

Практическое руководство по профилактике и лечению артериальной гипертензии после трансплантации сердца

Содержание

Введение.....	2
Этиология и факторы риска	2
АГ, вызванная приемом ингибиторов кальциеврина.....	3
Медикаментозное лечение	3
ИАПФ / БРА	3
Блокаторы кальциевых каналов.....	3
Бета-блокаторы (BB)	4
Диуретики.....	4
Альфа-блокаторы.....	4
Заключение	4
Ссылки.....	5

Введение

Посттрансплантационная артериальная гипертензия (АГ) является серьезной сердечно-сосудистой проблемой [1,2], которая наблюдается у 50–80% трансплантированных пациентов [2,3,4]. Посттрансплантационная АГ широко распространена и связана с повышенной кардиваскулярной заболеваемостью и последующем нарушении функции трансплантата. АГ у пациентов после трансплантации сердца (ТС) – серьезная проблема, в частности из-за высокой распространенности, а также влияния на снижение функции трансплантата и общей выживаемости [3]. В данном руководстве я постараюсь представить актуальный обзор причин и факторов риска, а также тактик лечения посттрансплантационной АГ.

Этиология и факторы риска

В развитии посттрансплантационной АГ участвуют многие патофизиологические механизмы [3]. Есть как минимум два основных аспекта, которые необходимо учитывать у данной категории пациентов:

1. Ингибиторы кальциневрина и кортикостероиды применяются одновременно, что в свою очередь может привести к усилению гипертензивной реакции, а использование циклоспорина и такролимуса неизбежно приведет к нефротоксичности, что одновременно с почечной недостаточностью провоцирует развитие АГ независимо от прямого эффекта кальциневрина [3].
2. Сосудосуживающий эффект иммуносупрессоров, включая циклоспорина, играет важную роль в развитии данного вида гипертензии [4].

Кроме того, денервация и последующее увеличение ЧСС сильно влияют на способность к выполнению физических нагрузок (ФН), артериальную жесткость, сосудистую патологию трансплантата, острое отторжение аллографта и другие клинические параметры [4].

Причины и провоцирующие факторы развития АГ после ТС [2,3]:

- Наличие АГ до трансплантации
- Первичное заболевание почек
- Донор женского пола или пожилого возраста
- Наличие АГ у донора
- Пересадка правой почки донора
- Длительная ишемия аллографта
- Хроническое отторжение аллографта
- Стеноз почечных артерий
- Хроническая васкулопатия аллографта / Болезнь коронарных сосудов пересаженного сердца
- Повторный или первичный гломерулонефрит

В ряде публикаций и обзоров различных патологических состояний содержится информация о зависимости между возрастом, генетическими факторами, уровнем физической активности, курением, наличием ожирения, гиперхолестеринемии, ИБС, метаболического синдрома, сердечной недостаточности, инсульта, хронической болезни почек, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, а также васкулита, и повышенной артериальной жесткости [4].



АГ, индуцированная приемом ингибиторов кальциневрина

Почти сразу после начала применения циклоспорина в 1980-х годах стала очевидна та роль, которую играют сужение сосудов, возбуждение симпатических нервов и задержка натрия в почках в формировании данной формы АГ. E.J. Hoorn с соавторами показал, что ингибиторы кальциневрина повышают активность тиазид-чувствительного натрий-хлоридного белка-транспортёра путем воздействия на WNK и SPAK киназы [2]. Сложно оценить влияние ингибиторов кальциневрина на развитие АГ после ТС из-за серьезных физиологических изменений после операции и сопутствующих факторов, способствующих АГ [2]. В некоторых исследованиях говорится, что ингибиторы кальциневрина скорее препятствуют расширению сосудов, чем вызывают их сужение [2].

Существуют следующие механизмы развития АГ, вызванной приемом ингибиторов кальциневрина:

- Эндотелиальная дисфункция
- Выработка сосудосуживающих веществ
- Чувствительность к натрию
- Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)
- Симпатическое возбуждение [17]

Медикаментозное лечение

При назначении антигипертензивных препаратов пациентам после трансплантации необходимо учитывать возможные эффекты, которые могут повысить концентрацию иммуносупрессивных веществ в сыворотке крови. В частности, метаболизирование циклоспорина, такролимуса и/или ингибиторов mTOR зависит от ферментативной активности CYP 450 3A4, такой же, что и у других лекарственных препаратов [3,5].

ИАПФ / БРА

Данную категорию препаратов стоит выбрать в качестве терапии первой линии, и сосредоточиться следует на тех, которые имеют двойной путь выведения (например, фозиноприл), так как после ТС часто развивается почечная дисфункция. Вследствие расширения выносящей артериолы могут наблюдаться некоторые нежелательные эффекты, такие как гиперкалиемия, метаболический ацидоз и часто временное умеренное снижение клубочковой фильтрации [3,6,7].

Блокаторы кальциевых каналов

Данная группа препаратов по-прежнему является предпочтительной особенно из-за сосудорасширяющего эффекта, который препятствует воздействию ингибиторов кальциневрина на гладкую мускулатуру сосудов, таким образом снижая периферическое сопротивление сосудов, сохраняя приемлемый уровень побочных эффектов.

Из этой группы предпочтительно использование дигидропиридинов, таких как амлодипин, фелодипин и лерканидипин (нифедипин и никардипин препятствуют ингибиторам кальциневрина). В качестве терапии первой линии или дополнительного антигипертензивного препарата можно выбрать амлодипин. Недигидропиридиновые препараты (дилтиазем и верапамил) и никардипин стоит использовать с осторожностью под контролем концентрации циклоспорина в крови и коррекцией дозы в динамике [3,4,8-12]. Дилтиазем и верапамил, например, обладают антигипертензивным эффектом и могут потенциально повысить уровень иммуносупрессивных веществ в сыворотке крови [3,4,13,14]. Верапамил стоит рассматривать у трансплантированных пациентов в качестве монотерапии для снижения ЧСС или как антиаритмическое средство или в паре с ИАПФ/БРА для лечения АГ. Дилтиазем, нифедипин и никардипин могут использоваться, но только в качестве терапии второй или третьей линии из-за лекарственных взаимодействий.

Бета-блокаторы (BB)

Бета-блокаторы часто применяются при лечении пациентов после пересадки и эффективны для нормализации сердечного выброса, особенно у пациентов с гипердинамическим типом кровообращения. Данный вид препаратов может быть назначен реципиентам с почечной недостаточностью и может уменьшить тахикардию от дигидропиридиновых БКК. Новые бета-блокаторы подходят для однократного приема в день для лучшей приверженности и обладают более высокой связью с бета1-адренорецепторами. В качестве первой линии терапии или дополнительного препарата к ИАПФ/БРА из данной группы лекарств стоит рассматривать бисопролол и небиволол. Никакой связи с иммуносупрессией зарегистрировано не было [3,15].

Диуретики

Диуретики нейтрализуют натрисберегающий эффект ингибиторов кальциневрина за счет повышения уровня креатинина в крови, что должно учитываться при дозировании циклоsporина и/или такролимуса. В целом данные препараты безопасны, особенно петлевые диуретики, такие как фуросемид или торасемид, благодаря лучшему метаболическому профилю по сравнению с тиазидами. Могут развиваться гипокалиемия и гипомagneмия. Роль антагонистов альдостерона пока не выявлена [3,7]. Клинические случаи и опыт отдельных центров говорит о том, что назначение верошпирона и эплеренона безопасно и эффективно. Мой опыт показывает, что диуретики могут использоваться после ТС, но необходим динамический контроль концентрации иммуносупрессивных препаратов. Кроме того, данная группа препаратов должна назначаться при развитии сердечной недостаточности (СН) или дисфункции аллографта в посттрансплантационном периоде, хронической болезни почек и прогрессировании легочной гипертензии с дилатацией правых отделов сердца или развитием правосторонней СН.

Альфа-блокаторы

Альфа-блокаторы в целом хорошо переносятся и сочетаются с другими группами препаратов для достижения оптимальных показателей артериального давления. Существует достаточно данных об использовании доксазозина, однако должен проводиться контроль концентраций иммуносупрессивных препаратов в динамике [3].

Заключение

У пациентов с пересаженным сердцем часто развивается пост-трансплантационная артериальная гипертензия. При назначении терапии врачи всегда должны помнить о том, что некоторые патофизиологические механизмы характерные для иммуносупрессивной терапии могут способствовать развитию гипертензии.

Причины и факторы риска посттрансплантационной АГ не всегда могут быть определены, однако знание пост-трансплантационных механизмов необходимо для поиска оптимального антигипертензивного лечения. Всегда стоит проверять взаимодействие препаратов и контролировать в динамике концентрации иммуносупрессивных препаратов в крови.

Содержание данной статьи отражает личное мнение автора/ов и не обязательно совпадает с официальной позицией Европейского общества кардиологов.

ССЫЛКИ

1. Matthew R. Weir, Ellen D. Burgess, James E. Cooper, Andrew Z. Fenves, David Goldsmith, Dianne McKay, Anita Mehrotra, Mark M. Mitsnefes, Domenic A. Sica, Sandra J. Taler – Assessment and management of hypertension in transplant patients, *J Am Soc Nephrol*, 2015; 26: 1248-1260. DOI: 10.1681/ASN.2014080834
2. Ewout J. Hoorn, Stephen B. Walsh, James A. McCormick Robert Zietse, Robert J. Unwin, David H. Ellison – Pathogenesis of calcineurin inhibitor-induced hypertension, *J Nephrol*, 2012; 25(3): 269-275. DOI: 10.5301/jn.5000174
3. Lucas S. Aparicio, José Alfie, Jessica Barochiner, Paula E. Cuffaro, Marcelo Rada, Margarita Morales, Carlos Galarza, and Gabriel D. Waisman – Hypertension: The neglected complication of transplantation, *ISRN Hypertension*, 2013; 165937: 1-10. DOI: 10.5402/2013/165937
4. J.D. de Souza-Neto, I.M. de Oliveira, H.A. Lima-Rocha, J.W. Oliveira-Lima, F. Bacal – Hypertension and arterial stiffness in heart transplantation patients, *Clinics*, 2016; 71(9) 494-499. DOI: 10.6061/clinics/2016(09)02
5. F. Stucker, D. Ackermann - Immunosuppressive drugs— how they work, their side effects and interactions, *Therapeutische Umschau*, 2011; 68 (12): 679–686
6. G. Heinze, C. Mitterbauer, H. Regele et al. - Angiotensin- converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and gra survival a er renal transplantation, *Journal of the American Society of Nephrology*, 2006; 17(3): 889–899
7. S. Hiremath, D. Fergusson, S. Doucette, A. V. Mulay, G. A. Knoll - Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence, *American Journal of Transplantation*, vol. 7, no. 10, pp. 2350–2360, 2007.
8. S. C. Textor, L. Schwartz, D. J. Wilson et al., “Systemic and renal e ects of nifedipine in cyclosporine-associated hypertension,” *Hypertension*, vol. 23, no. 1, supplement, pp. I220–I224, 1994.
9. S. J. Taler, S. C. Textor, V. J. Canzanello et al., “Hypertension a er liver transplantation. A predictive role for pretreatment hemodynamics and e ects of isradipine on the systemic and renal circulations,” *American Journal of Hypertension*, vol. 13, no. 3, pp. 231–239, 2000.
10. G. Mourad, J. Ribstein, and A. Mimran, “Converting-enzyme inhibitor versus calcium antagonist in cyclosporine-treated renal transplants,” *Kidney International*, vol. 43, no. 2, pp. 419– 425, 1993.
11. K. Midtvedt, A. Hartmann, A. Foss et al. - Sustained improvement of renal graft function for two years in hypertensive renal transplant recipients treated with nifedipine as compared to lisinopril, *Transplantation*, 2001; 72(11), 1787–1792
12. T.Mehrens,S. Thiele, B.Suwelack, M.Kempkes, H.Hohage - The beneficial effects of calcium channel blockers on long-term kidney transplant survival are independent of blood-pressure reduction, *Clinical Transplantation*, 200; 14(3): 257–261
13. K. Kosuge, Y. Jun, H. Watanabe, M. Kimura, M. Nishimoto, T. Ishizaki et al.- Effects of CYP3A4 inhibition by diltiazem on pharmacokinetics and dynamics of diazepam in relation to CYP2C19 genotype status, *Drug Metabolism and Disposition*, 2001; 29(10): 1284–1289
14. Y. H. Wang, D. R. Jones, S. D. Hall - Differential mechanism-based inhibition of CYP3A4 and CYP3A5 by verapamil, *Drug Metabolism and Disposition*, 2005; 33(5): 664– 671
15. M. Hausberg, M. Barenbrock, H. Hohage, S. Müller, S. Heidenreich, and K. H. Rahn - ACE inhibitor versus beta-blocker for the treatment of hypertension in renal allogra recipients, *Hypertension*, 1999; 33(3): 862–868
16. A. A. Hernandez, B. Bayés, V. Cabello et al., “Tratamiento de la Hipertension Arterial Postrasplante Renal,” *Nefrologia*, vol. 29, no. 3, pp. 16–23, 2009
17. Frans H.H. Leenen, Elizabeth Coletta, Ross A. Davies – Prevention of Renal Dysfunction and Hypertension by Amlodipine after Heart Transplantation, *Am J Cardiology*, 2007; 100: 531-535. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.03.058