Nadciśnienie płucne u chorych hemodializowanych – przegląd aktualnej wiedzy

Agnieszka PARDAŁA[1]
Mariusz LUPA[2]
Aureliusz KOLONKO[3]

[1]Centrum Dializ Nr 40 Fresenius Nephrocare w Limanowej

[2]Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital im. Miłosierdzia Bożego w Limanowej

[3]Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Andrzej Więcek

W ostatnich latach zwrócono uwagę na znaczenie nadciśnienia płucnego (NP) jako istotnego czynnika rokowniczego w grupie chorych hemodializowanych. Częstość NP w tej grupie znacznie przekracza wartości stwierdzane w populacji ogólnej, i dotyczyć może nawet 30-60% chorych. Patogeneza NP w tej populacji chorych jest wieloczynnikowa i nie do końca poznana. Do najważniejszych determinant rozwoju NP w schyłkowej niewydolności nerek zalicza się: waskulopatię mocznicową, dysfunkcję skurczową i rozkurczową mięśnia sercowego, wady zastawkowe, obecność przetok tętniczo-żylnych, przewodnienie, kalcyfikację naczyń, kontakt z błonami dializacyjnymi, dysfunkcję śródbłonków naczyń krwionośnych oraz przewlekły stan zapalny. W artykule omówiono aktualną epidemiologię, patogenezę, następstwa kliniczne nadciśnienia płucnego oraz postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych leczonych nerkozastępczo hemodializami, u których stwierdzono nadciśnienie płucne.

(NEFROL. DIAL. POL. 2019, 23, 30-34)

Pulmonary hypertension in hemodialysis patients – a review

In recent years attention has been drawn to the importance of pulmonary hypertension (PH) as an important prognostic factor in hemodialysis patients. The PH rate in this group significantly exceeds the values found in the general population, even reaching the percentage of 30-60% of patients. The pathogenesis of PH in this patient population is multifactorial and not fully understood. The most important determinants of PH development in end-stage renal failure include uremic vasculopathy, myocardial and diastolic dysfunction, valvular heart disease, presence of arteriovenous fistulas, overhydration, vascular calcification, contact with dialysis membranes, endothelial dysfunction, and chronic inflammation. The article discusses the current epidemiology, pathogenesis, clinical consequences of pulmonary hypertension and diagnostic and therapeutic procedures in hemodialysis patients with coexisting pulmonary hypertension.

(NEPROL. DIAL. POL. 2019, 23, 30-34)

Słowa kluczowe:
- nadciśnienie płucne
- hemodializa
- przewodnienie
- echokardiografia
- bioimpedancja
- peptydy natriuretyczne

Key words:
- pulmonary hypertension
- hemodialysis
- overhydration
- echocardiography
- bioimpedance
- natriuretic peptides

Wstęp

Pomimo postępu w leczeniu chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, który miał miejsce na przestrzeni ostatnich dekad, nadal notuje się wśród nich wysoki wskaźnik rocznej śmiertelności (15,6% w Europie i 21,7% w USA), a główną jej przyczyną są powikłania sercowo-naczyniowe. Wskazuje to na konieczność wczesnej identyfikacji i leczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym klasycznych predyktorów zgonu chorych dializowanych, takich jak choroba wieńcowa i przewlekła niewydolność serca z powikłaniami w postaci zaburzeń rytmu oraz nowszych, jak nadciśnienie płucne (NP), na które skierowano uwagę dopiero w ostatnich latach [1].

Nadciśnienie płucne jest stanem hemodynamicznym, występującym w przebiegu różnych schorzeń, definiowanym jako wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej ≥25 mm Hg w spoczynku, zmierzonego w trakcie cewnikowania prawego serca. Może ono stanowić powikłanie większości chorób układu sercowo-naczyniowego i układu oddechowego. Jest objawem pojawiającym się w przebiegu schorzeń o różnej etiologii i patofizjologii. Odzwierciedla to obowiązująca klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego wg WHO, przyporządkowująca liczne stany chorobowe do pięciu grup w oparciu o prezentację kliniczną, patofizjologię, hemodynamikę i strategię leczenia. Zastąpiła ona w 2001 roku poprzednią klasyfikację, która wyróżniała jedynie dwie kategorie nadciśnienia płucnego: pierwotną i wtórną. Dodatkowo, w 2008 roku wyróżniono nadciśnienie płucne w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (PNN), które zakwalifikowano do grupy piątej, tj. o nieustalonym lub wieloczynnikowym patomechanizmie [2].

Znaczenie kliniczne, epidemiologia i patogeneza

Rozwój nadciśnienia płucnego u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca jest czynnikiem znacząco pogarszającym jakość ich życia, zwiększającym ryzyko

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów

Otrzymano: 21.01.2019
Zaakceptowano: 20.02.2019

Adres do korespondencji:
Aureliusz Kolonko
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
40-027 Katowice, ul. Francuska 20/24
tel: +48 32 259 14 29
e-mail: uryniusz@wp.pl

hospitalizacji i zgonu, niezależnie od wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory *(left ventricular ejection fraction – LVEF)* i stadium choroby. Jest to także niezależny czynnik ryzyka zgonu zarówno u chorych z PNN nie wymagających dializoterapii, jak i w grupie leczonej nerkozastępczo hemodializami [1,3]. Obecność NP podwaja roczną śmiertelność w tej grupie chorych - w jednym z badań wykonanych w USA odsetki wynosiły odpowiednio: 53% w grupie HD z NP *vs.* 22% w grupie HD bez NP [4]. W tej sytuacji niektórzy badacze postulują, aby do standardowej opieki nad chorymi ze schyłkową PNN włączyć ocenę w kierunku NP jeszcze przed rozpoczęciem leczenia dializami.

Mało jest w piśmiennictwie danych dotyczących częstości występowania nadciśnienia płucnego w skali globalnej. W Wielkiej Brytanii notuje się 97 przypadków na milion, z przewagą kobiet w stosunku 1:1,8. W Stanach Zjednoczonych umieralność z powodu NP, znormalizowana do wieku waha się między 4,5 i 12,3 na 100 000 ludności. Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania różnych grup nadciśnienia płucnego nie są łatwe do uzyskania, ale zakłada się, że choroby lewego serca (grupa 2 wg WHO) są najczęstszą przyczyną NP, stanowiąc 65-80% wszystkich przypadków, choć ciężkie nadciśnienie płucne jest stosunkowo rzadkie w tej grupie. Mimo, że pacjenci należący do grup 2 i 3 są szeroko reprezentowani w praktyce klinicznej, istnieje nieproporcjonalnie mało informacji na temat demografii i przebiegu klinicznego NP w tej populacji. Częstość występowania nadciśnienia płucnego u chorych z przewlekłą niewydolnością serca wzrasta wraz ze wzrostem klasy czynnościowej niewydolności serca. Nadciśnienie płucne może występować u 60% pacjentów z ciężką dysfunkcją skurczową lewej komory (LK) i u 70% chorych z izolowaną dysfunkcją rozkurczową LK. W wadach zastawkowych lewego serca częstość występowania NP zwiększa się wraz z stopniem ciężkości wady i objawów klinicznych. Nadciśnienie płucne stwierdza się w zasadzie u wszystkich chorych z objawową wadą zastawki mitralnej i u około 65% chorych z objawową stenozą aortalną [5-7]. Dane na temat częstości występowania NP w populacji osób z przewlekłą chorobą nerek (PChN) pochodzą z analiz wykorzystujących do jego rozpoznania przesiewowe badanie echokardiograficzne, a nie cewnikowanie serca. Wynika z nich, że występowanie NP jest częstsze w PChN niż w populacji ogólnej i rośnie w kolejnych stadiach PChN. W dużym badaniu z 2016 roku obejmującym ok. 3000 osób z przewlekłą chorobą nerek częstość występowania NP w podgrupach wg stadiów PChN wyniosła odpowiednio: G1 – 5,88%; G2 – 10,9%; G3a – 20,97%, G3b – 21,85%; G4 – 26,5%; G5 – 32,8% [3]. Wśród pacjentów leczonych nerkozastępczo hemodializami częstość występowania NP jest jeszcze wyższa. Różnice w częstości występowania nadciśnienia płucnego podawanej w piśmiennictwie dotyczącym chorych hemodializowanych wynikają z różnic zastosowanej metodologii badań i kryteriów diagnostycznych. Część badaczy opierała rozpoznanie NP na wynikach badania USG serca wykonanego przed zabiegiem hemodializy, inni zaś na badaniu wykonanym tuż po hemodializie, co powodowało duże różnice stanu nawodnienia badanych. W badaniu amerykańskim z 2012 roku, w którym za kryterium rozpoznania przyjęto wielkość ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej *(systolic pulmonary artery pressure – SPAP)* >35 mmHg w badaniu wykonanym w godzinę po zakończeniu HD, częstość nadciśnienia płucnego wyniosła 38% [4]. Tętnicze nadciśnienie płucne (prekapilarne) w populacji ogólnej występuje w 5-15 przypadkach na milion, podczas gdy w populacji chorych w stadium 5 PChN jego częstość jest wielokrotnie wyższa: w dużym badaniu japońskim idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne zdiagnozowano u 15 osób spośród 1988 przebadanych osób ze schyłkową niewydolnością nerek, czyli u 0,75% pacjentów [8].

Zwiększenie ciśnienia płucnego może pojawić się przy kilku różnych zaburzeniach fizjologii. W krążeniu płucnym zależność między oporem naczyniowym, przepływem i ciśnieniem jest opisana prawem Ohma: mPAP (średnie ciśnienie w tętnicy płucnej) = płucny opór naczyniowy *(pulmonary vascular resistance – PVR)* x pojemność minutowa serca + ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych *(pulmonary capillary wedge pressure – PCWP)*. Zatem wzrost PVR, rzutu minutowego serca i ciśnienia żylnego (oszacowane przez PCWP) prowadzi do nadciśnienia płucnego. Należy zauważyć, że obecnej klinicznej klasyfikacji WHO nie są przypisane żadne unikalne, specyficzne dla poszczególnych grup kryteria hemodynamiczne. W rzeczywistości jedynym uwzględnianym kryterium hemodynamicznym (poza mPAP) jest PCWP, które, jeśli podwyższone (>0,15 mmHg), charakteryzuje grupę 2 klasyfikacji. Podwyższony płucny opór naczyniowy, chociaż wcześniej uważany za specyficzny dla tętniczego nadciśnienia płucnego (NP grupy 1), jest obecny w subpopulacjach wszystkich grup NP. Powiązanie pomiędzy klasyfikacją kliniczną a charakterystyką hemodynamiczną przedstawia tabela I. Pacjenci z PNN i NP mogą wykazywać zmienne konstelacje hemodynamiczne i kliniczne profile ryzyka, jak wskazano w tabeli II.

Rozwój nadciśnienia płucnego w schyłkowej niewydolności nerek jest konsekwencją czynników związanych z mocznicą oraz klasycznych czynników ryzyka tej choroby, jak dysfunkcja skurczowa i rozkurczowa lewej komory, choroby układu oddechowego, choroby układowe tkanki łącznej, zespół bezdechu sennego, czy powikłania zakrzepowo-zatorowe [2,9,10]. Środowisko mocznicowe, charakteryzujące się m.in. dysfunkcją śródbłonka naczyniowego i zmniejszeniem aktywności tlenku azotu (NO), uogólnioną wazokonstrykcją, kalcyfikacją naczyń, obecnością stresu oksydacyjnego, przewlekłego stanu zapalnego oraz kontaktem krwi z błonami dializacyjnymi, sprzyja szybkiemu rozwojowi tętniczego nadciśnienia płucnego.

Istotne znaczenie dla rozwoju NP w PChN może mieć zwiększenie przepływu płucnego wynikające z obecności

Tabela I
Wzajemne relacje pomiędzy klasyfikacją nadciśnienia płucnego opartą na cechach hemodynamicznych oraz klinicznych.
The relationship between pulmonary hypertension (PH) classification based on hemodynamic criteria and WHO clinical PH classification.

Definicja	Cechy hemodynamiczne	Podział kliniczny wg WHO
Nadciśnienie płucne (NP)	mPAP ≥25 mm Hg	Wszystkie grupy
Przedwłośniczkowe NP	mPAP ≥25 mm Hg PCWP ≤15 mm Hg	Grupa 1. Tętnicze nadciśnienie płucne Grupa 3. NP w przebiegu chorób płuc Grupa 4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe NP Grupa 5. NP o niejasnym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie
Pozawłośniczkowe NP	mPAP ≥25 mm Hg PCWP >15 mm Hg	Grupa 2. NP w przebiegu chorób lewego serca
Pozawłośniczkowe izolowane NP Złożone przed- i pozawłośniczkowe NP	DPG <7 mm Hg i/lub PVR ≤3 WU DPG ≥7 mm Hg i/lub PVR >3 WU	Grupa 5. NP o niejasnym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie

DPG – rozkurczowy gradient przezpłucny (rozkurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej – średnie ciśnienie zaklinowania; mPAP – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, PCWP – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej; NP – nadciśnienie płucne; PVR – naczyniowy opór płucny; WU – jednostki Wooda

przetoki tętniczo-żylnej do hemodializ (niewydolność serca ze zwiększoną objętością wyrzutową) oraz działanie mechanizmu obronnego w postaci zwiększenia oporu naczyniowego naczyń płucnych (remodeling, wazokonstrykcja). Przepływ krwi przez przetokę ≥1500 ml/min sprzyja wystąpieniu niewydolności serca z wysokim rzutem, dodatkowym czynnikiem ryzyka jest wytworzenie przetoki powyżej dołu łokciowego [11]. Tym niemniej dane z piśmiennictwa dotyczące tego zagadnienia są niejednoznaczne. Niektórzy autorzy nie potwierdzają znamiennego wpływu wytworzenia przetoki na wystąpienie nadciśnienia płucnego zarówno w krótkim, jak i w długim okresie obserwacji, podobnie nie obserwowano wpływu szybkości przepływu krwi w przetoce na wartość SPAP [12,13]. Krążenie płucne ma unikalną zdolność rozszerzania i rekrutacji niewykorzystanych kapilar płucnych do przyjęcia zwiększonego przepływu krwi w tym łożysku naczyniowym. Prawidłowe komórki śródbłonka w odpowiedzi na wzrost przepływu płucnego zwiększają produkcję NO. Jednakże, u chorych z terminalną niewydolnością nerek produkcja NO jest istotnie obniżona, co może wynikać z działania toksyn mocznicowych na śródbłonek [14-16]. Wykazano, że u chorych hemodializowanych podstawowe stężenia metabolitów NO są podobne jak u osób zdrowych. Jednakże stężenie endoteliny 1 oraz płucny opór naczyniowy są u tych chorych wyższe niż w populacji bez PNN, bez względu na współistnienie NP [17-18].

Pozostałe czynniki ryzyka rozwoju NP u chorych hemodializowanych obejmują m.in. niedokrwistość, obecność miejscowego i uogólnionego stanu zapalnego, a także wzmożoną kalcyfikację naczyń, będącą konsekwencją zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej [9,19]. Ponadto, ważnym czynnikiem patogenetycznym NP u chorych hemodializowanych jest przewodnienie. Wykazano, że stopień przewodnienia chorego oraz wielkość SPAP obniżają się istotnie po zabiegu HD. Skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej jest natomiast znacząco wyższe u chorych, u których istotne przewodnienie utrzymuje się pomimo ultrafiltracji płynu wykonanej w przebiegu zabiegu HD. Istnieje silna dodatnia korelacja pomiędzy SPAP a stopniem przewodnienia ocenianym metodą bioimpedancji elektrycznej [20]. Udokumentowane determinanty występowania nadciśnienia płucnego w stadium 5 PChN obejmują: starszy wiek, płeć żeńską, niskie BMI, zwiększony rzut serca, obniżone stężenie hemoglobiny, niższe stężenia metabolitów tlenku azotu, dłuższy czas leczenia nerkozastępczego metodą hemodializ, niższe wartości ciśnienia rozkurczowego, dysfunkcję rozkurczową LK, powiększenie lewego przedsionka oraz współistniejącą cukrzycę [4,21].

Obraz kliniczny

Najczęściej występujące objawy kliniczne NP, takie jak duszność, pogorszenie wydolności fizycznej, zmęczenie, omdlenia, niedociśnienie tętnicze lub epizody hipotonii podczas zabiegu HD są nieswoiste i mogą wynikać z różnych przyczyn. Dlatego u hemodializowanych pacjentów uskarżających się na uczucie duszności oraz wykazujących cechy niestabilności krążeniowej podczas zabiegu HD zawsze należy pamiętać o NP jako możliwej przyczynie wymienionych dolegliwości [22]. Objawy wynikające z postępującej niewydolności prawej komory początkowo obecne są podczas wysiłku i obejmować mogą duszność, zmęczenie i osłabienie, bóle dławicowe (jako późny objaw wynikający z ucisku tętnicy płucnej na lewą tętnicę wieńcową), omdlenia, kaszel, nudności, wymioty prowokowane wysiłkiem, krwioplucie, chrypka (będąca wynikiem ucisku na nerw krtaniowy wsteczny) oraz świszczący oddech. Objawy NP w badaniu przedmiotowym to akcentacja płucnej składowej II tonu serca, szmer niedomykalności trójdzielnej lub/i płucnej, poszerzenie żył szyjnych, hepatomegalia, wodobrzusze, obrzęki obwodowe; ponadto zaobserwować można czasami teleangiektazje, owrzodzenia palców i sklerodaktylię (jak w sklerodermii), bądź pajączkowe znamiona, rumień dłoni i palce pałeczkowate sugerujące schorzenia wątroby.

Badania dodatkowe

W zapisie EKG u chorych z nadciśnieniem płucnym typowo obecne są: dekstrogram, P-pulmonale, cechy przerostu i przeciążenia prawej komory serca, blok prawej odnogi pęczka Hisa, nadkomorowe zaburzenia rytmu (szczególnie trzepotanie i migotanie przedsionków), oraz poszerzenie zespołu QRS i wydłużenie QT, wskazujące na znaczne zaawansowanie choroby [23,24]. Prawidłowe EKG nie wyklucza jednak obecności NP.

U 90 % chorych z NP radiogram klatki piersiowej jest nieprawidłowy [25]. Cechy sugerujące NP w badaniu RTG klatki piersiowej to centralne poszerzenie tętnicy płucnej, ubogi rysunek naczyń obwodowych i powiększenie jam prawego serca. Stopień zaawansowania NP nie koreluje jednak z nasileniem zmian radiologicznych.

Tabela II
Hemodynamiczne typy nadciśnienia płucnego na podstawie badania echokardiograficznego.
The echocardiography-derived parameters in different hemodynamic types of pulmonary hypertension.

	Hiperdynamiczne NP[a]	Hiperwolemiczne NP[a]	Wysokooporowe NP
PAP	↑	↑	↑
PCWP	prawidłowe /↑	↑	prawidłowe
CO	↑ [b]	prawidłowe	prawidłowe
PVR	prawidłowe	prawidłowe	↑
Najczęstsze przyczyny kliniczne u chorych z PChN	Obecność przetoki tętniczo-żylnej, niedokrwistość	przewodnienie	choroba autoimmunologiczna

PAP – ciśnienie w tętnicy płucnej; PCWP – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej; CO (cardiac output) – rzut serca; PVR – naczyniowy opór płucny;

a – Płucne łożysko tętnicze u niektórych pacjentów z utrwalonym krążeniem hiperdynamicznym lub hiperwolemicznym ulega przebudowie, co spowoduje zwiększenie płucnego oporu naczyniowego przypominając wzorzec grupy 1 NP.

b – Niewydolność serca z dużym rzutem związana z NP jest spotykana w różnych sytuacjach klinicznych, większość z nich jest sklasyfikowana w grupie 5 NP.

Tabela III
Echokardiograficzna ocena prawdopodobieństwa nadciśnienia płucnego u pacjentów z obecnymi klinicznymi objawami NP.
The probability of the pulmonary hypertension occurrence based on echocardiography parameters.

V max niedomykalności trójdzielnej w m/s	Obecność innych echokardiograficznych „wskaźników" NP	Prawdopodobieństwo wystąpienia NP
≤2,8 lub niemożliwe do zmierzenia	Nie	Niskie
	Tak	Pośrednie
2,9-3,4	Nie	
>3,4	Tak	Wysokie
	Nie muszą występować	

Echokardiografia podaje właściwie prawdopodobieństwo występowania nadciśnienia płucnego, ponieważ ocenia jedynie parametry pośrednie, co wiąże się z ryzykiem fałszywie dodatnich rozpoznań, ale wraz z postępem wiedzy w tym zakresie coraz bliżej jej do złotego standardu diagnostycznego, jakim jest dla NP cewnikowanie prawego serca. Badanie echokardiograficzne jest dobrym narzędziem do monitorowania i oceny wyników leczenia chorych z nadciśnieniem płucnym [26,27]. Szacowanie skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej polega na pomiarze maksymalnej prędkości fali zwrotnej trójdzielnej po uwzględnieniu ciśnienia w prawym przedsionku (Tab. III), które ocenia się z kolei na podstawie szerokości i zmienności oddechowej żyły próżnej dolnej (IVC). Dodatkowo należy określić obecność innych echokardiograficznych „wskaźników" nadciśnienia płucnego [28,29] takich, jak stosunek wymiaru prawej komory do lewej komory mierzony u ich podstawy (>1,0), spłaszczenie przegrody międzykomorowej (indeks ekscentryczności lewej komory >1,1 w skurczu i/lub rozkurczu), czas akceleracji krzywej wyrzutu z prawej komory (<105 milisek) i/lub śródskurczowe zwolnienie przepływu, wczesnorozkurczowa prędkość fali zwrotnej w zastawce płucnej (>2,2 m/sek), szerokość tętnicy płucnej (>25 mm), szerokość żyły głównej dolnej (>21 mm) ze zmniejszoną amplitudą oddechową (<50% podczas szybkich wdechów nosem lub <20% podczas spokojnego oddychania), wreszcie pole powierzchni prawego przedsionka w okresie końcowoskurczowym (>18 cm^2).

Cewnikowanie prawego serca jest niezbędne dla rozpoznania NP w grupach 1 i 4 wg WHO oraz oceny reaktywności naczyń płucnych u wybranych pacjentów. Obejmuje ono: 1. pomiar ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej oraz w prawym sercu, 2. pobranie próbek krwi z różnych lokalizacji do wykonania oznaczeń gazometrycznych, 3. ocenę rzutu minutowego serca, 4. ocenę reaktywności naczyń płucnych, oraz 5. ocenę gradientu przezpłucnego i naczyniowego oporu płucnego, wyrażanego w jednostkach Wooda. Rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego (grupa 1) opiera się na potwierdzeniu wartości naczyniowego oporu płucnego powyżej 3 jednostek Wooda. Ocena reaktywności naczyń płucnych pomaga zidentyfikować niewielką grupę chorych, u których dobre efekty kliniczne (obniżenie mPAP ≥10 mmHg do wartości <40 mmHg przy wzroście lub niezmienionym rzucie) uzyskuje się przy leczeniu dużymi dawkami blokerów kanału wapniowego.

Pozostałe metody diagnostyczne mają na celu ustalenie przyczyny NP pochodzenia pozasercowego. Zaliczamy tutaj badania czynnościowe układu oddechowego i gazometrię krwi tętniczej, scyntygrafię wentylacyjno-perfuzyjną płuc, tomografię komputerową wysokiej rozdzielczości (HRCT), arteriografię płucną, badanie rezonansu magnetycznego oraz badanie USG jamy brzusznej (nadciśnienie płucne związane z marskością wątroby).

Badania laboratoryjne są przydatne w diagnostyce różnicowej przyczyn NP. Wykonuje się oznaczenia markerów wirusowego zapalenia wątroby, przeciwciał anty-HIV, badania immunologiczne w kierunku chorób tkanki łącznej i testy przesiewowe w kierunku trombofilii. Oznaczanie peptydów natriuretycznych może być natomiast przydatne w monitorowaniu choroby i ocenie rokowania.

Postępowanie

W związku z tym, że nadciśnienie płucne w przebiegu schyłkowej niewydolności nerek należy do grupy chorób o niejasnym, wieloczynnikowym mechanizmie, leczenie jest wielotorowe, nakierowane na chorobę podstawową i obecne u danego chorego determinanty nadciśnienia płucnego tj. choroby lewego serca, nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość, przewodnienie, niedożywienie, powikłania zatorowo-zakrzepowe, choroby płuc i tkanki łącznej etc.

Wydaje się, że z korzyścią dla tych chorych można zastosować, przy uwzględnieniu specyfiki klinicznej, zasady ogólnego postępowania w NP. Podczas wizyt monitorujących pacjentów standardowo ocenia się stopień zaawansowania choroby w skali WHO *(WHO functional class – FC)* i wykonuje co najmniej jeden pomiar wydolności fizycznej (np. 6MWT). Czynność prawej komory oceniamy poprzez pomiar BNP/NT-proBNP lub wykonując badanie echokardiograficzne. Celem leczenia chorych jest osiągnięcie statusu niskiego ryzyka, co oznacza I lub II klasę WHO-FC. Zalecenia ogólne dla chorych z NP obejmują m.in. unikanie nadmiernej aktywności fizycznej, która prowadziłaby do nasilenia objawów, zapobieganie zakażeniom poprzez szczepienia, w tym przeciw grypie i pneumokokom, oraz unikanie przebywania na dużych wysokościach (>1500-2000 m n.p.m.) bez podaży tlenu. Chorzy w III i IV klasie czynnościowej WHO-FC z pO_2 <60 mmHg powinni otrzymywać tlen podczas podróży lotniczych.

Leczenie uzupełniające standardowo stosowane w nadciśnieniu płucnym obejmuje także doustne leki przeciwzakrzepowe (warfaryna) u chorych z tętniczym NP o nieustalonej przyczynie, dziedzicznym TNP oraz TNP związanym z przyjmowaniem leków hamujących łaknienie, digoksynę w dostosowanej dawce, która może być stosowana w celu zwolnienia czynności komór u chorych z tętniczym NP, cierpiących na tachyarytmie przedsionkowe, leki moczopędne u chorych z zachowaną diurezą resztkową oraz uzupełnienie ewentualnych niedoborów żelaza. Pomimo braku badań z randomizacją u chorych z NP, adaptuje się zalecenia dla chorych z POChP i w sytuacji, gdy w gazometrii ciśnienie parcjalne tlenu wynosi <60 mmHg, zaleca się tlenoterapię przez co najmniej 15 godzin dziennie [30].

Wydaje się, że w niejednorodnej patofizjologicznie grupie znajdują się chorzy, którzy po odpowiednim wyselekcjonowaniu, mogliby odnieść korzyść także ze swoistej farmakoterapii tętniczego nadciśnienia płucnego. Pabst i wsp. w grupie hemodializowanych pacjentów z duszno-ścią, u których wykluczono inne przyczyny, takie jak: wady zastawkowe, choroby płuc, choroby tkanki łącznej, dysfunkcja lewej komory, zatorowość płucna, nadciśnienie wrotne, czy przetoka tętniczo-żylna o przepływie ponad 1,5 l/min, stwierdzili prekapilarne NP aż u 13% chorych [31]. Grupy leków swoistej farmakoterapii prekapilarnego NP to antagoniści wapnia, antagoniści receptora endoteliny, inhibitory fosfodiesterazy typu 5, stymulatory cyklazy guanylowej, analogi prostacyklin i agoniści receptora prostacyklinowego. Piśmiennictwo oceniające wpływ w/w farmakoterapii w grupie chorych hemodializowanych z prekapilarnym NP jest skąpe i ogranicza się do nielicznych opisów przypadków lub badań o małej liczebności. W opublikowanej niedawno pracy Nishimura i wsp. [8] przedstawili wyniki skojarzonego leczenia grupy 15 hemodializowanych pacjentów z prekapilarnym PH: grupa 1 otrzymywała ASA i doustny preparat prostaglandyny I_2 (beraprost), grupa 2 otrzymywała powyższe z dodatkiem antagonisty receptora dla endoteliny (bosentanu, ambrisentanu lub macitentanu). W grupie terapii trójlekowej uzyskano średni czas przeżycia 57,3 ± 12,1 miesięcy vs. 7,5 ± 2,1 miesiąca w grupie terapii dwulekowej. Bosentan nie wymaga zmniejszenia dawki u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, konieczne jest jednak rozpoczynanie terapii od małych dawek dostosowanych do ciśnienia tętniczego pacjentów. Wydaje się, że bosentan może stanowić dobrą opcję terapeutyczną u dializowanych chorych z prekapilarnym NP [32,33].

Inne kierunki terapeutyczne. Niektórzy autorzy utrzymują, że rekombinowana erytropoetyna wywiera korzystne działanie u chorych z TNP. Postulują oni, że efekt ten wynika z jej właściwości wazoaktywnych i stymulującego wpływu na komórki prekursorowe śródbłonka oraz mięśniówki gładkiej naczyń [34].

Podsumowanie

Nadciśnienie płucne jest problemem klinicznym o istotnym znaczeniu rokowniczym, zwłaszcza u chorych w okresie schyłkowej niewydolności nerek. Prawidłowe rozpoznanie obecności NP u dializowanych chorych i wdrożenie odpowiedniego postępowania może znacznie poprawić przeżycie. Z tego powodu u chorych leczonych nerkozastępczo zgłaszających duszność trudną do wytłumaczenia innymi przyczynami oraz wykazujących niestabilność krążeniową podczas zabiegu hemodializy należy zawsze pamiętać o nadciśnieniu płucnym jako możliwej przyczynie tych dolegliwości.

Piśmiennictwo

1. **Yigla M, Fruchter O, Aharonson D, Yanay N, Reisner SA. et al:** Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. Kidney Int. 2009; 75: 969-975.
2. **Zoccali C:** Pulmonary hypertension in dialysis patients: a prevalent, risky but still uncharacterized disorder. Nephrol Dial Transplant. 2012; 27: 3674-3677.

3. **Navaneethan SD, Roy J, Tao K, Brecklin CS, Chen J. et al:** Chronic renal insufficiency cohort investigators. Prevalence, predictors, and outcomes of pulmonary hypertension in CKD. J Am Soc Nephrol. 2016; 27: 877-886.
4. **Agarwal R:** Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2012; 27: 3908-3914.
5. **Badesch BD, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE. et al:** Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009; 54: S55-S56.
6. **Oudiz RJ:** Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. Clin Chest Med. 2007; 28: 233-241.
7. **Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G. et al:** Guidelines on the management of vascular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012; 33: 2451-2496.
8. **Nishimura M, Tokoro T, Yamazaki S, Hashimoto T, Kobayashi H, Ono T:** Idiopathic pre-capillary pulmonary hypertension in patients with end-stage kidney disease: effect of endothelin receptor antagonists. Clin Exp Nephrol. 2017; 21: 1088-1096.
9. **Kosmadakis G, Aguilera D, Carceles O, Da Costa Correia E, Boletis I:** Pulmonary hypertension in dialysis patients. Ren Fail. 2013; 35: 514-520.
10. **Kawar B, Ellam T, Jackson C, Kiely DG:** Pulmonary hypertension in renal disease: epidemiology, potential mechanisms and implications. Am J Nephrol. 2013; 37: 281-290.
11. **Beigi AA, Sadeghi AM, Khosravi AR, Karami M, Masoudpour H:** Effects of the arteriovenous fistula on pulmonary artery pressure and cardiac output in patients with chronic renal failure. J Vasc Access. 2009; 10: 160-166.
12. **Unal A, Duran M, Tasdemir K, Oymak S, Sipahioglu MH. et al:** Does arterio-venous fistula creation affects development of pulmonary hypertension in hemodialysis patients? Renal Failure. 2013; 35, 344-351.
13. **Unal A., Tasdemir K., Oymak S, Duran M, Kocyigit I. et al:** The long term effects of arterio-venous fistula creation on the development of pulmonary hypertension in hemodialysis patient. Hemodial Int. 2010; 14: 398-402.
14. **Yigla M, Abassi Z, Reisner S, Nakhoul F:** Pulmonary hypertension in hemodialysis patients: an unrecognized threat. Semin Dial. 2006; 19: 353-357.
15. **Nakhoul F, Yigla M, Gilman R:** The pathogenesis of pulmonary hypertension in hemodialysis patient via arterio-venous access. Nephrol Dial Transplant. 2005; 20: 1686-1692.
16. **DiLulo L, Floccari F, Rivera R, Barbera V, Granata A. et al:** Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic kidney disease: New challenge for 21st-century cardionephrologists. Cardiorenal Med. 2013; 3: 96-103.
17. **Noha Hassanin N, Alkemary A:** Evaluation of pulmonary artery pressure and resistance by pulsed Doppler echocardiography in patients with end-stage renal disease on dialysis therapy. J Saudi Heart Assoc. 2016; 28: 101-112.
18. **Nakhoul F, Yigla M, Gilman R, Reisner SA, Abassi Z:** The pathogenesis of pulmonary hypertension in hemodialysis patients via arterio-venous access. Nephrol Dial Transplant. 2005; 20: 1686-1692.
19. **Kim SC, Chang HJ, Kim MG, Jo SK, Cho WY, Kim HK:** Relationship between pulmonary hypertension, peripheral vascular calcification, and major cardiovascular events in dialysis patients. Kidney Res Clin Pract. 2015; 34: 28-34.
20. **Yılmaz S, Yildirim Y, Taylan M, Demir M, Yilmaz Z. et al:** The relationship of fluid overload as assessed by bioelectrical impedance analysis with pulmonary arterial hypertension in hemodialysis patients. Med Sci Monit. 2016; 22: 488-494.
21. **He Y, Wang Y, Luo X, Ke J, Du Y, Li M:** Risk factors for pulmonary hypertension in maintenance hemodialysis patients: a cross-sectional study. Int Urol Nephrol. 2015; 47: 1889-1897.
22. **Yigla M, Nakhoul F, Sabaq A, Tov N, Gorevich B. et al:** Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. Chest 2003; 123: 1577-1582.
23. **Rich JD, Thenappan T, Freed B, Patel AR, Thisted RA. et al:** QTc prolongation in associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 2013; 167: 669-676.
24. **Sun PY, Jiang X, Gomberg-Maitland M, Zhao QH, He J. et al:** Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Chest. 2012; 141: 374-380.
25. **Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH. et al:** Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med. 1987; 107: 216-223.
26. **Parasuraman S, Walker S, Loudon BL, Gollop ND, Wilson AM. et al:** Assessment of pulmonary artery pressure by echocardiography - A comprehensive review. Int J Cardiol Heart Vasc. 2016; 12: 45-51.
27. **Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ:** A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. J Am Coll Cardiol. 2003; 41: 1021-1027.
28. **Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD. et al:** Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2010; 23: 685-713.
29. **Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A. et al:** Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imag. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015; 16: 233-271.
30. **Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I. et al:** ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Kardiol Pol. 2015; 73: 1127-1206.
31. **Pabst S, Hammerstingl C, Hundt F, Gerhardt T, Grohe C. et al:** Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: results of the PEPPER-study. PLoS One. 2012; 7: e35310.
32. **Yamanaka A, Tasaki H, Suzuki Y, Tanaka S, Yamashita K. et al:** Bosentan improved syncope in a hemodialysis patient with pulmonary hypertension and mild aortic stenosis. Int Heart J. 2006; 47: 911-917.
33. **Liefeldt L, van Giersbergen PL, Dingemanse J, Rudolph B, Walde T. et al:** Treatment of secondary pulmonary hypertension with bosentan and its pharmacokinetic monitoring in ESRD. Am J Kidney Dis. 2004; 43: 923-926.
34. **Buemi M, Senatore M, Gallo GC, Crasci E, Campo S. et al:** Pulmonary hypertension and erythropoietin. Kidney Blood Press Res. 2007; 30: 248-252.