonego wydalania potasu drogą przewodu pokarmowego lub przesunięcia potasu

z przestrzeni pozakomórkowej do wnętrza komórek. Stąd może wynikać niższe stężenie potasu w grupie chorych z niewydolnością serca leczonych lekami blokującymi układ RAA, w porównaniu z pacjentami bez niewydolności serca otrzymującymi leki blokujące RAA (ryc. 1). U chorych z objawami niewydolności serca stwierdzono także niższe stężenie kreatyniny, które może świadczyć o mniejszej masie tkanki mięśniowej u tych chorych. Mięśnie zaś są tkanką charakteryzującą się dużą zawartością potasu. Niewydolność serca prowadzi również do zmniejszonego apetytu, a z tym może wiązać się mniejsze spożycie potasu w diecie.

Nie ma jak dotąd badań porównujących wpływ ACEI i ARBs na stężenie potasu u chorych hemodializowanych. Natomiast porównano wpływ ACEI (lisinopril) z wpływem ARBs (walsartan) na stężenie potasu i aldosteronu u chorych z upośledzeniem funkcji wydalniczej nerek, niedializowanych. Wykazano, że u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ po włączeniu 10 mg lisinoprilu stężenie potasu wzrosło znamienne z jednoczesnym spadkiem stężenia aldosteronu, podczas gdy włączenie 80 mg walsartanu nie spowodowało znamiennych zmian stężenia K^+ ani aldosteronu. Stąd wniosek autorów, że leczenie ARBs u chorych z przewlekłą chorobą nerek wiąże się z mniejszym ryzykiem hiperkaliemii niż stosowanie ACEI [14]. Podobną analizę przeprowadzono u chorych dializowanych otrzewnowo, porównując enarenal (10 mg) i kandesartan (8 mg). Po 4 tygodniach stosowania tych leków nie wykazano istotnych zmian stężenia potasu, natomiast stężenie aldosteronu obniżyło się w obu grupach. Hiperkaliemia ($\text{K}^+ > 5,5 \text{ mmol/l}$) wystąpiła u 13,1% chorych, a czynnikiem ryzyka jej wystąpienia była mała dawka dializy z $\text{Kt/V} < 2,0$ oraz niska lub niska-średnia przepuszczalność otrzewnej w teście PET [11].

Poszczególne inhibitory konwertazy angiotensyny mogą różnić się między sobą pod względem wpływu na stężenie potasu u chorych hemodializowanych. Wykazano na przykład, że stosowanie fosinoprilu wiąże się z mniejszym wzrostem stężenia potasu niż stosowanie enalaprilu [26].

W analizowanej grupie chorych HD hiperkaliemia z $\text{K}^+ \geq 5,5 \text{ mmol/l}$ występowała u 60 (59%) chorych, a $\text{K}^+ > 6,0 \text{ mmol/l}$ stwierdzono u 32 (31%) chorych. Nie stwierdzono natomiast znamiennej różnicy w częstości stosowania leków blokujących układ RAA między grupami z $\text{K}^+ \geq$ i $< 5,5 \text{ mmol/l}$. Wyższe wartości BUN przed HD u chorych z hiperkaliemią przy braku różnic we wskaźniku dializy Kt/V mogą wskazywać na niedostateczne przestrzeganie zaleceń dietetycznych przez tych chorych lub na zwiększony katabolizm i związane z nim uwalnianie potasu z tkanek.

Ponieważ poniższa analiza ma charakter przekrojowy, a nie prospektywny, nie można również wykluczyć, że chorzy, u których włączono leki blokujące układ RAA, mieli wyjściowo niższe stężenia K^+ , natomiast u chorych z wyższymi stężeniami K^+ właśnie z tego powodu leków blokujących RAA nie włączono.

Wielu autorów wskazuje na nieadekwatne leczenie chorób układu krążenia u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [19, 27]. Culleton i Hammelgarn w pracy poświęconej nieadekwatnemu leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych dializowanych wymieniają następujące bariery, które mogą być odpowiedzialne za to zjawisko: brak wyników randomizowanych badań klinicznych w tej populacji chorych, obawa o zwiększone ryzyko działań niepożądanych oraz konieczność rozwiązywania wielu innych problemów bezpośrednio związanych z dializoterapią, takich jak dostęp naczyniowy, niedokrwistość czy zaburzenia wapniowo-fosforanowe. Kolejną barierą wiąże się z polipragmatyzacją i połączonymi z nią interakcjami leków oraz niebagatelnymi kosztami leczenia. Autorzy zauważają nihilizm terapeutyczny w odniesieniu do chorych dializowanych, który wymaga systematycznej analizy [27].

Uwagi krytyczne

Przedstawiona analiza posiada szereg ograniczeń. Niewydolność serca rozpoznawano na podstawie obrazu klinicznego bez uwzględnienia obrazu echokardiograficznego. W populacji chorych dializowanych częstym powikłaniem jest niedokrwistość. Jej objawy są podobne do objawów niewydolności serca, może ona także nasilać symptomy niewydolności serca. Do podobnej sytuacji prowadzi przewodnienie związane z niewłaściwie ustaloną wagą należną lub nieprzestrzeganiem przez chorego reżimu w zakresie przyjmowanych płynów. Tak więc, pomimo objawów klinicznych sugerujących niewydolność serca, funkcja skurczowa lewej komory mogła być u części chorych prawidłowa. Częstość występowania upośledzenia funkcji skurczowej lewej komory u chorych dializowanych w badaniu echokardiograficznym ocenia się na 14–26% [28, 29].

Stosowano wiele leków z grupy ACEI oraz losartan, a chorzy różnili się znacznie pod względem stosowanej dawki. Stąd brak możliwości porównania chorych leczonych ACEI z grupą chorych otrzymujących ARBs.

Wnioski

W przedstawionej analizie potwierdzono wysoką częstość (45%) występowania objawów niewydolności serca u chorych hemodializowanych. Lekami blo-

kującymi układ RAA (ACEI lub ARBs) leczonych było 57% chorych hemodializowanych z niewydolnością serca oraz 36% chorych bez objawów niewydolności serca. Hiperkaliemia i hipotonia stanowiły główne przeciwwskazania do włączenia leków blokujących układ RAA. Stosowanie ACEI u chorych HD z objawami niewydolności serca wiąże się z mniejszym ryzykiem hiperkaliemii niż u chorych hemodializowanych bez objawów niewydolności serca. Brak badań pozostawia bez odpowiedzi wiele pytań dotyczących optymalnego leczenia niewydolności serca u chorych hemodializowanych.

Streszczenie

Wstęp Niewydolność serca jest częstą chorobą współistniejącą u chorych hemodializowanych. Leki blokujące układ RAA są standardowym leczeniem CHF, jednak brak badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tych leków u chorych HD. Wielu autorów wskazuje na nieadekwatne leczenie chorób układu krążenia u chorych HD. Celem pracy była ocena częstości stosowania leków blokujących układ RAA oraz czynników ograniczających stosowanie tych leków u chorych HD.

Materiał i metody Badanie jest przekrojową analizą 102 chorych HD w wieku 28–86 lat (średnia wieku 59 ± 13). W badaniu analizowano częstość stosowania leków blokujących RAA w zależności od występowania objawów CHF, ciśnienia tętniczego, stężenia potasu oraz adekwatności dializy.

Wyniki Objawy niewydolności serca stwierdzono u 46 (45%) chorych HD. Lekami blokującymi układ RAA (ACEI lub ARB) leczonych było 46 (45%) chorych HD, w tym u 57% chorych z niewydolnością serca oraz 36% chorych bez objawów niewydolności serca ($p < 0,05$). Stężenie potasu było niższe u chorych z CHF leczonych lekami blokującymi układ RAA w porównaniu z pacjentami bez CHF leczonymi lekami blokującymi układ RAA ($5,4 \pm 0,6$ vs. $6,0 \pm 0,6$ mmol/l; $p < 0,01$). Hiperkaliemia i hipotonia stanowiły główne przeciwwskazania do włączenia leków blokujących układ RAA.

Wnioski W badaniu potwierdzono wysoką częstość występowania objawów niewydolności serca u chorych hemodializowanych. Stosowanie ACEI/ARB u chorych HD z objawami niewydolności serca wiąże się z mniejszym ryzykiem hiperkaliemii niż u chorych HD bez objawów niewydolności serca. Brak badań pozostawia bez odpowiedzi wiele pytań dotyczących optymalnego leczenia niewydolności serca u chorych hemodializowanych.

słowa kluczowe: hemodializa, niewydolność serca, inhibitory konwertazy angiotensyny, potas, układ renina–angiotensyna–aldosteron
Nadciśnienie Tętnnicze 2007, tom 11, nr 4, strony 310–317.

Piśmiennictwo

1. Levey A., Eknoyan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 828–833.
2. Barrett B., Parfrey P., Morgan J. i wsp. Prediction of early death in end-stage renal disease patients starting dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 1997; 29: 214–222.
3. Puka J., Rutkowski B., Liberek T. i wsp. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce — 1999. Akademia Medyczna, Gdańsk 2000.
4. Efrati S., Zaidenstein R., Dishy V. i wsp. ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40: 1023–1029.
5. Guerin A., Blacher J., Pannier B. i wsp. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103: 987–992.
6. London G., Pannier B., Guerin A., Marchais S., Safar M., Cuche J. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance and wave reflection in end-stage renal disease. *Circulation* 1994; 90: 2786–2796.
7. London G., Marchais S., Guerin A. i wsp. Inflammation, arteriosclerosis, and cardiovascular therapy in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2003; 63 (supl. 84): S88–S93.
8. Kestenbaum B., Gillen D., Sherrard D., Seliger S., Ball A., Stehman-Breen C. Calcium channel blocker use and mortality among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2002; 61: 2157–2164.
9. Mittal S.K., Kowalski E., Trenkle J. i wsp. Prevalence of hypertension in a hemodialysis population. *Clin. Nephrol.* 1999; 51: 77–82.
10. Saudan P., Halabi G., Perneger T., Wasserfallen J., Wauters J-P., Martin P-Y. ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers in dialysed patients and erythropoietin resistance. Western Switzerland Dialysis Group. *J. Nephrol.* 2006; 19: 91–96.
11. Phakdeekitcharoen B., Leelasa-nguan P. Effect of an ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker on potassium in CAPD patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44: 738–746.
12. Zdrojewski Z., Szolkiewicz M., Sulima-Gillow A., Rutkowski B., Dudziak M. Combined therapy of angiotensin converting enzyme inhibitor and spironolactone in the severe heart failure in haemodialysis patients. *Ann. Acad. Med. Gedan.* 1995; 25 (supl. 6): 159–165.
13. Daugirdas J. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1993; 4: 1205–1213.
14. Barkis G.L., Siomos M., Richardson D.J. i wsp. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. *Kidney Int.* 2000; 58: 2084–2092.
15. Knoll G., Sahgal A., Nair R., Graham J., van Walraven C., Burns K. Renin-angiotensin system blockade and risk of hyperkalemia in chronic hemodialysis patients. *Am. J. Med.* 2002; 112: 110–114.
16. The Criteria Committee of the New York Heart Association: Nomenclature and Criteria for Diagnosis. 9th ed. Boston, Little Brown, 1994.
17. Brophy J., Joseph L., Rouleau J. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 550–560.
18. The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1429–1435.
19. Shlipak M. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 917–924.
20. Silberberg J., Barre P., Prichard S., Sniderman A. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1989; 36: 286–290.
21. Blacher J., Guerin A., Pannier B. i wsp. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434–2439.
22. Zdrojewski Z. Stosowanie wybranych leków kardiologicznych u chorych na przewlekłą niewydolność nerek. *Terapia* 2006; 9: 41–47.
23. Allon M. Treatment and prevention of hyperkalemia in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1993; 43: 1197–1209.
24. Sugarman A., Brown R. The role of aldosterone in potassium tolerance: studies in anephric patients. *Kidney Int.* 1988; 34: 397–403.
25. Hatch M., Freel R., Vizari N. Local upregulation of colonic angiotensin II receptors enhances potassium excretion in chronic renal failure. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: F275–F282.
26. Dimković N., Djordjević T., Popović J. i wsp. Hyperkalemia in hypertensive patients undergoing regular hemodialysis during enalapril and fosinopril therapy. *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2006; 134: 44–48.
27. Culleton B., Hemmelgarn B. Inadequate treatment of cardiovascular disease and cardiovascular disease risk factors in dialysis patients: a commentary. *Semin. Dial.* 2004; 17: 342–345.
28. Foley R., Parfrey P., Harnett J. i wsp. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995; 47: 186–192.
29. Covic A., Mardare N., Ardeleanu S., Prisada O., Gusbeth-Tatomir P., Goldsmith D. Serial echocardiographic changes in patients on hemodialysis: an evaluation of guideline implementation. *J. Nephrol.* 2006; 19: 783–793.