

## Zvýšení systémové vaskulární rezistence jako příčina hypertenze indukované CsA: kasuistika

Wabba IM, Bennett WM. Increased vascular resistance and not salt retention characterized Cyclosporine A-induced hypertension: Report in an anuric patient. *Am J Transplant* 2007;7:2042–2046.

**H**ypertenze je známou komplikací léčby kalcineurinovými inhibitory. Incidence hypertenze je u příjemců transplantovaných orgánů udávána v rozmezí 40–90%. Mechanismy způsobující hypertenzi jsou stále nejasné. Mnoho pozorovatelů považuje za hlavní příčinu retenci soli a vody a sníženou glomerulární filtraci díky konstriktci aferentní arterioly, jiní ji spatřují ve zvýšené systémové vaskulární rezistenci (SVR), nezávisle na renálním působení.

Autoři popisují vznik cyklosporinem indukované hypertenze u anurické pacientky (nikoli anefrické). Etiologie renálního selhání známa nebyla, šlo o nekuřačku, abstinentku, 6 let v dialyzační léčbě. Medikace: anopyrin, nifedipin XL 90 mg/d, clonidin 0,1 mg 2x/d, metoprolol 25 mg 2x/d, hypolipidemikum, vitamin B<sub>12</sub>, sevelamer hydrochlorid s jídly. Krevní tlak na horní hranici normy – 140/90 mmHg, puls pravidelný, klidný. Echokardiografie potvrdila dobrou srdeční funkci, mírnou hypertrofií levé komory a mírnou plicní hypertenzi (systolický TK v plicnici 45–50 mm Hg). U pacientky se vyvinula těžká anémie (hemoglobin 70 g/l) přes vysokou dávku EPO (60 000 U týdně). Zásoby železa byly vysoké, počet retikulocytů velmi nízký, protilátky proti erythropoetinu, antinukleární protilátky a vyšetření parvoviru byly negativní. Biopsie kostní dřeně odhalila aplastickou anémii. Pro těžký nález byla navržena imunosupresivní léčba. Intravenózní podávání imunoglobulinů a antithymocytární globulin pacientka odmítla, souhlasila však s podáváním cyklosporinu A (CsA) v dávce 2x 75 mg denně. Během několika týdnů byl patrný dobrý efekt, objevila se však hypertenze 210/80 mmHg. Nejednalo se o hyperhydrataci, suchá váha byla beze změny a pokus o její snížení skončil těžkými svalovými křečemi. Zvýšení dávky clonidinu a přidání inhibitoru ACE bylo neúčinné. Poté pacientka sama CsA vysadila pro trávící obtíže a krevní tlak se následně vrátil na výchozí hodnotu při stejné dialyzační taktice. Vrátila se i anémie a CsA byl znovu aplikován nejprve v dávce 25 mg denně se vzestupem systolického TK na 150 mmHg. S použitím neinvazivní thorakální bioimpedence byla zjištěna mírně zvýšená SVR bez volumové expanze v thorakální oblasti. Pro nulový účinek na anémii byla dávka CsA zvýšena na 100 mg 1x denně. To však bylo provázeno značně zvýšenou SVR, opět bez známek hyperhydratace, a normální srdeční výdej. Po zvýšení nifedipinu na dvojnásobnou dávku se SVR i krevní tlak upravily k normě. Pro zjištění stavu tonu sympatiku bylo provedeno měření noradrenalinu v plazmě při podávání a po vysazení CsA s odstupem. Obě hodnoty se nelišily.

U této pacientky bylo potvrzeno výrazné zvýšení systémové vaskulární rezistence po podání CsA, zvýšení bylo závislé na dávce a zmizelo při dočasném vysazení CsA. Byla vyloučena hyperhydratace. Výše uvedené nálezy dokazují vznik hypertenze navozené CsA v důsledku zvýšení SVR (arteriolární konstriktce), nezávisle na důsledcích retence sodíku.

### ■ KOMENTÁŘ

MUDr. Marcela Bürgelová, Ph.D.

*Mechanismy cyklosporinem navozené hypertenze nejsou stále podrobně prozkoumány. Hlavním předmětem zájmu je již zmiňovaná reten-*

*ce sodíku, snížená GF díky konstriktci aferentní arterioly a dále zvýšená systémová vaskulární rezistence. Většina studií byla prováděna na zvířatech nebo u pacientů s funkčními ledvinami, což ztěžuje interpretaci výsledků – retenci soli a vody nelze plně separovat od systémového účinku CsA na SVR.*

*Autořům se zde elegantně podařilo prokázat vznik CsA-indukované hypertenze díky zvýšení SVR s vyloučením důsledků retence sodíku. Pacientka nemočila, vlastní ledviny byly ovšem in situ. Aktivace sympatického nervového systému vlastními ledvinami po podání CsA byla dle možností vyloučena.*

*Obecně se autoři dle názorů dělí do dvou táborů. Velmi propracovanou teorii ověřenou na mnohých pokusech představuje Guyton a spol., kteří prokázali retenci sodíku se všemi důsledky jako příčinu hypertenze u onemocnění vlastních ledvin v 60. letech. V 80. letech našel Curtis v populaci příjemců renálních štěpů větší retenci sodíku u pacientů léčených CsA v porovnání s léčbou azathioprinem. Jiní autoři odmítají zvýšení volumu v důsledku retence sodíku jako příčiny vzniku CsA-indukované hypertenze. Jsou doklady o úloze aferentního nervového zásobení ledvin a o úloze zvýšené aktivity sympatického nervového systému.*

*Mezi další mechanismy, jimiž je při léčbě CsA krevní tlak zvyšován, patří kromě již zmíněné konstriktce aferentní arterioly a jejích následků a vzestupu SVR stimulace renin-angiotensinového systému intrarenálně, i přes nízkou plazmatickou reninovou aktivitu, vzestup renální vaskulární rezistence, zvyšování hladin endotelinu, aktivace sympatického nervového systému, snížení tvorby oxidu dusnatého, nerovnováha mezi tvorbou vazodilatačních a vazokonstričních*

Tab. 1 Mechanismy cyklosporinem indukované hypertenze

Konstriktce aferentní arterioly
↑ renální a systémové vaskulární rezistence
Stimulace intrarenálního renin-angiotensinového systému (nikoli systémového)
↑ vazokonstriktčního vlivu endotelinu
↑ tonu sympatiku
Inhibice syntézy oxidu dusnatého (NOS)
↑ tvorby tromboxanu A <sub>2</sub>
↓ tvorby prostaglandinu E <sub>2</sub>
↑ intracelulárního kalcia
↑ produkce TGF-β1

Tab. 2 Příčiny hypertenze po transplantaci ledviny

<b>Předtransplantační faktory</b>
■ Preexistující hypertenze (esenciální) a hypertrofie levé komory srdeční
■ Body mass index
■ Vlastní ledviny (primární renální onemocnění, nekontrovaná sekrece reninu)
<b>Dárce</b>
■ Starší dárkyně, žena
■ (Pre)hypertenzní dárce
<b>Transplantace samotná</b>
■ Prodloužená doba ischemie
■ Opožděný rozvoj funkce štěpu
<b>Imunosupresivní léčba</b>
■ Kalcineurinové inhibitory (cyklosporin A, tacrolimus)
■ Kortikosteroidy
<b>Stenóza renální arterie štěpu</b>
<b>Chronická dysfunkce štěpu</b>
■ Rekurence primárního renálního onemocnění
■ De novo glomerulonefritida
<b>Potransplantační erytrocytóza</b>
<b>Obstrukce vývodných cest močových (lymfokéla, stenóza ureteru), pyelonefritida štěpu</b>

prostagalandinů, zvýšení intracelulárního vápníku. Při vysokých dávkách či při zvýšené individuální vnímavosti vyvolá CsA při delším podávání arteriolární hyalinózu, intersticiální fibrózu a tubulární atrofii, tedy již strukturální změny, manifestující se snížením renální funkce a hypertenzí (tzv. chronická nefrotoxicita s ireverzibilními změnami). Intersticiální fibróza je spojena zejména se zvýšenou expresí TGF- $\beta$ 1 (tab. 1).

Dále je třeba připomenout, že příčiny vzniku hypertenze po transplantaci ledviny jsou většinou komplexní. Kromě již zmiňovaných se nejčastěji uplatňují hypertenze u dárce, vlastní ledviny, chronická dysfunkce štěpu (a stenóza renální arterie štěpu). Podrobněji viz tab. 2.

Vrátíme-li se k naší pacientce, je pravda, že dalším faktorem podporujícím zvýšení SVR jako příčiny hypertenze byla neúčinnost určitých lékových skupin. Inhibitory ACE, beta-blokátory a clonidin byly neúspěšné, pouze vysoká dávka blokátoru kalciového kanálu normalizovala CsA-indukovanou hypertenzi a SVR. Metoda měření hemodynamických parametrů – bioimpedance – se ukázala být užitečným nástrojem v monitoraci hypertenze u této pacientky. U nás není dosud

v této indikaci plně využívána. U pacientů po transplantaci ledviny podrobnější data chybějí. Textor studoval hemodynamický účinek CsA po transplantaci a zjistil, že CsA zvyšuje systémovou a renální rezistenci, a že nifedipin snižuje krevní tlak normalizací systémové, nikoli renální hemodynamiky.

Tato práce autorů z Oregonu jasně ukazuje izolovanou příčinu vzniku CsA-indukované hypertenze ve vzestupu systémové vaskulární rezistence, a to opakovaně po opětovném nasazení CsA, dobře korigovatelnou blokátorem kalciového kanálu. Dále pro nás představuje dosud méně známou metodu neinvazivní thorakální bioimpedance jako účinnou možnost monitorace rezistentní hypertenze.

#### Literatura

- Curtis JJ. Management of hypertension after transplantation. *Kidney Int* 1993;44 (Suppl 43):S45–S49.
- Morales JM, Andres A, Rengel M, Rodicio JL. Influence of cyclosporin, tacrolimus and rapamycin on renal function and arterial hypertension after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 1):121–124.
- Textor SC, Schwartz L, Wilson D, et al. Systemic and renal effects of nifedipine in cyclosporine-associated hypertension. *Hypertension* 1994;23(Suppl 1):1220–224.