

Czynniki ryzyka hipotensji ortostatycznej u chorych przewlekle hemodializowanych

Edyta DURSKA-WASILEWSKA¹

Zdzisław GOŹDZIK¹

Michał NOWICKI²

¹Oddział Nefrologii ze Stacją Dializ Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Skierniewicach
Ordynator: lek. Zdzisław Goździk

²Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: Prof. dr med. Michał Nowicki

Słowa kluczowe:

- hipotensja ortostatyczna
- hemodializoterapia
- dysfunkcja układu autonomicznego
- czynniki pobudzające erytropoezę
- nadciśnienie tętnicze

Key words:

- orthostatic hypotension, hemodialysis
- autonomic dysfunction
- erythropoiesis stimulating factors
- arterial hypertension

Hipotensja ortostatyczna może występować u nawet 40% chorych hemodializowanych i jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonów w tej populacji. Pomimo tego jej patogenezę w tej grupie chorych jest słabo poznana. Uważa się, że do występowania ortostatycznych spadków ciśnienia tętniczego predysponują przede wszystkim podeszły wiek, nadciśnienie tętnicze i leczenie hipotensyjne. Celem pracy było ustalenie związku między występowaniem hipotensji ortostatycznej i wielkością spadku ciśnienia w 1. i 3. minucie pionizacji ciała a zmianami ciśnienia tętniczego i masy ciała w czasie i pomiędzy dializami oraz wiekiem, długością dializoterapii, frakcją wyrzutową serca, stężeniem hemoglobiny oraz parathormonu w surowicy u chorych przewlekle hemodializowanych. Przekrojowym badaniem objęto 49 chorych przewlekle dializowanych. Ciśnienie tętnicze mierzono przed planową hemodializą w środku tygodnia najpierw w pozycji leżącej po odpoczynku, a następnie dwukrotnie po przyjęciu pozycji stojącej w pierwszej i trzeciej minucie po pionizacji. Jako kryterium hipotensji ortostatycznej przyjęto spadek ciśnienia tętniczego skurczowego o >20 mmHg i/lub rozkurczowego o ≥ 10 mmHg. Wielkość spadku ciśnienia tętniczego po pionizacji nie wykazywała związku z analizowanymi parametrami za wyjątkiem ujemnej korelacji pomiędzy wysokością ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego w pozycji leżącej a wielkością spadku ciśnienia tętniczego po pionizacji. Wyniki pracy wskazują na istnienie wieloczynnikowej patogenezы hipotensji ortostatycznej u dializowanych chorych i na trudności oceny ryzyka jej występowania na podstawie zarówno występowania tradycyjnych czynników ryzyka tego zaburzenia opisywanych w populacji ogólnej jak i rutynowo oznaczanych u tych chorych parametrów fizycznych i biochemicznych.

(NEFROL. DIAL. POL. 2012, 16, 69-74)

Risk factors of orthostatic hypotension in chronic hemodialysis patients

Orthostatic hypotension (OH) was found in up to 40% of chronic hemodialysis patients. OH may be an independent risk factor of mortality in this population but the pathogenesis of OH in dialysis patients has been scarcely studied. Traditional risk factors of OH are old age, arterial hypertension and antihypertensive treatment. The aim of the study was to analyze the relation between blood pressure decrease after 1 and 3 minutes of standing and interdialytic blood pressure and body mass changes, age, time on dialysis, ejection fraction, hemoglobin and parathyroid hormone concentration in chronic hemodialysis patients. In this cross-sectional study we included 49 chronic dialysis patients. Blood pressure was first measured in a supine position before a scheduled mid-week dialysis session and then after 1 and 3 minutes of standing. Orthostatic hypotension was defined as a systolic blood pressure decrease of at least 20 mm Hg or a diastolic blood pressure decrease of at least 10 mm Hg within three minutes of standing. We found that the blood pressure decrease after standing did not show a relation with any of the studied parameters with an exception of a negative correlation between the supine systolic and diastolic blood pressure and orthostatic changes of blood pressure. The results show that the pathogenesis of orthostatic hypotension in hemodialysis patients is complex and the conventional risk factors of OH in the general population as well as routinely measured physical and biochemical parameters may have a poor predictive value in patients with end-stage kidney disease.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2012, 16, 69-74)

Wstęp

Hipotensja ortostatyczna jest najczęściej definiowana, jako obniżenie ciśnienia skurczowego krwi, o co najmniej 20 mmHg lub

ciśnienia rozkurczowego, o co najmniej 10 mmHg po przyjęciu pionowej pozycji ciała. Zjawisko to jest najczęściej skutkiem upośledzonej adaptacji układu krążenia do zmia-

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Michał Nowicki
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź
faks 42 6783632, e-mail: nefro@wp.pl

ny pozycji ciała. Do objawów tych dochodzi przed upływem 3 minut od przyjęcia pozycji pionowej [1,2,15]. Według innej definicji hipotensję ortostatyczną możemy rozpoznać, jeśli wymienionym powyżej spadkom wartości ciśnienia tętniczego towarzyszą objawy kliniczne upośledzonej perfuzji ośrodkowego układu nerwowego wynikające z niedostatecznego działania mechanizmów adaptacyjnych (zastąpienie „mroczy” przed oczami, dzartria, przemijająca niewydolność naczynny mózgowych, udar niedokrwienny mózgu) [15].

W organizmie człowieka podczas przyjmowania postawy stojącej dochodzi do, zachodzącego pod wpływem sił grawitacji, przemieszczenia 500-800 ml krwi z narządów klatki piersiowej do jamy brzusznej oraz miednicy i kończyn dolnych. Spadek objętości krwi powoduje zmniejszenie powrotu żylnego oraz ciśnienia w prawym przedsionku serca, co w efekcie doprowadza do zmniejszenia rzutu serca i uruchomienia mechanizmów adaptacyjnych na drodze odruchowej [12,14]. Dochodzi do pobudzenia baroreceptorów w aorcji i tętnicach szyjnych, z następczym ośrodkowym wzmożeniem napięcia części współczulnej układu autonomicznego i obniżeniem napięcia jego części przywspółczulnej. Na skutek aktywacji tego odruchu dochodzi do zwężenia łożyska żylnego, które przywraca wyjściowy rzut serca oraz ciśnienie tętnicze poprzez przyspieszenie rytmu serca i wzrost oporu naczyniowego. Powyższe mechanizmy adaptacyjne powodują, iż zmiana dystrybucji krwi przy przyjęciu pionowej pozycji ciała nie jest zazwyczaj odczuwana przez zdrowych ludzi. Istnieją jednak sytuacje, gdy przyjęcie postawy stojącej wywołuje szereg objawów związanych z niedostatecznym powrotem krwi żylny i w konsekwencji spadkiem przepływu krwi przekraczającym zakres autoregulacji przepływu mózgowego [10,27]. Sytuację taką nazywamy niedociśnieniem ortostatycznym i wiążemy zazwyczaj z dysfunkcją autonomicznego układu nerwowego [1,18,19].

Stwierdzenie niedociśnienia ortostatycznego jest istotne z klinicznego punktu widzenia, gdyż występowanie takiej reakcji stanowi czynnik ryzyka śmiertelności ogólnej [7], ostrych zespołów wieńcowych [9], śmierci wynikającej z przyczyn naczyniowych u osób chorujących na cukrzycę, udaru mózgu u osób w średnim wieku, przewlekłej choroby nerek [5] jak również umiarkowości całkowitej w grupie pacjentów przewlekle dializowanych w stosunku do populacji ogólnej [23,24]. Pomimo, że w tej ostatniej grupie potwierdzono klinicznie znaczenie hipotensji ortostatycznej badania nad jej czynnikami ryzyka były nieliczne [23,24]. Wydaje się, że główną przyczyną hipotensji ortostatycznej u chorych dializowanych może być towarzysząca schyłkowej niewydolności nerek neuropatia autonomicznego układu nerwowego [1,19,20,21]. Różnego stopnia uszkodzenie układu autonomicznego spowodowane głównie działaniem toksyn mocznicowych, występuje u około połowy pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, częściej u osób w podeszłym wieku i chorych na cukrzycę [23,24]. Do objawów tej postaci neuropatii należą zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego (biegunki, za-

parcia), zaburzenia termoregulacji, impotencja oraz hipotensja ortostatyczna [22]. Objawy te korelują z zaawansowaniem przewlekłej choroby nerek, mogą częściowo ustępować, lub, niekiedy, odwrotnie nasilać się, w trakcie trwania dializoterapii.

Można przypuszczać, że istnieją inne czynniki, poza postępującą dysfunkcją układu autonomicznego, mogące wpływać na ryzyko ortostatycznych spadków ciśnienia występujących u chorych hemodializowanych. Hemodializoterapia może zwiększać stopień upośledzenia czynności układu autonomicznego zwiększając ryzyko spadków ciśnienia tętniczego w czasie zabiegów dializy (hipotensja śróddializacyjna) [19]. Temu zjawisku może sprzyjać występowanie schorzeń towarzyszących chorobie nerek takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze [8] oraz starszy wiek [11]i zmniejszona aktywność fizyczna. Także częste w tej grupie leczenie hipotensyjne jest uznawane za czynnik sprzyjający ortostatycznym spadkom ciśnienia tętniczego [1,17] zwłaszcza pod wpływem gwałtownych zmian gospodarki wodno-elektrolitowej ustroju w czasie zabiegu hemodializy.

Celem pracy była ocena wpływu takich czynników jak zmiany ciśnienia i masy ciała pomiędzy dializami, wiek, niedokrwistość, wtórna nadczynność przytarczyc, czynność serca, leczenie czynnikami erytropoetycznymi i leczenie hipotensyjne na wielkość zmian ciśnienia tętniczego po zmianie pozycji ciała na stojącą u chorych przewlekle hemodializowanych.

Pacjenci i metody

Badanie miało charakter przekrojowy i zostało przeprowadzone w jednym ośrodku, Stacji Dializ Szpitala Wojewódzkiego w Skierniewicach. Badanie przeprowadzono w grupie 49 chorych przewlekle dializowanych przez minimum 4 tygodnie, trzy razy w tygodniu, w stabilnym stanie klinicznym (bez ostrych powikłań w okresie ostatniego miesiąca), w wieku powyżej 18 lat. Chorych tych kwalifikowano do badań spośród 63 pacjentów leczonych łącznie w ośrodku biorąc pod uwagę powyższe kryteria a także zdolność do przyjęcia pozycji stojącej na czas badania. To ostatnie ograniczenie było niezbędne ze względów metodycznych a dotyczyło chorych, u których występowała ciężka dysfunkcja kończyn dolnych spowodowana np. schorzeniami układu nerwowego, amputacjami, stanem terminalnym, ciężkimi zaburzeniami świadomości i zaawansowaną niewydolnością serca. Tylko jeden pacjent odmówił poddaniu się pomiarom. Rozpoznanie hipotensji ortostatycznej ustalano na podstawie pomiarów ciśnienia tętniczego wykonanych zawsze przed planową hemodializą przypadającą w środku tygodnia (zależnie do zmiany dializacyjnej w środę lub w czwartek). Do pomiarów użyto zawsze tego samego wycechowanego ciśnieniomierza firmy Omron model M6 Comfort (Omron Healthcare Co Ltd, Kyoto, Japonia), o długości mankietu 32 cm i szerokości 12 cm. Pomiarów ciśnienia tętniczego dokonano w następujący sposób: pierwszy pomiar w pozycji leżącej, po co najmniej 5-minutowym spoczynku, a następnie dwukrotnie w ciągu pierwszych 3 minut po przyjęciu pozycji stojącej w 1. i 3. minucie. Przyjęto kryteria rozpoznania hipotensji ortostatycznej we-

dług stanowiska *Consensus Commiittee of the American Autonomic Society and the American Society of Neurology z roku 1996* [2], czyli jako obniżenie ciśnienia skurczowego krwi, o co najmniej 20 mmHg lub ciśnienia rozkurczowego, o co najmniej 10 mmHg w czasie 3 minut od przyjęciu pionowej pozycji ciała [2].

Następnie w czasie trzech kolejnych sesji dializacyjnych w środku tygodnia zmierzono ciśnienie tętnicze w chwili rozpoczęcia i na zakończenie zabiegu. W tym czasie przed zabiegiem dializy oznaczono stężenie hemoglobiny w laboratorium szpitalnym metodą automatyczną oraz stężenie parathormonu w surowicy metodą chemiluminescencyjną. Frakcję wyrzutową serca oceniał zawsze ten sam lekarz metodą echokardiograficzną w Pracowni ECHO WSZ w Skierniewicach aparatem Vivid 4 (General Electric Inc., USA). Badanie echokardiograficzne wykonywano zawsze w godzinach porannych w następnym dniu po planowym zabiegu hemodializy. Zmiany masy ciała pomiędzy dializami oceniano pomiędzy trzema kolejnymi zabiegami a do analiz statystycznych wyliczono z nich średnią arytmetyczną.

Wśród pacjentów poddanych badaniu schyłkowa niewydolność nerek była następstwem przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek (13 przypadków), nefropatii cukrzycowej (9), kamicy nerkowej (5), wielotorbielowatego zwyrodnienia nerek dorosłych (4), amyloidozы, nefropatii cewkowo-śródmiażdżowej, nefropatii miażdżycowej, nefropatii niedokrwiennej i toksycznego uszkodzenia nerek (wszystkie po jednym przypadku). Badano chorych w wieku 29-84 lata (średnio 57,4 lat), dializowanych 1-360 m-cy (średnio 43,3) z BMI 19,5-38,5 (średnio 24,9), frakcją wyrzutową 25-60% (średnio 52%), ze stężeniem hemoglobiny 6,2-13,3 g/dl (średnio 10,8 g/dl), stężeniem parathormonu 68-3509 pg/ml (średnio 654 pg/ml), leczonych lub nieleczonych ESA (w dawkach 1000j-16000j w przeliczeniu na jednostki erytropoetyny ludzkiej (średnio 4724.5 j /tydzień). Szczegółową charakterystykę badanych przedstawiono w tabeli I.

Wyniki przedstawiono korzystając ze standardowych metod statystyki opisowej w postaci średniej arytmetycznej, zakresu i odchylenia standardowego. Wykorzystano następujące metody statystyczne: dla zmiennych jakościowych - test χ^2 , dla zmiennych ilościowych - test t-studenta dla prób niezależnych oraz jednoczynnikową analizę wariancji. Dla badań zależności pomiędzy zmiennymi oceniano korelację liniową (Pearsona) lub nieparametryczną (Spearmana) w zależności od rozkładu zmiennych oceniany za pomocą testu Shapiro-Wilka. Dla oceny wpływu czynników ilościowych i jakościowych na zmienność zmian ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w czasie testu pionizacji wykonano analizę metodą regresji wielorakiej, metodą krokową postępującą.

Za znamienny przyjęto poziom istotności $<0,05$.

Wyniki

Kryterium rozpoznania hipotensji ortostatycznej według zaleceń przyjętych dla populacji ogólnej [2] spełniło 11 z 49 badanych osób (22,4%), w tym jedynie dwóch z rozpoznaną i przewlekle leczoną insuliną cukrzycą typu 2. Z tego też względu wielkość zmiany ciśnienia tętniczego po

Tabela I

Charakterystyka kliniczna i biochemiczna grupy badanej oraz podgrup chorych spełniających i niespełniających kryteriów hipotensji ortostatycznej. Clinical and biochemical characteristics of the whole study group and the subgroups of patients with and without orthostatic hypotension.

Parametr		A: Wszyscy chorzy	B: Bez hipotensji ortostatycznej	C: Z hipotensją ortostatyczną	istotność (B. vs. C.)
Liczebność	K	23	21	2	
	M	26	17	9	
Wiek [lata]		57,4±13,4	57,5±13,7	57,1±13	ns
BMI [kg/m ²]		26,1±5	26,3±4,9	25,1±5,6	ns
Czas od początku dializ [miesiące]		43,3±44,7	41,2±34,4	50,5±71,7	p<0,01
EF %		51,6±9	92,1±9,1	49,5±8,8	ns
Hgb g%		10,8±1,4	10,8±1,5	10,9±1,1	ns
PTH pg/ml		653,9±628,6	613,7±526,7	792,9±918,3	p=0,01
ESA j/tydzień		4724,5±3559,1	4947,5±3750,3	3954,5±2814,7	ns
Liczba leków hipotensyjnych [liczba]		2,2±1,9	2,2±2	2,1±1,8	ns
RR przed HD [mmHg]		129,8±20	130,5±20,7	127,3±17,9	ns
RR po HD [mmHg]		78,1±9,9	79,4±9,9	73,5±8,6	ns
Zmiana masy ciała od ostatniej dializy [kg]		2,26±1,01	2,3±0,9	2,6±2,4	p<0,01

Tabela II

Zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego w teście pionizacji wśród pacjentów podzielonych pod względem mediany dla wieku, frakcji wyrzutowej (EF%), parathormonu (PTH), hemoglobiny (Hgb), leczenia czynnikami erytropoetycznymi (ESA).

Systolic and diastolic blood pressure changes in an upright position in the patients divided according to the median value of age, ejection fraction (EF), PTH, hemoglobin (Hgb) and treatment with erythropoiesis stimulating factors (ESA)

Parametr	Wiek		Istotność statystyczna	EF		Istotność statystyczna	PTH		Istotność statystyczna	Hgb		Istotność statystyczna	Nielec ESA (n=6)	Lecz ESA (n=43)	Istotność statystyczna
	< mediana (n=24)	> mediana (n=25)		< mediana (n=24)	> mediana (n=25)		< mediana (n=24)	> mediana (n=25)		< mediana (n=25)	> mediana (n=24)				
Spadek ciśnienia skurczowego po 1 minucie (mm Hg)	6 ± 11,3	4,0 ± 15,3	ns	4,9 ± 12,1	5,0 ± 14,8	ns	3,8 ± 12,8	6,0 ± 14,2	ns	4,8 ± 11,6	5,1 ± 15,3	ns	12,5 ± 20,5	3,9 ± 12,1	ns
Spadek ciśnienia rozkurczowego po 1 minucie (mm Hg)	0,8 ± 7,5	0,7 ± 7,5	ns	1,7 ± 8,1	-0,2 ± 6,8	ns	-1,5 ± 6,9	2,8 ± 7,5	0,04	0,4 ± 8,4	1,1 ± 6,5	ns	4,7 ± 4,5	0,2 ± 7,6	ns
Spadek ciśnienia skurczowego po 3 minutach (mm Hg)	-0,9 ± 17,2	1,2 ± 13,9	ns	-1 ± 14,7	1,3 ± 16,4	ns	0 ± 15,8	0,4 ± 15,4	ns	-1 ± 14,5	1,4 ± 16,6	ns	6,8 ± 17,7	-0,8 ± 15,1	ns
Spadek ciśnienia rozkurczowego po 3 minutach (mm Hg)	-5,3 ± 15,6	-2,2 ± 10	ns	-1,9 ± 10,7	-5,4 ± 14,8	ns	-5,8 ± 10,5	-1,6 ± 14,9	ns	-2,9 ± 11,4	-4,5 ± 14,6	ns	2,3 ± 7,4	-4,5 ± 13,4	ns

Tabela III

Ciśnienie tętnicze przed hemodializą (HD) i zmiany ciśnienia tętniczego w czasie hemodializy u chorych spełniających i niespełniających kryteriów rozpoznania hipotensji ortostatycznej.

Blood pressure values before hemodialysis session and blood pressure changes during hemodialysis in patients with and without orthostatic hypotension

Parametr	Ciśnienie skurczowe przed HD	Ciśnienie rozkurczowe przed HD	Zmiana ciśnienia skurczowego w czasie HD	Zmiana ciśnienia rozkurczowego w czasie HD
A. Bez hipotensji ortostatycznej	133,5 ± 19,2	79,1 ± 10,9	-12,0 ± 15,2	-5,3 ± 9,1
B. Z hipotensją ortostatyczną	132,1 ± 20,0	77,7 ± 7,9	-4,6 ± 14,4	0,3 ± 3,9*

* p<0,05 (A. wzgl. B.)

pionizacji potraktowano też dla potrzeb analizy danych i zależności pomiędzy zmiennymi, jako zmienną ciągłą. Dane biochemiczne i kliniczne chorych spełniających i niespełniających kryteriów hipotensji ortostatycznej podano w tabeli I. Jak widać podgrupa chorych z hipotensją ortostatyczną charakteryzowała się istotnie dłuższym czasem dializoterapii, większym stężeniem PTH w surowicy, większymi przyborami masy ciała od ostatniej dializy (średnia z trzech kolejnych tygodni) i większym spadkiem ciśnienia tętniczego, ale jedynie rozkurczowego, w czasie dializy.

Oceniano też związek pomiędzy wiekiem, frakcją wyrzutową serca, stężeniem parathormonu w surowicy, hemoglobiny, stosowaniem preparatów pobudzających erytropoezę (ESA) a wielkością spadku ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w 1. i 3. minucie po pionizacji u pacjentów hemodializowanych. Pacjentów podzielono na podgrupy względem mediany dla danego para-

metru (mediana wieku 58 lat, mediana frakcji wyrzutowej 55%, PTH 512 pg/ml a hemoglobiny 11 g/dl). Wyniki analiz przedstawiono w tabeli II. Jak widać w tabeli w trakcie pionizacji nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic zmian (?) ciśnienia tętniczego w czasie testu pionizacji w poszczególnych grupach pacjentów podzielonych pod względem mediany wieku. Podobnie nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zmianie ciśnienia tętniczego w poszczególnych grupach pacjentów podzielonych według frakcji wyrzutowej serca. W przypadku stężenia PTH w surowicy nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zmianie ciśnienia tętniczego. Wyjątek stanowiła znamienna różnica zmiany ciśnienia rozkurczowego po 1 minucie. Zmiany ciśnienia tętniczego w teście pionizacji były podobne u chorych ze stężeniem hemoglobiny poniżej i powyżej mediany. W przypadku leczenia pacjentów ESA, nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w wielkości

zmiany ciśnienia tętniczego po pionizacji. Liczba przebadanych osób nieotrzymujących tych preparatów była jednak bardzo niewielka (n=6), co utrudnia wnioskowanie.

Dokonano także oceny zależności pomiędzy wielkością spadku ciśnienia tętniczego w teście pionizacji a spadkami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w trakcie dializ. Jak przedstawiono w tabeli III chorzy spełniający i niespełniający kryteriów rozpoznania hipotensji ortostatycznej mieli podobne wartości ciśnienia skurczowego jak i rozkurczowego w czasie zabiegu dializy a także obserwowano u nich porównywalny spadek ciśnienia tętniczego skurczowego w czasie dializy natomiast spadek ciśnienia rozkurczowego był większy w grupie chorych z hipotensją ortostatyczną (-5,3 ± 9,1 względem 0,3 ± 3,9 mmHg, p<0,05).

Dokonano także analizy korelacji liniowych pomiędzy zmianami ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego po 1 i 3 minutach pionizacji oraz częstości rytmu

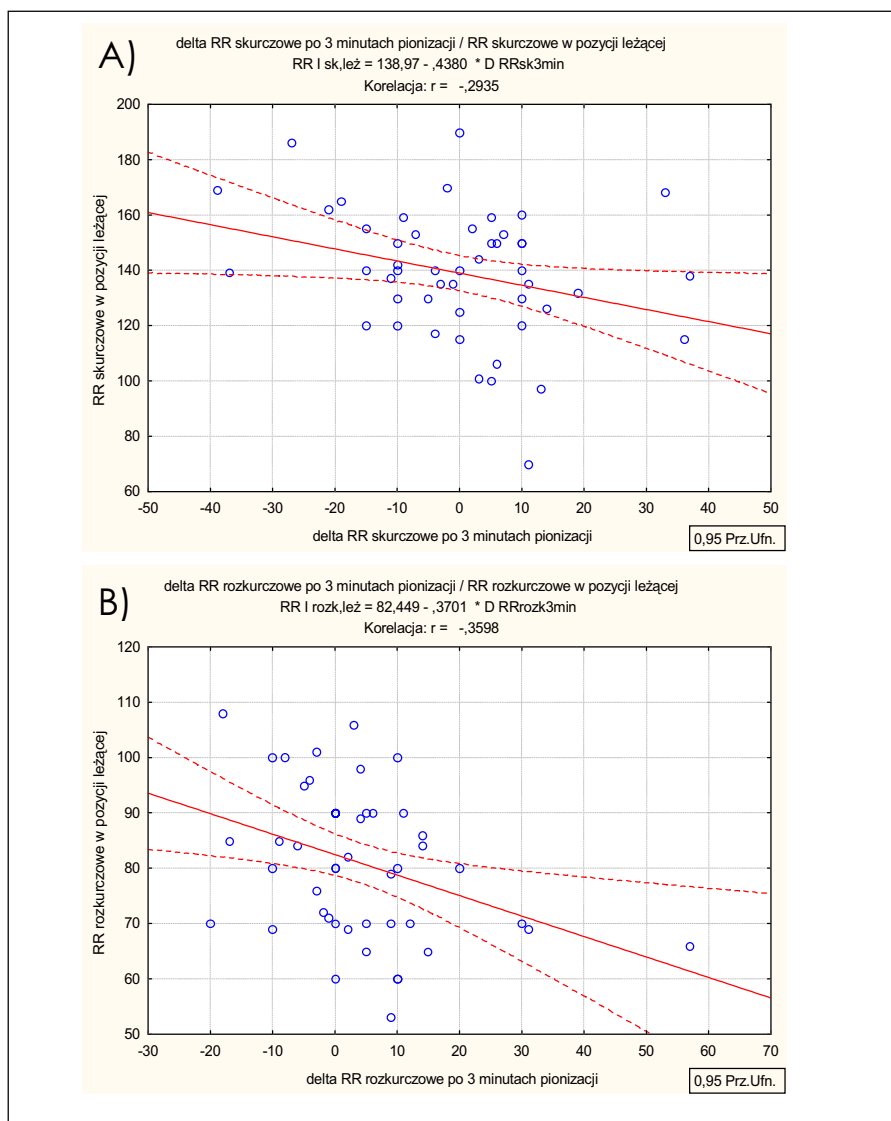
serca w czasie pionizacji a badanymi parametrami fizycznymi i biochemicznymi. Nie wykazano żadnej znamiennej korelacji za wyjątkiem istotnej ujemnej zależności pomiędzy wielkością ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w pozycji leżącej a wielkością zmian ciśnienia tętniczego po 3 minutach pionizacji (odpowiednio $r = -0,29$, $p = 0,04$ dla ciśnienia skurczowego i $r = -0,36$, $p = 0,01$ dla ciśnienia rozkurczowego). Korelacje te przedstawiono graficznie na rycinie 1.

Oceniono także zależność pomiędzy liczbą stosowanych leków hipotensyjnych a wielkością zmian ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca w czasie pionizacji (ANOVA). Chorzy zażywali średnio $2,2 \pm 1,9$ leku obniżającego ciśnienie tętnicze, przy czym najczęściej (przez około 40% chorych) stosowane były betaadrenolityki, inhibitory konwertazy i antagoniści wapnia. Nie udało się wykazać istotnej statystycznej zależności pomiędzy tymi parametrami (rycina 2). Dodatkowo analizowano też czy istnieją różnice w wielkości spadku ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego pomiędzy chorymi stosującymi i niestosującymi inhibitory konwertazy, betaadrenolityki i leki centralnie działające lub alfaadrenolityki (leki z tych dwóch ostatnich grup stosowane były tylko przez odpowiednio 2 i 3 chorych, co uniemożliwiało wnioskowanie). W żadnym z tych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Analizując za pomocą regresji wielorakiej metodą krokową, postępującą wpływ na zmienność zmian (?) ciśnienia tętniczego w teście pionizacji (zmienna zależna) ciała takich czynników (zmiennych niezależnych) jak wiek, wskaźnik masy ciała, czas dializoterapii, ciśnienie tętnicze w pozycji leżącej, frakcje wyrzutową, stężenie PTH w surowicy, hemoglobiny, tygodniową dawkę czynników erythropoetycznych, zmiany masy ciała i ciśnienia tętniczego w czasie zabiegu dializy stwierdzono, że utworzony model wyjaśniał zaledwie 19% i 34% zmienności w przypadku odpowiednio zmian ciśnienia skurczowego i rozkurczowego po przybliżeniu pozycji stojącej a jedynym czynnikiem w tym modelu wykazującym istotny wpływ na zmienność zmian (?) ciśnienia tętniczego w teście pionizacji była wartość ciśnienia tętniczego rozkurczowego w pozycji leżącej ($b = -0,54$).

Dyskusja

Pomimo poznania klinicznych następstw hipotensji ortostatycznej w populacji chorych dializowanych [23, 24] niezwykle mało jest badań oceniających częstość jej występowania, czynniki ryzyka i postępowanie. Nie wiadomo też czy u chorych hemodializowanych, u których występują przy każdym zabiegu hemodializy znaczne zmiany w homeostazie wodno-elektrolitowej kryteria rozpoznania hipotensji ortostatycznej powinno być takie same jak w populacji ogólnej, czy zmodyfikowane jak w przypadku nadciśnienia tętniczego [3]. W naszej pracy przyjęliśmy kryteria rozpoznania hipotensji ortostatycznej według zaleceń American Autonomic Society and the American Academy of Neurology z roku 1996 [2]. Identyczne do przyjętych przez nas kryteria rozpoznania w populacji chorych dializowanych przewlekle wykorzystali w swoich badaniach Sasaki et



Rycina 1

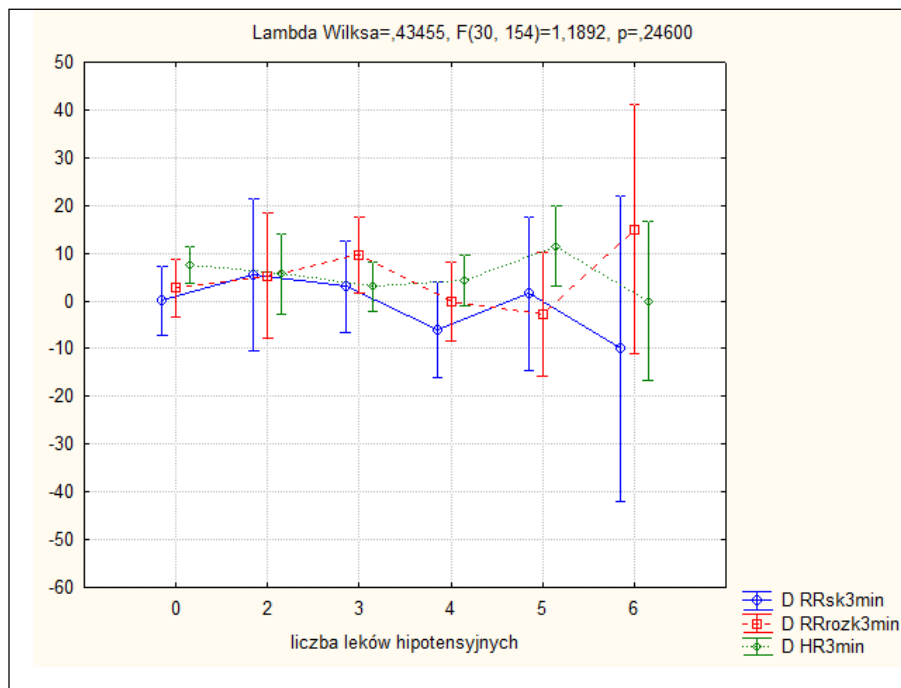
Korelacja liniowa pomiędzy zmianą ciśnienia skurczowego (A) i rozkurczowego (B) po 3 minutach pionizacji a wysokością, odpowiednio, ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w pozycji leżącej.

A linear correlation between a systolic (A) and diastolic (B) blood pressure change after 1 and 3 minutes of standing and systolic and diastolic pressure in a supine position.

al. [23]. Z kolei w największym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w Japonii w kohorcie z Nakanoshima Study [24] analizowano zmiany ciśnienia tętniczego po pionizacji jako zmienną ciągłą. Z tego też względu, jak również z powodu względnie niewielkiej częstości występowania hipotensji ortostatycznej w naszej grupie chorych (22%) w naszym badaniu dokonaliśmy też dodatkowej analizy czynników ryzyka hipotensji przyjmując wielkość spadków ciśnienia po pionizacji jako zmienną ciągłą. Częstość hipotensji ortostatycznej w naszym badaniu była prawie dwukrotnie mniejsza niż w badaniu Sasaki et al. [23], ale można to próbować tłumaczyć tym, że nasi chorzy byli młodszy i krócej dializowani a także rzadziej chorowali na cukrzycę.

Chorzy przewlekle dializowani charakteryzują się nie tylko nadciśnieniem tętniczym, ale także wielu z nich wykazuje równocześnie hipotensję śróddializacyjną i ortostatyczną [16]. Takie naprzemienne spadki ciśnienia tętniczego w okresie dializy i jego wzrosty pomiędzy dializami wydają się być

szczególnie niekorzystne dla serca i układu krążenia, co potwierdzili w swojej obserwacji Shoji et al. [24]. Główną przyczyną hipotensji śróddializacyjnej jest dysfunkcja układu autonomicznego typowa dla mocznicy i dotycząca również często chorych dializowanych i to nawet tych bez ich najczęstszych czynników ryzyka np. cukrzycy [19]. Dysfunkcja układu autonomicznego jest też zarazem wskazywana, jako najważniejsza przyczyna hipotensji ortostatycznej. Z tego też powodu w naszych badaniach szukaliśmy związku pomiędzy tymi dwoma zaburzeniami, jednak udało nam się go tylko potwierdzić w odniesieniu do zmian ciśnienia rozkurczowego, ale już nie skurczowego w czasie dializy. Co jednak ciekawe, nie można wykluczyć, że te oba zjawiska tj. hipotensja śróddializacyjna i ortostatyczna mogą występować u chorych dializowanych niezależnie, co pośrednio potwierdziły wyniki wspomnianego powyżej badania [24], w którym obydwie te patologie stanowiły istotne, ale niezależne czynniki ryzyka śmiertelności chorych dializowanych.



Rycina 2

Liczba stosowanych leków hipotensyjnych a wielkość zmian ciśnienia tętniczego skurczowego (RRsk), rozkurczowego (RRrozk) i częstości rytmu serca (HR) po 3 minutach pionizacji.

A number of antihypertensive drugs used by the patients and systolic (RRsk) and diastolic (RRrozk) blood pressure and heart rate changes after 3 minutes of standing.

Nie zostały też do końca wyjaśnione zależności pomiędzy występowaniem nadciśnienia tętniczego i hipotensji ortostatycznej [8,16]. W naszej pracy wykazaliśmy istnienie istotnych ujemnych korelacji pomiędzy ciśnieniem tętniczym w pozycji leżącej a późniejszym spadkiem ciśnienia tętniczego po przybraniu pozycji stojącej, co wskazuje, że u chorych dializowanych to nie występowanie nadciśnienia tętniczego, ale raczej niższe ciśnienie sprzyja większemu spadkowi ortostatycznemu ciśnienia. Odmianą zależność wykazali u chorych dializowanych w Japonii Sasaki i wsp. [23]. Te różnice można próbować tłumaczyć tym, że bardzo złożony pod względem terapeutycznym problem nadciśnienia tętniczego ze współistniejącą hipotensją ortostatyczną jest zjawiskiem typowym dla osób w starszym wieku [aa1] a chorzy poddani obserwacji w badaniu Sasaki et al. [23] byli średnio 6 lat starsi niż pacjenci w naszej grupie.

Nie stwierdziliśmy także, podobnie jak Sasaki et al. [23], istnienia zależności pomiędzy hipotensją ortostatyczną a wiekiem chorych. Ta zgodna w obu badaniach obserwacja wskazuje, że tradycyjne czynniki ryzyka hipotensji ortostatycznej takie jak wiek [1,25] mogą nie odgrywać istotnej roli u chorych hemodializowanych gdyż naprawdę o „wieku biologicznym” takich pacjentów decyduje nie wiek metrykalny, ale czas dializoterapii a ten był istotnie dłuższy w naszym badaniu u chorych spełniających kryteria rozpoznania hipotensji śróddializacyjnej.

Wykazaliśmy również, że większe przybory masy ciała pomiędzy dializami występowały u chorych z rozpoznaniem hipotensji ortostatycznej. O ile zależność taką dobrze udokumentowano w odniesieniu do ryzyka spadków ciśnienia tętniczego w czasie hemodializy (hipotensji śróddializacyjnej)

[6,17] to nie udało nam się znaleźć badań oceniających związek pomiędzy wielkością przyboru masy ciała pomiędzy dializami a hipotensją ortostatyczną.

Liczne leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym np. centralnie działające leki rozszerzające naczynia lub alfaadrenolityki mogą sprzyjać występowaniu hipotensji ortostatycznej [1,8]. W naszym badaniu nie udało nam się jednak wykazać aby stosowanie leków hipotensyjnych z określonej klasy było związane z większymi spadkami ciśnienia tętniczego w pozycji stojącej. Znaczenie takiej analizy było jednak ograniczone poprzez to, że leki centralnie działające i alfaadrenolityki stosowane były u nielicznych chorych a ponadto najczęściej w ramach terapii wielolekowej. Dlatego też przeprowadziliśmy dodatkową analizę zależności pomiędzy wielkością spadku ciśnienia tętniczego w warunkach pionizacji ciała a występowaniem hipotensji ortostatycznej, która jednak nie potwierdziła istnienia żadnej istotnej zależności.

Niedokrwistość jest uznanym czynnikiem ryzyka wystąpienia hipotensji ortostatycznej w populacji ogólnej [1,4] ale badań nad podobnymi zależnościami u chorych dializowanych nie przeprowadzono. Podobnie, w przeciwieństwie do zjawiska hipotensji śróddializacyjnej i nadciśnienia tętniczego występującego w czasie i pomiędzy zabiegami dializy [13] nie przebadano dotychczas zależności pomiędzy dawką czynników pobudzających erytropoetę a ortostatycznymi spadkami ciśnienia tętniczego u chorych dializowanych, poza opisami przypadków chorych dializowanych leczonych skutecznie epoetyną z powodu objawowej hipotensji po pionizacji ciała [26]. W naszym badaniu wykazaliśmy, że dawka czynnika erytropoetycznego jak i stężenie Hb nie miały wpływu na

spadki ciśnienia tętniczego po pionizacji z tym, że do badania nie kwalifikowaliśmy chorych z ciężką, objawową niedokrwistością i z niedawnymi ostrymi krwawieniami. Niestety wskutek tego, że badanie nasze miało charakter przekrojowy a nie obserwacyjny czy interwencyjny a populacja chorych była zbyt mała nie można było wyciągać wniosków na temat potencjalnego znaczenia leczenia czynnikami erytropoetycznymi u chorych z hipotensją ortostatyczną.

Podsumowując, w naszym badaniu nie wykazaliśmy, aby uznane na podstawie badań w populacji ogólnej czynniki ryzyka hipotensji ortostatycznej zachowywały również wartość predykcyjną u chorych przewlekle dializowanych. Nie stwierdzono, w szczególności, zależności pomiędzy spadkiem ciśnienia tętniczego u chorych hemodializowanych spełniających kryteria hipotensji ortostatycznej a ich wiekiem, frakcją wyrzutową serca, stężeniem parathormonu, hemoglobiny i leczeniem czynnikami erytropoetycznymi. Wyniki naszych obserwacji wskazują, zatem na złożoną patogenę tego zjawiska u chorych dializowanych i na niemożność oceny ryzyka jego wystąpienia na podstawie rutynowo ocenianych u tych chorych w czasie leczenia wskaźników laboratoryjnych i klinicznych. Pomimo częstego występowania zjawiska hipotensji ortostatycznej u chorych dializowanych wciąż jest ono zbyt mało poznane. Niezbędne są badania wielośrodkowe prowadzone w dużych grupach chorych, ukierunkowane na obserwację występowania powikłań sercowo-naczyniowych hipotensji ortostatycznej oraz oceny skuteczności metod jej zapobiegania.

Piśmiennictwo

- Bradley J.G., Davis K.A.: Orthostatic hypotension. Am. Fam. Physician 2003, 68, 2393.
- Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Neurology 1996, 46, 1470.
- Davenport A., Cox C., Thursingham R.: Achieving blood pressure targets during dialysis improves control but increases intradialytic hypotension. Kidney Int. 2008, 73, 759.
- Feldstein C., Weder A.B.: Orthostatic hypotension: a common, serious and underrecognized problem in hospitalized patients. J. Am. Soc. Hypertens. 2011, Nov 16. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22099697.
- Franceschini N, Rose K.M., Astor B.C., Couper D. et al.: The Orthostatic Hypotension and Incident Chronic Kidney Disease: Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hypertension 2010, 56, 1054.
- Gabrielli D., Krystal B., Katzarski K., Youssef M. et al.: Improved intradialytic stability during haemodialysis with blood volume-controlled ultrafiltration. J. Nephrol. 2009, 22, 232.
- Głównia I.: Hipotonia ortostatyczna u pacjentów w podeszłym wieku. Med. Metab. 2000, 4, 78.
- Grześkowiak A., Rojek A., Szyndler A., Śmiałek K. i wsp.: Częstość hipotonii ortostatycznej u leczonych chorych z nadciśnieniem tętniczym. Nacisn. Tętn. 2005, 9, 452.
- Januszewicz W., Sznajderman M.: Niskie ciśnienie krwi- norma czy choroba? Nacisn. Tętn. 2003, 7, 28.
- Kapoor W.: Postępowanie z pacjentami z omdleniami. W: Kardiologia, wyd. 1 pod redakcją G. Opolskiego. Urban & Partner, Wrocław, 2005,

11. **Kocemba J., Gryglewska A.:** Leczenie nadciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków, 2004; str. 925.
12. **Kozłowski D., Bodalski R.:** Omdlenia. W: Wielka Interna, Kardiologia z elementami angiologii, tom 2 pod red. P. Pruszczyka, T. Hryniewieckiego, J. Drożdża. Medical Tribune Polska, 2010, str. 375
13. **Krapf R., Hulter H.N.:** Arterial hypertension induced by erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents (ESA). Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009, 4, 470.
14. **Lasota B., Głowacka P., Mizia -Stec K.:** Postępowanie w hipotonii ortostatycznej. Świat Med. Farm. 2010, 3, 226.
15. **Lahrman H., Cortelli P., Hilz M. et al.:** EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. Eur. J Neurol. 2006, 13, 930.
16. **Lee T., Donegan C., Moore A.:** Combined hypertension and orthostatic hypotension in older patients: a treatment dilemma for clinicians. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2005, 3, 433.
17. **Leypoldt J.K., Cheung A.K., Delmez J.A. et al.:** Relationship between volume status and blood pressure during chronic hemodialysis. Kidney Int. 2002, 61, 266.
18. **Mansor G.:** Niedociśnienie ortostatyczne w przebiegu chorób układu autonomicznego w praktyce klinicznej nadciśnienia tętniczego. Nefrol. Nadciśń. Tętn. 2007, 2, 26.
19. **Nowicki M., Zwiech R., Dryja P., Sobański W.:** Autonomic neuropathy in hemodialysis patients: questionnaires versus clinical tests. Clin. Exp. Nephrol. 2009, 13, 152.
20. **Nyka W., Siemiński M.:** Zaburzenia neurologiczne u pacjentów leczonych nerkozastępczo. W: Leczenie nerkozastępcze, red. Rutkowski B. Wyd. Czelej, Lublin, 2007, str. 539.
21. **Okano K., Tsuruta Y., Yamashita T., Echida Y. et al.:** Cardiovascular autonomic neuropathy studied by a laser-Doppler blood flowmeter in hemodialysis patients. Intern. Med. 2010, 49, 2669.
22. **Renke M. Rutkowski B.:** Układ nerwowy w przewlekłej chorobie nerek. W: Wielka Interna, Nefrologia, red. M. Myśliwiec, Medical Tribune, Polska, 2009, str. 375.
23. **Sasaki O., Nakahama H., Nakamura S. et al.:** Orthostatic hypotension at the introductory phase of haemodialysis predicts all-cause mortality. Nephrol. Dial. Transplant. 2005, 20, 377.
24. **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, 66, 1212.
25. **Roberts R.G., Kenny R.A., Brierley E.J.:** Are elderly haemodialysis patients at risk of falls and postural hypotension? Int. Urol. Nephrol. 2003, 35, 415.
26. **Tomczak-Watras W., Manitius J., Plewa A.:** Skuteczne leczenie hipotonii ortostatycznej niehematologicznymi dawkami EPO u chorej dializowanej CADO. Nefrol. Dial. Pol. 2002, 6, 52.
27. **Tykocki T., Guzek K., Nauman P.:** Hipotonia ortostatyczna i nadciśnienie tętnicze w pozycji leżącej w pierwotnych zaburzeniach autonomicznych. Patofizjologia, diagnostyka i leczenie. Kardiol. Pol. 2010, 68, 1057.