

Αρτηριακή υπέρταση και μεταμόσχευση νεφρού

ΑΛΙΚΗ ΖΩΓΡΑΦΟΥ¹, ΜΑΡΙΑ ΒΕΛΛΙΟΥ²,
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ³

¹ Α' Παθολογικό Τμήμα, ΓΝΑ Σισμανόγλειο

² Πανεπιστημιακή Κλινική Επειγόντων Περιστατικών,
ΠΓΝ Αττικόν

³ Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΑ Λαϊκό

Λέξεις ευρητηρίου

Αρτηριακή υπέρταση, μεταμόσχευση νεφρού, αρτηριακή πίεση

Επικοινωνία

Δημήτριος Παπαδόπουλος

Καρδιολόγος

Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΑ Λαϊκό

Αγίου Θωμά 17, ΤΚ 11527, Αθήνα

E-mail: jimpapdoc@yahoo.com

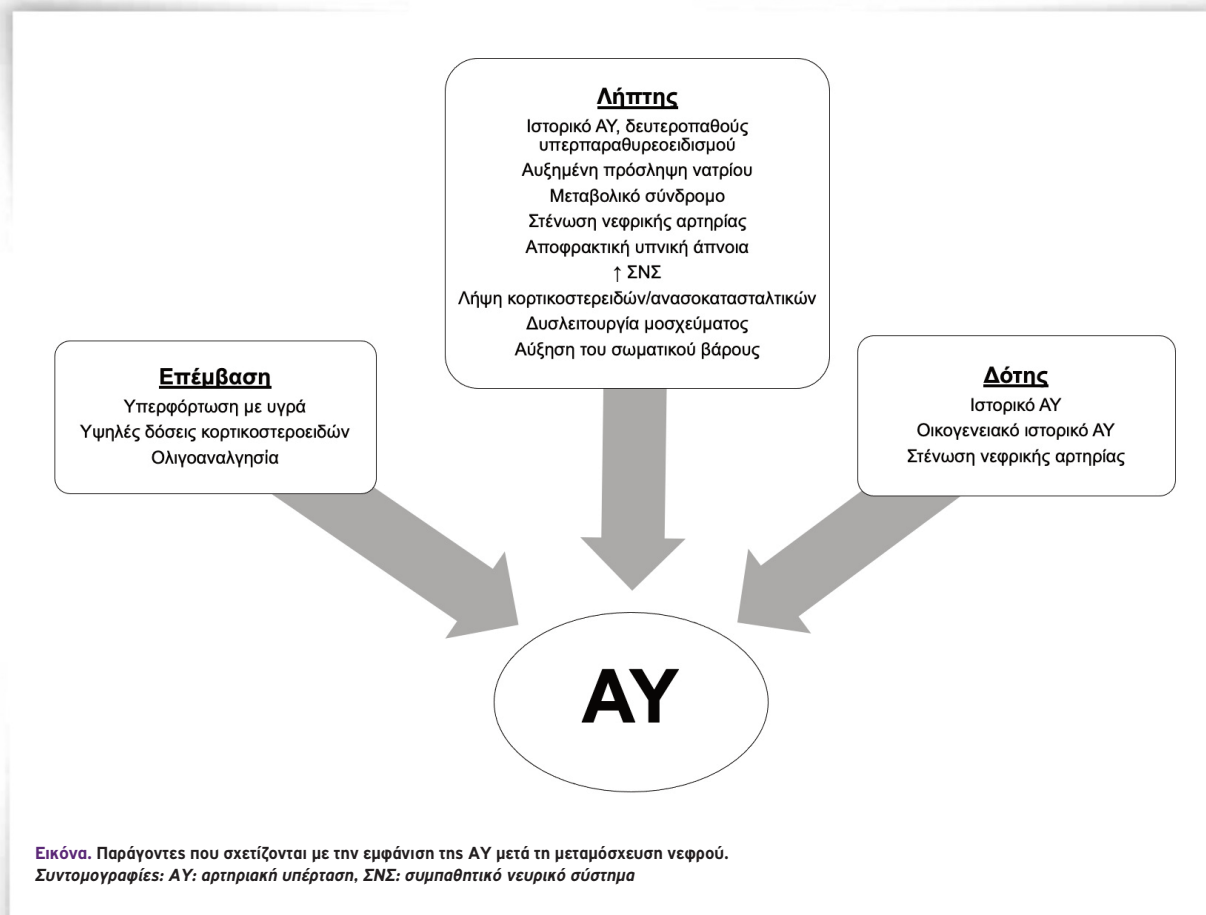
Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) εκτιμάται ότι αφορά το 80% των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), ενώ η επίπτωσή της είναι 2,5 φορές υψηλότερη από την αντίστοιχη στο γενικό πληθυσμό. Ειδικότερα, η αύξηση των τιμών της αρτηριακής πίεσης είναι ανάλογη της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και αντιστρόφως ανάλογη του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR).^{1,2}

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί την επέμβαση εκλογής σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ, καθώς αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης και βελτιώνει την ποιότητα ζωής τους. Ωστόσο, 70-90% των μεταμοσχευμένων ασθενών εμφανίζουν αύξηση των τιμών της αρτηριακής πίεσης, γεγονός που έχει συσχετιστεί με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ φαίνεται ότι επηρεάζει και τη διάρκεια ζωής του μοσχεύματος. Αφορά συνήθως ασθενείς με επηρεασμένο μεταβολικό προφίλ, όπως ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, δυσλιπιδαιμίας και παχυσαρκίας. Οφείλεται τόσο σε ανοσολογικούς όσο και σε μη ανοσολογικούς παράγοντες και μπορεί να εμφανιστεί άμεσα (immediate post-transplant hypertension), πρώιμα (early post-transplant hypertension) ή όψιμα μεταχειρητικά (late post-transplant hypertension).^{3,4}

Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να συνοψίσει τις κύριες αιτίες εκδήλωσης της ΑΥ σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μια επιτυχή επέμβαση μεταμόσχευσης νεφρού, αλλά και να παρουσιάσει τις τρέχουσες οδηγίες αναφορικά με τις τιμές-στόχους της αρτηριακής πίεσης και την αντιμετώπιση, φαρμακευτική και μη, της ΑΥ σε αυτή την υποομάδα του πληθυσμού.

Αιτιολογικοί παράγοντες

Οι υπερτασικοί μεταμοσχευμένοι ασθενείς χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες:



(1) ασθενείς με ιστορικό ΑΥ πριν την επέμβαση (pre-transplant hypertension) και (2) ασθενείς με πρωτοδιάγνωση ΑΥ μετά την επέμβαση (post-transplant hypertension). Στις αιτίες αύξησης της αρτηριακής πίεσης συγκαταλέγονται παράγοντες που έχουν σχέση τόσο με τον λήπτη όσο και τον δότη του μοσχεύματος, αλλά και παράγοντες που σχετίζονται με την ίδια την επέμβαση (Εικόνα).⁵

Το ατομικό αναμνηστικό νεφρικής νόσου, ΑΥ ή δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού του λήπτη, καθώς και το αυξημένο σωματικό βάρος του ενδέχεται να πυροδοτήσουν μια αύξηση της αρτηριακής πίεσης μετά την επέμβαση.⁵ Επίσης, η έντονη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στα πλαίσια της χρόνιας νεφρικής νόσου μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση της ΑΥ.⁶ Η χρόνια νεφρική δυσλειτουργία, η καθυ-

στερημένη λειτουργία, καθώς και η σημαντική στένωση της νεφρικής αρτηρίας του μοσχεύματος αποτελούν παραμέτρους που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.⁵ Τέλος, μια σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους μετά την μεταμόσχευση νεφρού ενδέχεται να προκαλέσει την εκδήλωση της ΑΥ. Υπολογίζεται ότι κατά τη διάρκεια του δεύτερου εξαμήνου παρατηρείται μία αύξηση του σωματικού βάρους των μεταμοσχευμένων ασθενών κατά $6,2 \pm 10,7 \text{ kg}$ και του δείκτη μάζας σώματος κατά $21 \pm 38 \text{ kg/m}^2$.⁷

Η υπερφόρτωση με υγρά κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, αλλά και άμεσα μετεγχειρητικά, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του εξωκυττάριου όγκου, και κατ' επέκταση της αρτηριακής πίεσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος. Μια

μικρή μελέτη 123 ασθενών από το Ηνωμένο Βασίλειο έδειξε ότι η υπερογκαιμία αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη εμφάνισης της ΑΥ, ακόμη και ένα χρόνο μετά την μεταμόσχευση.⁸ Επιπλέον, οι υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών που χορηγούνται συνήθως κατά την περιεχειρητική περίοδο, καθώς και ανασκοτασταλτικών φαρμάκων, όπως οι αναστολείς της καλσινευρίνης (calcineurin inhibitors – CNIs), η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους (tacrolimus), ενδέχεται να προκαλέσουν την αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η ακριβής συχνότητα εμφάνισης της ΑΥ λόγω της χρήσης των κορτικοστεροειδών και των ανοσοκατασταλτικών σκευασμάτων σε μεταμοσχευμένους ασθενείς δεν είναι γνωστή, αλλά έχει φανεί ότι η επαναλαμβανόμενη χορήγηση πρεδνιζολόνης σε δόσεις άνω των 20 mg αρκεί για να οδηγήσει στην εκδήλωση της ΑΥ.⁴ Επίσης, τόσο οι μετεχειρητικοί πόνοι μέσω της ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος όσο και η ολιγοαναλγησία, η υποθεραπεία του άλγους, μπορεί να προκαλέσουν την αύξηση της αρτηριακής πίεσης.⁴

Αναφορικά με το δότη του μοσχεύματος, το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό ΑΥ, η μεγάλη ηλικία και το άρρεν φύλο δύνανται να αυξήσουν την αρτηριακή πίεση στον μεταμοσχευμένο ασθενή.⁵

Επιπτώσεις ΑΥ στους μεταμοσχευμένους ασθενείς

Η ΑΥ σε έναν μεταμοσχευμένο ασθενή σχετίζεται τόσο με τη μικρότερη διάρκεια ζωής του νεφρικού μοσχεύματος όσο και το μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης του ασθενούς.^{9,10} Επιπλέον, αυξάνει την θνητότητα και τον κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.¹¹ Έχει αποδειχτεί ότι μια αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 10 mm Hg αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος κατά 12% και τη θνητότητα κατά 18%.¹² Μια αναδρομική μελέτη, επίσης, έδειξε ότι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού είχαν υψηλότερο κίνδυνο

να εκδηλώσουν έμφραγμα του μυοκαρδίου σε σχέση με ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν στην επέμβαση. Οι ασθενείς αυτοί ήταν κυρίως μεγαλύτερης ηλικίας, με ιστορικό ΑΥ, σακχαρώδους διαβήτη, δυσλιπιδαιμίας ή περιφερικής αρτηριακής νόσου. Ένα ακόμη σημαντικό στοιχείο είναι ότι η θνησιμότητα ήταν κατά 15% υψηλότερη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.¹³

Αντιμετώπιση

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) η τιμή-στόχος της αρτηριακής πίεσης σε έναν ασθενή που έχει υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού πρέπει να είναι < 130/80 mmHg.¹⁴ Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να ελέγχουν τακτικά την αρτηριακή τους πίεση, ενώ η επιλογή της φαρμακευτικής αγωγής θα πρέπει να γίνεται λαμβάνοντας υπόψη τυχόν συννοσηρότητες. Δεδομένου ότι η ΑΥ που εμφανίζεται μετά τη μεταμόσχευση νεφρού είναι συχνά ανθεκτική στη θεραπεία¹⁵ και δύσκολα ελεγχόμενη, προτείνεται η χορήγηση συνδυασμού δύο αντιυπερτασικών σκευασμάτων.¹⁶ Οποιαδήποτε κατηγορία φαρμάκων μπορεί να χρησιμοποιηθεί, εφόσον παρακολουθείται στενά για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες ή αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα.¹⁴

Η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης ενδέχεται να συμβάλει στην απόρριψη του μοσχεύματος και την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων στον μεταμοσχευμένο ασθενή.¹⁷⁻²⁰ Γι' αυτό το λόγο οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II αποτελούν μια καλή επιλογή. Ιδιαίτερα, προκρίνονται σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, που η απέκκριση της πρωτεΐνης σε ούρα 24ώρου ξεπερνά το 1 gr.²¹⁻²⁴

Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου θεωρούνται, επίσης, μια εναλλακτική επιλογή, καθώς μπορούν να συνδυαστούν με ασφάλεια με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπως η κυκλοσπορίνη.²⁵ Η βεραπαμίλη, που ανήκει στην κατηγορία των μη διϋδροπυριδινών, προλαμβάνει τη νεφρική αγγει-

οσύσπαση που προκαλείται από τους αναστολείς της καλσινευρίνης και έχει ανοσοκατασταλτική δράση. Ωστόσο, ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα περιορίζουν τη χρήση της.²⁶ Από την άλλη πλευρά, οι διϋδροπιριδίνες, και συγκεκριμένα η αμλοδιπίνη, έχει αποδειχτεί ότι υπερτερεί έναντι της βαλσαρτάνης στην πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος, ενώ παράλληλα μειώνει και την αρτηριακή πίεση.¹¹

Τα θειαζιδικά διουρητικά είναι εξίσου αποτελεσματικά με την αμλοδιπίνη στην αντιμετώπιση της ΑΥ που προκαλείται από τη χορήγηση των αναστολέων της καλσινευρίνης.^{27,28} Ωστόσο, έχουν συσχετιστεί με κακοήθειες του δέρματος,²⁹ οι οποίες είναι πιο συνήθεις και έχουν πιο επιθετική μορφή σε μεταμοσχευμένους ασθενείς.³⁰ Γι' αυτό, αποτελούν την έσχατη επιλογή, όταν πλέον τα άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά σκευάσματα έχουν αποτύχει να ελέγξουν την αρτηριακή πίεση.¹⁶

Εκτός της φαρμακευτικής αγωγής, οι υπερτασικοί μεταμοσχευμένοι ασθενείς οφείλουν να υιοθετήσουν συγκεκριμένες διατροφικές συνήθειες και να προσαρμόσουν τον τρόπο ζωής τους. Η ημερήσια πρόσληψη νατρίου θα πρέπει να είναι μικρότερη των 100 mEq, που αντιστοιχεί σε ημερήσια πρόσληψη 5,84 gr άλατος.³¹ Επίσης, συστήνεται η απώλεια βάρους και η διατήρηση ενός χαμηλού δείκτη μάζας σώματος (< 30kg/m²).^{32,33}

Τέλος, προκρίνεται και η επεμβατική θεραπεία σε ασθενείς με ανθεκτική ΑΥ. Η κατάλυση των συμπαθητικών νεύρων που πορεύονται στο τοίχωμα των νεφρικών αρτηριών του γηγενούς νεφρού μπορεί να μειώσει τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 23 mmHg έξι μήνες μετά την παρέμβαση.³⁴ Επιπλέον, σε περιπτώσεις στένωσης της νεφρικής αρτηρίας του μοσχεύματος, η αγγειοπλαστική με ή χωρίς την τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης (stent) ενδεχομένως να είναι αποτελεσματικότερη της φαρμακευτικής αντιμετώπισης.^{4, 16}

Συμπεράσματα

Η ΑΥ είναι ιδιαίτερα συνήθης σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού και μπορεί να οφείλεται τόσο σε παράγοντες που σχετίζονται με το λήπτη ή το δότη του μοσχεύματος, όσο και σε παράγοντες που σχετίζονται με την ίδια επέμβαση. Συστήνεται η παρακολούθηση των τιμών της αρτηριακής πίεσης μετεγχειρητικά, καθώς αυξημένες τιμές έχουν συσχετιστεί με μικρότερη διάρκεια ζωής του νεφρικού μοσχεύματος και μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης του ασθενούς. Ο στόχος της συστολικής αρτηριακής πίεσης πρέπει να είναι < 130 mmHg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης < 80 mmHg. Η φαρμακευτική θεραπεία προκρίνεται για τον έλεγχο της ΑΥ, ενώ η επεμβατική θεραπεία αποτελεί μια καλή εναλλακτική σε περιπτώσεις ανθεκτικής ΑΥ.

Βιβλιογραφία

1. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, et al. A systematic analysis of worldwide population based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* 2015;88(5):950-7.
2. Sarafidis PA, Li S, Chen SC, Collins AJ, Brown WW, Klag MJ, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney disease. *Am J Med.* 2008;121(4):332-40.
3. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ: Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation.* 2010;89(7):851-7.
4. Tantisattamo E, Molnar MZ, Ho BT, Reddy UG, Dafoe DC, Ichii H, et al. Approach and Management of Hypertension After Kidney Transplantation. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:229.
5. Halimi JM, Ortiz A, Sarafidis PA, Mallamaci F, Wuerzner G, Pisano A, et al. Hypertension in kidney transplantation: a consensus statement of the 'hypertension and the kidney' working group of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2021;39(8):1513-21.
6. Neumann J, Ligtenberg G, Klein, II, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int* 2004;65(5):1568-76.
7. el-Agroudy AE, Wafa EW, Gheith OE, Shehab el-Dein AB, Ghoneim MA. Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. *Transplantation.* 2004;77(9):1381-5.
8. Chan W, Bosch JA, Jones D, McTernan PG, Inston N, Moore S, et al. Hypervolemia and blood pressure in prevalent kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2014;98(3):320-7.
9. Opelz G, Dohler B, Collaborative Transplant S. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant.* 200; 5(11):2725-31.
10. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int.* 1998;53(1):217-22.
11. Pisano A, Mallamaci F, D'Arrigo G, Bolignano D, Wuerzner G, Ortiz A, et al. Blood pressure monitoring in kidney transplantation: a systematic review on hypertension and target organ damage. *Nephrol Dial Transplant* 2021.
12. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(6):1071-81.
13. Didier R, Yao H, Legendre M, Halimi JM, Rebibou JM, Herbert J, et al. A Risk and Specific Profile Analysis from a Nationwide French Medical Information Database. *J Clin Med.* 2020;9(10).
14. Tomson CRV, Cheung AK, Mann JFE, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, et al. Management of Blood Pressure in Patients With Chronic Kidney Disease Not Receiving Dialysis: Synopsis of the 2021 KDIGO Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2021;174(9):1270-81.
15. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Sime PS, Francis I, Bigna JJ. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart.* 2019;105(9):98-105.
16. Chatzikyrkou C, Schmieder RE, Schiffer M. Update on Treatment of Hypertension After Renal Transplantation. *Curr Hypertens Rep.* 2021;23(5):25.
17. Huang Z, Wu B, Tao J, Han Z, Yang X, Zhang L, et al. Association between Angiotensin I-Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism and Prognosis of Kidney Transplantation: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(5):e0127320.
18. Issa N, Ortiz F, Reule SA, Kukla A, Kasiske BL, Mauer M, Jet al. The renin-aldosterone axis in kidney transplant recipients and its association with allograft function and structure. *Kidney Int.* 2014;85(2): 404-15.
19. Kovarik JJ, Kaltenecker CC, Kopecky C, Domenig O, Antlanger M, Werzowa J, et al. Intrarenal Renin-Angiotensin-System Dysregulation after Kidney Transplantation. *Sci Rep.* 2019;9(1):9762.
20. Mortensen LA, Bstrup C, Stubbe J, Carlstrom M, Checa A, Wheelock CE, et al. Effect of spironolactone for 1 yr on endothelial function and vascular inflammation biomarkers in renal transplant recipients. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019;317(3):F529-F39.
21. Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(4):CD007004.
22. Girerd S, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists in kidney transplantation: time to consider? *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(12):2080-91.
23. Papadimitriou M, Vyzantiadis A, Milionis A, Memmos D, Metaxas P. The effect of spironolactone in hypertensive patients on regular haemodialysis and after renal allotransplantation. *Life Support Syst.* 1983;1(3):197-205.
24. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104.

25. Cross NB, Webster AC, Masson P, O'Connell P J, Craig JC. Antihypertensives for kidney transplant recipients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation*. 2009;88(1):7-18.
26. Weir MR. Therapeutic benefits of calcium channel blockers in cyclosporine-treated organ transplant recipients: blood pressure control and immunosuppression. *Am J Med*. 1991;90(5A):32S-6S.
27. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, Zietse R, Unwin RJ, Ellison DH. Pathogenesis of calcineurin inhibitor-induced hypertension. *J Nephrol*. 2012;25(3):269-75.
28. Moes AD, Hesselink DA, van den Meiracker AH, Zietse R, Hoorn EJ. Chlorthalidone Versus Amlodipine for Hypertension in Kidney Transplant Recipients Treated With Tacrolimus: A Randomized Crossover Trial. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(6):796-804.
29. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Holmich LR, Friis S, Pottegard A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(4):673-81 e9.
30. Mittal A, Colegio OR. Skin Cancers in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2017;17(10):2509-30.
31. Asai K, Kobayashi T, Miyata H, Tanaka Y, Okada Y, Sakai K, et al. The Short-Term Impact of Dietary Counseling on Sodium Intake and Blood Pressure in Renal Allograft Recipients. *Prog Transplant*. 2016;26(4):365-71.
32. Chan G, Garneau P, Hajjar R. The impact and treatment of obesity in kidney transplant candidates and recipients. *Can J Kidney Health Dis*. 2015;2:26.
33. Lafranca JA, JN IJ, Betjes MG, Dor FJ. Body mass index and outcome in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015;13:111.
34. Schneider S, Promny D, Sinnecker D, Byrne RA, Muller A, Dommasch M, et al. Impact of sympathetic renal denervation: a randomized study in patients after renal transplantation (ISAR-denerve). *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(11):1928-36.

Arterial Hypertension and Kidney Transplantation

Aliki Zografou¹, Maria Velliou², Dimitros Papadopoulos³

¹ 1st Dept of Internal Medicine, Sismanogleio General Hospital, Athens, Greece

² Emergency Medicine Dept, Attikon University Hospital, Athens, Greece

³ Dept of Cardiology, LAIKO General Hospital, Athens, Greece

Keywords: hypertension, kidney transplantation, blood pressure

Abstract

Arterial hypertension (HTN) is considered a frequent comorbidity and a major contributing factor for cardiovascular disease in adult kidney transplant recipients. There is evidence that it is also associated with poor renal graft and patient survival. The aetiological factors of post-transplant HTN are related to donors, recipients and surgical procedure. The aim of this narrative review was to summarize current data regarding the aetiology of developing HTN after a successful kidney transplantation and present last updates on the appropriate management of this clinical condition.