

Tratamentul complicațiilor la bolnavii dializați cronic

Treatment of chronicle dialysed patients' complications

¹Dr. DAVID CRISTIANA, ²Dr. PAULA POPESCU, ²Dr. GEORGETA LIGA,
²Dr. RĂZVAN ION FLORIN DRAGOMIRESCU

¹Șef Lucrări UMF Carol Davila, București

²Spitalul Clinic de Urgență „Sfântul Ioan”, București

REZUMAT

Creșterea numărului de bolnavi aflați în tratament de suplere renală impune tot mai multor specialități medicale să se familiarizeze cu particularitățile terapiei pacientului dializat. Hipertensiunea arterială și anemia reprezintă complicațiile cu impact major asupra duratei și calității vieții pacientului renal cronic. Pentru menținerea valorilor optime ale presiunii arteriale este esențială menținerea greutateii uscate prin ultrafiltrare corectă; 20% dintre hipertensivi necesită administrare de antihipertensive – clasa de primă intenție fiind cea a blocantelor de calciu. Anemia renală beneficiază de tratament de substituție cu stimulatori ai eritropoiezei și suplimentare de fier.

Cuvinte cheie: hipertensiunea arterială, anemia renală.

ABSTRACT

The increasing number of patients under renal suppletion treatment forces more and more medical specialties to become familiarized with the dialysed patients' treatment particularities. Hypertension and anemia are complications with major impact on the length and quality of these patients' lives. To maintain optimal values of blood pressure it is essential to keep the dry weight through correct ultrafiltration; 20% percent of the hypertensive persons need antihypertensive medication – first class election being calcium beta-blockers. Renal anemia benefits of substitution treatment with erythropoiesis stimulators and iron supplements.

Key words: hypertension, renal anemia.

În România sunt înregistrați peste 6000 de pacienți care supraviețuiesc datorită terapiei de suplere renală. Creșterea continuă a numărului acestora și a speranței lor de viață impune tot mai multor specialități medicale să se familiarizeze cu problemele și particularitățile pacientului dializat. Calitatea vieții bolnavului renal cronic este dependentă de terapia de suplere

renală – terapie care, odată instituită, este mai mult sau mai puțin standardizată și este responsabilitatea medicului nefrolog din centrul de dializă – și de optimizarea tratamentului celor mai importante complicații: hipertensiunea arterială și anemia renală, ambele cu răsunet cardiovascular major. Pentru tratarea acestor complicații, rolul medicului de familie este deosebit de

important, acesta fiind cel care urmărește tratamentul, semnalează schimbările în starea pacientului și necesitatea modificărilor terapeutice. □

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ A PACIENTULUI DIALIZAT CRONIC. PARTICULARITĂȚI DE TERAPIE

Prevalența HTA la bolnavii cu insuficiență renală cronică este de aproximativ 80%. După inițierea dializei, proporția de bolnavi care rămân hipertensivi scade la 20-35%; totuși, complicațiile cardiovasculare – datorate în principal HTA – reprezintă cauza principală de deces în rândul acestora (1, 2).

Sunt două mecanisme principale care determină creșterea persistentă a presiunii arteriale la pacientul renal cronic: retenția hidrosalină (HTA volum-dependentă, în 80% dintre cazuri) – și hipersecreția de renină (HTA renin-dependentă, la 20% dintre pacienți) (3,4).

Scopul terapiei antihipertensive este acela de a asigura menținerea unor valori ale TA care să prevină sau să amelioreze afectarea organelor țintă – prin ateroscleroză și hipertrofie ventriculară stângă. Deși principalul obiectiv îl reprezintă scăderea valorilor TA prin orice mijloace, nu toate antihipertensivele prezintă aceeași eficiență în prevenirea dezvoltării hipertrofiei de perete ventricular (5).

Primul pas în terapie este reprezentat de controlul adecvat al greutății uscate a pacientului – menținerea unei volemii optime. Este esențială limitarea ingestiei de sare și lichide, completată de ultrafiltrarea corectă în cursul ședințelor de dializă (6). Diureticele pot fi utilizate ca adjuvant al terapiei numai în situații de urgență, atunci când creșterea valorilor tensionale nu poate beneficia imediat de ultrafiltrare prin dializă; sunt utilizate numai diureticele de ansă, fiind necesare doze mari, cu risc de ototoxicitate. Menținerea greutății uscate este suficientă pentru a trata HTA la 80% dintre pacienții dializați (7).

20% dintre renalii cronici dializați necesită medicație antihipertensivă pentru a putea menține valorile TA sub limita de 140/90 mmHg. Factorul major implicat în persistența hipertensiunii este hiperreninemia HTA renin-dependentă. Au fost implicați în geneza HTA la bolnavii uremici și alți factori: scăderea producției de substanțe depresoare medulare (medulipina), inhibiția sintezei de oxid nitric, prezența în ser a unui inhibitor de Na-K ATP-ază ouabain-like, creșterea secreției de endotelină (8).

Principiul de tratament general acceptat este de a începe cu monoterapie, având de ales – în funcție de valoarea TA, de prezența diurezei restante și a comorbidităților – între câteva clase de antihipertensive: calciu-blocante, beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie, antihipertensive centrale, alfa-1-antagoniști și vasodilatatoare (8,9).

Blocantele canalelor de calciu sunt cele mai utilizate antihipertensive la bolnavii dializați. O serie de avantaje le recomandă ca droguri de primă intenție: sunt metabolizate hepatic, timpul lor de înjumătățire nu este influențat de insuficiența renală, nu sunt eliminate prin dializă și nu necesită ajustarea dozelor (8). Calciu-blocantele dihidropiridinice, vasodilatatoare periferice cu efecte cardiace minime, sunt dovedite a prezenta eficiență antihipertensivă în cazul pacienților hiperhidratați și ameliorează rigiditatea peretelui arterial în cazul prezenței calcificărilor vasculare. (10)

Beta-blocantele sunt utilizate la bolnavii renali cronici hipertensivi la care se urmărește controlul frecvenței cardiace, prevenirea unor tulburări de ritm sau/și efectul coronaroprotector. Potența antihipertensivă este relativă redusă; este necesară ajustarea dozelor (tabel 1).

Inhibitori ai Enzimei de Conversie a Angiotensinei (IEC)

Sunt antihipertensive eficiente și au efecte benefice demonstrate în ceea ce privește încetinirea progresiei hipertrofiei ventriculului stâng. Cu toate acestea, sunt situate pe locul trei în ordinea preferinței de prescriere la pacientul dializat. Scăderea diurezei restante și posibilitatea de apariție a reacțiilor anafilactoide sunt motive care limitează prescrierea IEC la cazurile cu HTA refractară la tratament și la pacienți cu insuficiență cardiacă manifestă clinic. Dozele utilizate în dializă sunt recomandate a fi 10-25% dintre cele uzuale. (11)

Antihipertensive cu acțiune centrală

Clonidina și alfa-metildopa au potență antihipertensivă mare, dar și risc de hipotensiune intradialitică. Sunt prescrise în cazul rezistenței la terapia de primă linie și în cazuri de intoleranță sau contraindicații la calciu-blocante. Necesită doză compensatorie postdializă.

Alfa-blocantele – prazosinul – pot fi asociate în tratamentul HTA cu valori mari; nu este necesară ajustarea dozelor și nu au fost semnalate efecte adverse importante.

Vasodilatatoare

Hidralazina, minoxidilul și nitroprusiatul au efecte simpatomimetice secundare și necesită asocierea unui simpatolitic în tratament. Minoxidilul crește frecvența pericarditelor la pacienții dializați, hidralazina poate determina sindrom

Tabelul 1. Ajustarea dozelor de antihipertensive la pacienții dializați

Medicament	T1/2 normal/ în IRC (ore)	Ajustarea dozei/rărirea prizelor în funcție de RFG (ml/min)			Doza suplimentară după HD/DP	
		RFG > 50	RFG 10-50	RFG < 10	HD	DP
Captopril	1,9/21-32	100% 8-12 h	75% 12-18 h	50% 24 h	25-30%	nu
Enalapril	24/34-60	100% 8-12 h	75-100%	50%	20-25%	nu
Atenolol	6,7/15-35	100%	50%	30-50%	25-50 mg	nu
Metoprolol	3,5/2,5-4,5	100%	100%	100%	50 mg	nu
Clonidina	6-23/38-42	100%	100%	100%	nu	nu
Metildopa	1,5-6/6-16	8 h	8-12 h	12-24 h	250 mg	nu
Amlodipina	35-50/50	100%	100%	100%	nu	nu
Nifedipina	5,5/5-7	100%	100%	100%	nu	nu
Indapamida	14-18/ nemodificat	100%	100%	100%	nu	nu
Prazosin	2-3/2-3	100%	100%	100%	nu	nu

lupus-like; nedemonstrând nici efecte protejtoare asupra hipertofiei ventricolului stâng, prescrierea lor este rezervată urgențelor hipertensive.(12) □

ANEMIA PACIENTULUI DIALIZAT. PRINCIPII DE TRATAMENT

Etiopatogenia anemiei din IRC este multifactorială. Cauza principală este reprezentată de deficitul secreției de eritropoetină; dializa nu numai că nu ameliorează anemia renalului cronic, dar îi adaugă și alți factori agravanți.

Hemoliza cronică se accentuează prin efectul traumatic produs direct de circuitul de dializă asupra hematiilor și prin efectul unor substanțe toxice din apa folosită pentru prepararea soluției de dializă. Deficitul de fier este frecvent la dializați, determinat de: diminuarea absorbției intestinale a fierului din dietă, hemoragii gastrointestinale, genitale, renourinare, pierderi de sânge în dializor și circuitul de dializă, recoltări repetate de probe de sânge. Pierderile zilnice de fier ale unui hemodializat cronic sunt de peste 2 mg, motiv pentru care suplimentarea cu fier se practică de rutină la pacienții dializați. Scăderea rezervelor de fier se apreciază prin dozarea feritinei serice (valori normale 80-100 µg/l).

Deficitul de foliați poate apărea prin aport deficitar sau din cauza pierderilor prin membrana de dializă; suplimentarea cu acid folic se practică de rutină la hemodializații cronici. Transfuziile repetate inhibă eritropoieza și secreția de eritropoetină. Acumularea aluminiului din chelatorii de fosfați utilizați în tratamentul osteodistrofiei determină anemie microcitară prin interferarea cu transportul și/sau utilizarea fierului, inhibiția sintezei hemului, accentuarea hemolizei. Hiper-

paratiroidismul secundar sever produce fibroză medulară cu diminuarea eritropoiezei (13).

Tabelul 2. Factori agravanți ai anemiei la bolnavul dializat

1. Pierderi de sânge în circuitul de dializă
2. Hemoliza:
 - factori mecanici;
 - factori de dializă inadecvată: hiper/hipotermie, hiper/hiposmolaritate, toxice.
3. Recoltări repetate de probe de sânge
4. Factori alimentari: malnutriție, deficit de fier/acid folic, pierderi de aminoacizi, hipofosfatemie
5. Hiperparatiroidism
6. Medicamente oxidante
7. Hipersplenism
8. Transfuzii repetate cu inhibiția eritropoiezei și a secreției de eritropoetină.

Administrarea de eritropoetină sau substanțe epo-like este terapia de elecție a anemiei în IRC. Înaintea inițierii tratamentului de substituție sunt necesare diagnosticarea și tratarea deficitelor de materiale necesare eritropoiezei: fier, acid folic, vitamina B12. Transfuziile de sânge, frecvent utilizate în perioada în care eritropoetina nu era disponibilă, au numeroase neajunsuri: suprimă focarele endogene de eritropoetină, produc supraîncărcarea cu fier a diferitelor organe (cord, ficat, pancreas etc.), prezintă risc de transmitere a hepatitei virale, HIV, citomegalovirus, aduc antigene HLA străine (risc de rejet de transplant renal), accentuează acidoza și hiperkalemia. Din aceste motive, transfuziile sunt prescrise numai în urgențe: accidente hemoragice sau hemolitice severe, în insuficiența cardiacă etc. (14).

Eritropoetina recombinată umană (EPO) – produsă prin inginerie genetică – se administrează numai parenteral, fiind inactivată de sucurile gastrice. Administrarea i.v. se face în trei prize pe săptămână, în timp ce administrarea subcutanată (cu biodisponibilitate mai mică, dar cu timp mai mare de înjumătățire) se poate face în una-două prize săptămânal. Administrarea subcutanată este preferată la uremicii în predializă, la pacienții dializați peritoneal sau la cei care fac hemodializă la domiciliu; administrarea intravenoasă se face de obicei hemodializațiilor în spital (14).

Inițierea terapiei cu EPO este indicată la pacienții cu hematocrit sub 30%. Doza de atac este de 50 UI/Kg (2.000-4.000 UI) x 3/ săptămână la administrare i.v. sau de 25 UI/Kg (1.000-2.000 UI) x 37/săptămână, subcutan. Răspunsul este evaluat la 2 săptămâni; este dependent de doză cu o mare variabilitate individuală. În funcție de nivelul hematocritului dozele se modifică în trepte de 12,5-25 UI/Kg săptămânal. Nivelul țintă al hematocritului sub tratament este un subiect de controversă în ultimii ani; studiile recente au demonstrat creșterea riscului de accidente cardiovasculare și moarte subită la depășirea valorii **Hb de 12 g/dl** (15). După atingerea nivelului țintă al hematocritului monitorizarea terapiei se face la intervale de 4 săptămâni.

Răspunsul optim la terapia cu EPO necesită depozite întegre de fier. Se impune diagnosticarea și tratarea deficienței absolute de fier (ferritina serică sub 100mg/l) și a deficienței relative, funcționale de fier (ferritina serică normală sau scăzută, dar saturația transferinei sub 20%, număr de eritrocite hipocrome pe frotiu peste 10%, volum mediu eritrocitar sub 80m). Nu recomandăm suplimentarea orală cu fier – absorbție deficitară, iritație gastrică; administrarea intravenoasă de preparate de fier se efectuează intensiv până la atingerea valorilor optime de

hematocrit (2 fiole venofer/săptămână), apoi lunar, cu control la 3 luni (15).

Alți factori care pot diminua răspunsul la EPO: infecțiile sau inflamațiile cronice, neoplaziile, malnutriția, deficiențele vitaminice (B6, B12, C), de foliați, hiperparatiroidismul secundar, medicamente (IEC), toxine uremice (dialize ineficiente) (16).

Corectarea anemiei prin tratament cu EPO este însoțită de o serie de efecte favorabile care cresc calitatea vieții uremicului cronic. Cele mai importante consecințe: scăderea debitului cardiac, a consumului de oxigen al miocardului, a hipertrofiei ventriculare stângi, având ca urmare scăderea morbidității și mortalității prin boli cardiovasculare și creșterea capacității de efort a pacientului (17).

Terapia cu EPO nu este lipsită de reacții adverse. Cea mai frecventă complicație este reprezentată de instalarea HTA sau agravarea unei HTA preexistente. În etiopatogenia HTA sunt implicați mai mulți factori: creșterea rezistenței periferice prin înlăturarea vasodilatației compensatorii, creșterea vâscozității sanguine, lipsa de corecție a debitului cardiac la corectarea anemiei, creșterea producției de endotelină, efectul presor direct al EPO. Pot surveni crize hipertensive cu encefalopatie și convulsii generalizate tonico-clonice. Bolnavii tratați cu EPO necesită frecvent creșterea dozelor de antihipertensive. Tromboza abordului vascular (prin creșterea vâscozității, scăderea timpului de sângerare, creșterea nivelului de antitrombina III) este notată mai rar ca reacție adversă și impune creșterea dozei de heparină. Sindromul pseudogripal apare rar, mai ales la debutul tratamentului. Alergia la EPO, HTA rezistentă la terapie, efectuarea transplantului renal sunt situații în care tratamentul cu EPO trebuie întrerupt. Oprirea temporară este indicată în cazul unui infarct miocardic acut și al unui accident vascular cerebral, din cauza efectelor vasculare nedorite ale EPO (18). □

BIBLIOGRAFIE

1. **Raine AEG, Brunner FP, Valderrabano F** – Report of management of renal failure in Europe – *Nephrol, Dial, Transplant* 7, 1992
2. **Acosta JH** – Hypertension in chronic renal disease – *Kidney Int*, 2002
3. **London GM, Fabiani F** – Left ventricular dysfunction in end stage renal disease, Cardiac Dysfunction in Chronic uremia, *Kluwer Academic Publishers*, 1992
4. **Brady HR, Wilcox CS** – Therapy in Nephrology and Hypertension – WB Saunders, 2003
5. **Koren MJ, Devereux MV** – Mechanisms, effects and reversal of left ventricular hypertrophy in hypertension – *Current opinion in nephrology and Hypertension* 2, 87, 2004
6. **Schrier RW** – Diseases of the Kidney and Urinary Tract, Vol II, Section VIII. Hypertension – *Lippincott, Williams and Wilkins*, 2001
7. **Massry S.G. Glasscock RJ** – Textbook of Nephrology, fourth edition, Lippincott, *Williams and Wilkins*, 2000
8. **Ciocâlțeu AI** – Tratat de Nefrologie, cap. 7 – Editura Infomedica, 2002
9. **Ruilope LM, Hansson L** – Renal aspects of Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study – *Jof Nephrol*, 1996

10. **Epstein M** – Calcium antagonists and renal disease – *Kidney Int*, 1998
11. **Kshirsagar AV et al** – Effect of ACE Inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomized controlled trials – *Am J Kidney Dis*, 2000
12. **Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF** – Replacement of Renal Function by Dialysis, Section VII – *Kluwer Academic Publishers*, 1996
13. **Ciocâlțeu AI** – *Tratat de Nefrologie*, cap XVI – Editura Național, 2006
14. European Best practice Guidelines for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure, 1999
15. **Singh AK, Fishbane S** – The Optimal Hemoglobin in Dialysis Patient, A critical Review – *Seminars in Dialysis*, vol 21, 2007
16. **Danielson B** – R-HU EPO Hsporesponsiveness – *Nephrol, Dial Transpl*, 10 (suplim 2), 1995
17. **Valderrabano F** – Quality of life benefits of early anaemia treatment – *Nephrol Dial Transpl*, vol 15, 23, 2000
18. **Brenner & Rector** – *The Kidney*, Seventh Edition, cap. XII – WB Saunders, 2004

Revista presei medicale

Antipsychotics for Alzheimer's up death risk-study

Antipsychotic drugs prescribed to treat aggression in older Alzheimer's patients appear to significantly raise their risk of dying prematurely, British researchers said on Friday.

The results from the first long-term study on the effect of the medicines on people with Alzheimer's highlights the need to seek less harmful treatments for many of these patients, Clive Ballard of King's College London and colleagues said.

*During their three-year study, men and women given a placebo were 42 percent less likely to die than people who remained on their antipsychotic medication, the study published in the journal *Lancet Neurology* found.*

"Our data add further serious safety concerns about the long-term use of antipsychotics in this population, and clinicians should certainly try to replace antipsychotics with safer management approaches," the researchers wrote.

Alzheimer's is an incurable brain disease that worsens over time and is

the most common form of dementia, affecting 26 million people globally, according to the Alzheimer's association.

Antipsychotic drugs have increasingly been used to treat the personality changes and aggression often associated with the disease, but the new findings suggest for many they may not be worth the risk.

"Our opinion is that there is still an important but limited place for atypical antipsychotics in the treatment of severe (symptoms), particularly aggression," the researchers wrote.

"However, the accumulating safety concerns ... emphasise the urgent need to end unnecessary and prolonged prescribing."

In the study carried out between 2001 and 2004, 128 patients aged from 67 to 100 years were assigned to continue their antipsychotic treatment for 12 months or switched to a placebo.

The drugs included the generic treatments thioridazine, chlorpromazine, haloperidol, trifluorperazine

and Johnson & Johnson's (JNJ.N) Risperdal, or risperidone.

No one at Johnson & Johnson was immediately available for comment.

After one year, slightly more people in the antipsychotic group had died but after 36 months, survival in the placebo group was 59 percent compared to 30 percent among the people on the drugs.

Other researchers noted that, because antipsychotic drugs are also linked to higher risk of stroke and a decline in brain function, the latest findings underscore the need to find other ways to help such patients.

"This work highlights the pressing need to develop and evaluate alternative pharmacological and non-pharmacological treatments for behavioural symptoms in dementia," Richard Perry, a neurologist at Imperial College Healthcare in London, said in a statement. (Reporting by Michael Kahn; Editing by John Stone-street).

Source: REUTERS HEALTH – London, Jan 9