**مروری بر پرفشاری خون در بیماری حاد و مزمن کلیوی**

فشار خون بالا به صورت مکرر در بیماری حاد و مزمن کلیوی، به ویژه به همراه اختلالات گلومرولی یا عروقی کلیه ایجاد می­شود. پاتوژنز و انتخاب بهترین درمان برای فشار خون بالا بسته به نوع بیماری کلیوی (گلومرولی یا عروقی) و مدت زمان درگیری فرد (حاد یا مزمن) متفاوت است. بیماران مبتلا به بیماری گلومرولی حاد مانند گلومرولونفریت پس از عفونت ناشی از استرپتوکوک، به دلیل احتباس سدیم به مرور دچار افزایش مایعات بدن و ادم می­شوند. افزایش فشار خون در درجه اول به دلیل افزایش بیش از حد مایعات بدن است (برای مثال سرکوب سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون و افزایش انتشار پپتید ناتریورتیک دهلیزی منجر به افزایش مایعات بدن می­شود). اگرچه این تغییرات در بیماری شدید برجسته­تر است اما درصد ابتلا به فشار خون حتی در بیمارانی که غلظت کراتینین سرم طبیعی دارند نیز افزایش می­یابد که نشان می­دهد دو عامل استعداد خانوادگی برای ابتلا به فشار خون و افزایش حجم مایعات، هر دو در بروز فشار خون مهم هستند. مطالعات بر روی سندرم نفروتیک یا گلومرولونفریت نشان می­دهد که احتباس سدیم در این اختلالات به دلیل افزایش بازجذب در لوله­های جمع­کننده کلیه رخ می­دهد. دو عامل اختلال در عملکرد لوله­های جمع ­کننده در بیماری گلومرولی شناسایی شده است که هر دوی آن­ها می­توانند بازجذب سدیم را افزایش دهند:

1) مقاومت نسبی به پپتید ناتریورتیک دهلیزی

2) افزایش فعالیت پمپ Na-K-ATPase فقط در لوله­های جمع کننده قشری کلیه (نه سایر بخش­های نفرون)

اینکه چگونه سندرم نفروتیک یا گلومرولونفریت باعث ایجاد این تغییرات می­شود، مشخص نیست.

فشار خون بالا معمولا در بیماری­های حاد عروقی مانند واسکولیت یا اسکلرودرمی کلیوی ایجاد می­شود که عمدتا ناشی از فعال شدن سیستم رنین-آنژیوتانسین به دلیل ایسکمی (به جای افزایش حجم مایعات بدن) است.

فشار خون بالا تقریباً در 80 تا 85 درصد از بیماران مبتلا به CKD (بیماری مزمن کلیوی) وجود دارد.

عوامل مختلفی در افزایش شیوع ابتلا به فشار خون در بیماران مبتلا به CKD نقش دارد:

1. احتباس سدیم (حتی اگر افزایش حجم مایعات خارج سلولی باعث ایجاد ادم نشود)
2. افزایش فعالیت سیستم رنین-آنژیوتانسین به ویژه در بیماران مبتلا به بیماری عروقی؛ زیرا ایسکمی کلیه محرک قوی ترشح رنین است. ایسکمی قسمت­هایی از کلیه که در اثر اسکار ایجاد شده است نیز ممکن است در ایجاد فشار خون نقش داشته باشد.
3. فشار خون بالا به تنهایی یک عامل اصلی یا کمک کننده در ایجاد بیماری کلیوی است.
4. افزایش فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک
5. هایپرپاراتیروئیدیسم ثانویه غلظت کلسیم داخل سلولی را افزایش می‌دهد که منجر به انقباض عروق و فشار خون بالا می­شود. کاهش ترشح هورمون پاراتیروئید با تجویز طولانی مدت یک آنالوگ فعال ویتامین D می­تواند هم کلسیم داخل سلولی و هم فشار خون سیستمیک را کاهش دهد.
6. درمان با اریتروپویتین به دلیل افزایش هماتوکریت ممکن است فشار خون را افزایش دهد.
7. اختلال در سنتز اکسید نیتریک و اتساع عروق با واسطه اندوتلیوم در بیماران مبتلا به اورمی

علاوه بر عواملی که می­تواند متوسط فشار شریانی را افزایش دهند، دو عامل دیگر نیز مهم هستند:

1. بیماران مبتلا به مرحله نهایی بیماری کلیوی (ESKD) به احتمال زیاد دارای فشار زیاد نبض مرکزی و فشار خون سیستولیک ایزوله هستند. مکانیسم دقیق این بیماری به طور کامل درک نشده است، اما احتمالا افزایش سفتی آئورت نقش مهمی ایفا می­کند.
2. بیماران مبتلا به CKD ممکن است کاهش طبیعی فشار خون شبانه را نشان ندهند (به این گونه بیماران "غیرپرفشار" (Non dippers) می گویند که یک عامل خطر احتمالی برای عوارض فشار خون است.

**درمان فشار خون در بیماری حاد گلومرولی یا عروقی**

به دلیل تفاوت پاتوژنز، مکانیسم ایجاد فشار خون و روش درمان در بیماران مبتلا به بیماری حاد گلومرولی و عروقی متفاوت است. درمان اولیه ارجح برای فشار خون در بیماران مبتلا به بیماری حاد گلومرولی و ادم، دیورتیک‌ها (به خصوص دیورتیک‌های لوپ در بیمارانی که میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFRs) کاهش یافته است) می­باشد زیرا دیورتیک‌ها هایپرولمی و ادم مرتبط با فشار خون را نیز درمان می‌کنند. اگر فشار خون بالا ادامه یابد، مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) حتی در فشار خون همراه با سطح پایین رنین و گلومرولونفریت حاد، ممکن است مؤثر باشند. مهارکننده­های ACE به عنوان درمان اولیه فشار خون در بیماران مبتلا به بیماری­های عروقی حاد ارجح هستند زیرا ایسکمی کلیوی منجر به فعال شدن سیستم رنین-آنژیوتانسین می­شود. مطالعات معتبر از این رویکرد در بیماران مبتلا به اسکلرودرمی کلیوی پشتیبانی می‌کند و مهار آنژیوتانسین در پلی آرتریت ندوزا و سایر واسکولیتیدها نیز ارجح است.

**درمان فشار خون در بیماری مزمن کلیه**

درمان فشار خون خفیف یا مرحله 1 در بیماران مبتلا به CKD به دلیل پیشگیری از کاهش پیشرونده عملکرد کلیه و بیماری قلبی عروقی (که در CKD خفیف تا متوسط (مرحله 1 تا 3) افزایش می­یابد) مهم است. علاوه بر کنترل فشار خون، برای کاهش دفع پروتئین از ادرار و کاهش سرعت پیشرفت CKD اهداف زیر پیشنهاد می­شود:

1. سطح هدف پروتئینوری کمتر از 1000 میلی گرم در روز (یا کمتر از 1000 میلی گرم پروتئین در گرم کراتینین در نمونه ادرار لحظه­ای)
2. در بیمارانی که از ابتدا نفروتیک هستند و در بیمارانی که این هدف غیرقابل دسترسی است، سعی می­شود حداقل کاهش پروتئینوری دست کم50 تا 60 درصد نسبت به مقدار اولیه **و** دفع پروتئین کمتر از 5/3 گرم در روز (یا کمتر از 3500 میلی­گرم پروتئین/ گرم کراتینین در نمونه ادرار لحظه­ای) شود.

محدودیت سدیم در رژیم غذایی اثر بسیاری از داروهای ضد فشار خون را افزایش می­دهد. این مطلب در بیماران مبتلا به CKD که اکثر آنها با مهارکننده­های آنژیوتانسین درمان می­شوند نیز صادق است. مزیت محدودیت سدیم در رژیم غذایی در یک کارآزمایی متقاطع روی 52 بیمار مبتلا به CKD پروتئینوریک (میانگین دفع پروتئین 6/1 گرم در روز و میانگین کلیرانس کراتینین 70 میلی­لیتر در دقیقه) که همگی لیزینوپریل مصرف می­کردند، نشان داده شد. چهار درمان به صورت تصادفی، هر کدام به مدت شش هفته داده شد: رژیم غذایی کم سدیم همراه با دارونما، رژیم کم سدیم همراه با والزارتان، رژیم غذایی با سدیم معمولی همراه با دارونما و رژیم غذایی با سدیم معمولی همراه با والزارتان. در مقایسه با رژیم غذایی با سدیم معمولی (میانگین دفع سدیم از طریق ادرار 184 میلی مول در روز)، رژیم کم سدیم (میانگین 106 میلی مول در روز) فشار خون را به میزان بیشتری نسبت به افزودن والزارتان (11 در مقابل 3 میلی مول جیوه) کاهش داد. افزودن والزارتان تأثیر اضافی کمتری (2 میلی متر جیوه) بر فشار خون فراتر از رژیم غذایی کم سدیم داشت.

**استفاده از دیورتیک­ها و هدف درمان**

در بیماران مبتلا به CKD که حجم مایعات بدن بدون ایجاد ادم افزایش می­یابد، به دلیل کاهش عملکرد کلیه معمولا به دوزهای بالاتری از دیورتیک­ها نیاز است. دیورتیک‌های تیازیدی زمانی که GFR کمتر از 30 میلی‌لیتر در دقیقه باشد، کمتر مؤثر هستند بنابراین در چنین بیمارانی، دیورتیک­های لوپ به عنوان درمان اولیه ترجیح داده می­شوند. توروزماید، که مدت اثر طولانی­تری نسبت به فوروزماید دارد، ممکن است ارجح باشد.

اگر ادم ادامه یابد می­توان یک دیورتیک تیازیدی به دیورتیک لوپ اضافه کرد. منطق اضافه کردن دیورتیک تیازیدی به درمان قبلی این است که بیشتر مایعی که پس از تجویز یک دیورتیک لوپ از حلقه هنله خارج می­شوند، در لوله دیستال که محل اثر دیورتیک‌های تیازیدی است دوباره جذب می‌شود. بنابراین، تیازیدها در این جا به همراه یک دیورتیک لوپ اثر دیورتیکی را افزایش می­دهند. در یک گزارش اثربخشی درمان ترکیبی دیورتیک لوپ و تیازید در پنج بیمار مبتلا به CKD (کراتینین سرم 3/2 تا 9/4 میلی­گرم در دسی­لیتر) که پاسخ ناکافی به 160 تا 240 میلی­گرم در روز فوروزماید در دوز­های منقسم داشتند نشان داده شده است. افزایش دوز فوروزماید اثربخشی محدودی داشت. در مقابل، افزودن 25 تا 50 میلی­گرم هیدروکلروتیازید در دو دوز منقسم باعث ایجاد دیورز قابل توجه شد. کلرتالیدون به دلیل قدرت اثر بیشتر و مدت زمان اثربخشی طولانی­تر به طور کلی به هیدروکلروتیازید ترجیح داده می­شود.

در بیماران CKD که ادم دارند، هدف اولیه درمان برطرف­کردن ادم است. با این حال، اگر فشار خون بالا پس از رفع ادم ادامه یابد، افزایش حجم مایعات پلاسما ممکن است باقی بماند و به فشار خون کمک کند. بنابراین، هنگامی که از دیورتیک­ها برای درمان فشار خون در بیماران CKD بدون ادم آشکار استفاده می­شود، زمانی که پاسخ ضد فشار خون کافی نیست، دوز و/یا دفعات مصرف دیورتیک باید افزایش یابد.

درمان با دیورتیک باید تا زمان رسیدن به یکی از دو نقطه هدف افزایش یابد: بیمار به "فشار خون هدف" یا "وزن خشک" برسد. وزن خشک با وجود فشار خون بالا و مداوم، به عنوان وزنی تعریف می­شود که از دست دادن مایعات بیشتر منجر به ایجاد علائم (کرامپ، خستگی، افت فشار خون ارتواستاتیک) یا کاهش پرفیوژن بافتی (با افزایش غیر منطقی در غلظت کراتینین سرم مشهود است) می­شود.

**انتخاب درمان ضد فشار خون**

در بیماران مبتلا بهCKD برای دستیابی به فشار خون هدف معمولا درمان چند دارویی مورد نیاز است. انتخاب دارو تا حدی به وجود یا عدم وجود پروتئینوری در بیمار بستگی دارد.

**درمان خط اول درCKD همراه با پروتئینوری**

در مطالعات استفاده از یک مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) یا مسدود کننده گیرنده آنژیوتانسین II (ARB) به عنوان درمان خط اول در بیماران CKD مبتلا به پروتئینوری (دفع پروتئین بیشتر از 500 میلی گرم در روز) پیشنهاد می­شود زیرا این داروها علاوه بر کاهش فشار خون، سرعت پیشرفت CKD را کاهش می­دهند. کاهش حاد GFR و هایپرکالمی از عوارض جانبی شایع مهار آنژیوتانسین در بیماران CKD است. علاوه بر این، مهارکننده های ACE و ARB هردو در بارداری منع مصرف دارند.

**درمان خط دوم و سوم در CKD همراه با پروتئینوری**

* در بیماران CKD که پروتئینوری و ادم دارند، درمان اولیه معمولا شامل یک مهارکننده آنژیوتانسین برای محافظت از کلیه و یک دیورتیک لوپ برای درمان ادم است که با افزایش ترشح رنین، ممکن است اثر ضد فشار خون مهارکننده آنژیوتانسین را نیز افزایش دهد. استفاده از یک دیورتیک اثر ضد پروتئینوری مهارکننده ACE را در بیمارانی که پاسخ ضد پروتئینوری کافی ندارند باز می­گرداند زیرا افزایش مایعات بدن باعث کاهش آزاد شدن آنژیوتانسین II می­شود و فشار خون را کمتر به آنژیوتانسین II وابسته می­­کند.

در صورت نیاز به دارو­های ضد فشار خون بیشتر، مهارکننده کانال کلسیمی غیر دی هیدروپیریدینی (مانند دیلتیازم یا وراپامیل) پیشنهاد می­شود زیرا این داروها نیز پروتئینوری را کاهش می­دهند. در مقابل مهارکننده کانال کلسیمی دی هیدروپیریدینی (مانند آملودیپین) بر دفع پروتئین تأثیر کمی دارند یا بدون تأثیر هستند.

* در بیماران CKD که پروتئینوری دارند اما ادم ندارند، به عنوان درمان خط دوم و خط سوم، یک دیورتیک یا مسدودکننده کانال کلسیمی غیر دی هیدروپیریدینی پیشنهاد می­شود. افزایش حجم مایعات بدن، حتی در غیاب ادم، نقش مهمی در فشار خون مرتبط با CKD دارد.

**درمان فشار خون در CKD بدون وجود پروتئینوری**

برخلاف اثر محافظت کننده کلیوی مهارکننده های آنژیوتانسین درCKD همراه با پروتئینوری، به نظر نمی­رسد که این دسته دارویی مزیتی نسبت به سایر داروهای ضد فشار خون در بیماران CKD بدون وجود پروتئینوری داشته باشند.

* در بیمارانی که ادم دارند درمان اولیه با دیورتیک لوپ ارجح است. بعد از کنترل ادم در صورت تداوم فشار خون بالا می­توان یک مهارکننده آنژیوتانسین یا مهار کننده کانال کلسیم دی هیدروپیریدینی (مانند آملودیپین) را اضافه کرد.
* در بیماران بدون ادم، درمان با یک مهارکننده آنژیوتانسین شروع می­شود و سپس یک مهار کننده کانال کلسیم دی هیدروپیریدینی (مثلا آملودیپین) به عنوان درمان خط دوم اضافه می­شود. در صورت نیاز بهتر است یک دیورتیک به عنوان درمان خط سوم اضافه شود.

**درمان خط چهارم با دارو­های دیگر**

در بیماران CKD که فشار خون مقاوم دارند در صورت نیاز می­توان از داروهای ضد فشار خون دیگر استفاده کرد. یک آنتاگونیست گیرنده مینرالوکورتیکوئید (اسپیرونولاکتون یا اپلرنون) می­تواند به عنوان خط چهارم برای درمان فشار خون مقاوم و در بیماران CKD استفاده شود. آنتاگونیست­های گیرنده مینرالوکورتیکوئید علاوه بر کاهش فشار خون، خواص ضد پروتئینوری نیز دارند. عمده­ترین عوارض جانبی آنتاگونیست­های گیرنده مینرالوکورتیکوئید در بیماران CKD کاهش عملکرد کلیه و هایپرکالمی است.

**دیالیز نگهدارنده**

هدف اصلی دیالیز در بیماران با فشار خون بالا، برداشتن تدریجی مایعات برای رسیدن به "وزن خشک" است.

**برگرفته از:**

**[https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hypertension-in-acute-and-chronic-kidney disease?search=hypertensie&source=search\_result&selectedTitle=4~150&usage\_type=default&disply\_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hypertension-in-acute-and-chronic-kidney)**

**تهیه شده توسط کارشناسان کمیته تجویز و مصرف منطقی دارو- اداره نظارت و پایش مصرف فراورده­های سلامت- معاونت غذا و داروی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان**