

Náhlá srdeční zástava – lze úpravou hemodialyzační preskripce snížit její riziko?

Pun PH, Lehrich RW, Honeycutt EF, Herzog CA, Middleton JP. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int* 2010 Sep 1., v tisku.

Náhlá srdeční zástava (NSZ) je nejčastější příčinou smrti u pacientů s chronickým selháním ledvin vyžadujícím hemodialyzační léčbu. K NSZ dochází u dialyzovaných pacientů 30krát častěji než u obecné populace (Herzog, 2007). Kvalifikované odhady hovoří o 4–7 případech NSZ na 100 000 dialyzačních procedur (Karnik et al., 2001). Dlouhodobá prognóza pacientů přeživších NSZ je mimořádně špatná. Je proto pochopitelné, že se hledají klíčové modifikovatelné rizikové faktory, jejichž ovlivnění by snížilo výskyt NSZ u dialyzovaných pacientů. Je známo, že samotné snížení glomerulární filtrace riziko NSZ zvyšuje. Podobně jsou jako rizikové vnímány tradiční faktory, zahrnující pokročilý věk, ischemickou chorobu srdeční, diabetes mellitus, srdeční selhání. Chybí však jednoznačné důkazy o tom, že by tyto faktory predikovaly výskyt NSZ během dialyzačního léčení. To samo o sobě může představovat riziko vzniku NZS, především mechanismem nefyziologicky rychlých změn volémie a elektrolytů v průběhu intermitentních hemodialýz. Epidemiologické údaje naznačují, že u významné části nemocných dochází k NSZ právě během pobytu v dialyzačním středisku (11–18 % případů) (Pun et al., 2007). Autoři předkládané studie se zaměřili na posouzení modifikovatelných, na proceduru vázaných specifických faktorů spojených s výskytem NSZ.

Během tříletého období bylo analyzováno 502 chronicky dialyzovaných pacientů, u nichž došlo při pobytu na dialyzačním středisku k NSZ. Kontrolní kohortou bylo 1 632 pacientů, kteří byli zcela srovnatelní věkem i délkou chronické dialyzační léčby. Hodnoceny byly klinická demografická data, komorbidity, chronická medikace a charakteristiky dialyzační léčby. Ty zahrnovaly složení dialyzačního roztoku (koncentrace draslíku a vápníku), objem ultrafiltrace a dialyzační medikaci. Autoři zaznamenali 4,5 příhod NSZ na 100 000 dialyzačních procedur. Pacienti s NSZ měli vyšší zátěž kardiovaskulárních komorbidit ve formě chronické ICHS

(36 % vs. 30 %) a městnavého srdečního selhání (40 % vs. 32 %). Nebyly shledány žádné rozdíly v ostatních tradičních rizikových faktorech, jako je diabetes, srdeční arytmie, hypertenze nebo dyslipidémie. Pacienti s NSZ byli častěji léčeni beta-blokátory (58 % vs. 49 %), inhibitory ACE nebo receptorů AT₁ pro angiotensin II (ARB) (57 % vs. 44 %), statiny (36 % vs. 29 %) a antiarytmiky (25 % vs. 14 %). Vyšší frekvence uvedené medikace odpovídá vyšší prevalenci srdečních onemocnění této skupiny nemocných. Analyzované laboratorní ukazatele byly získány u obou skupin z období 7–22 dní před událostí. Skupina s NSZ měla nižší sérové koncentrace kreatininu (618 vs. 698 μmol/l; $p < 0,0001$), albuminu (36 vs. 37 g/l; $p = 0,005$) a hemoglobinu (116 vs. 118 g/l; $p = 0,002$). Bez rozdílu byly sérové koncentrace vápníku, fosforu a iPTH. Podobně nebyly zjištěny rozdíly v dávce dialýzy či četnosti používání dialyzačních permanentních katétrů.

Klíčovými výsledky studie jsou rozdíly ve složení dialyzačních roztoků. Použití dialyzačního roztoku s nízkou koncentrací draslíku (< 2 mmol/l) během poslední registrované dialýzy bylo téměř dvojnásobně častější u pacientů s NSZ ve srovnání s kontrolní kohortou (17,7 % vs. 9,3 %). Pacienti s NSZ byli rovněž vystaveni významně větší expozici roztokům s nízkou koncentrací vápníku ($< 1,25$ mmol/l; 11,8 % vs. 6,2 %; $p < 0,0001$). Mnohorozměrný logistický regresní model odhalil významnou asociaci mezi nízkou koncentrací draslíku v roztoku a NSZ. Pacienti dialyzovaní proti roztoku s koncentrací draslíku < 2 mmol/l měli dvojnásobně vyšší riziko NSZ (odds ratio 2,06; interval spolehlivosti [IS] 1,48–2,86). Rovněž nízké koncentrace vápníku ($< 1,25$ mmol/l) byly spojeny s rizikem NSZ (odds ratio 1,88; IS 1,28–2,76). Tradiční kardiovaskulární rizika uvedená výše nebyla spojena s rizikem NSZ. Naopak vyšší riziko bylo zjištěno u nemocných užívajících antiarytmika (odds ratio 1,68), inhibitory ACE/ARB (odds ratio 1,33) a aktivovaný vitamin D (odds ratio 1,39). Mezi dalšími faktory spojenými s rizikem NSZ byly nižší sérové koncentrace kreatinu a vyšší objem ultrafiltrace. Autoři studii uzavírají, že existuje několik faktorů, jejichž modifikace může snížit riziko NSZ.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.,
Doc. MUDr. Jaromír Eiselt, Ph.D.

Hlavní a klinicky významná zjištění této studie lze shrnout v několika bodech:

- Riziko NSZ u dialyzovaných pacientů je do značné míry vázáno na samotnou dialyzační proceduru.
- Složení dialyzačního roztoku, především nízké koncentrace draslíku (< 2 mmol/l) a vápníku ($< 1,25$ mmol/l), má významný vztah k riziku NSZ. Tento vztah přetrvává i po adjustaci na preexistující kardiovaskulární komorbidity a predialyzační sérové koncentrace elektrolytů (riziko platí i pro pacienty s predialyzačními hodnotami $K > 5,0$ mmol/l).
- Tradiční kardiovaskulární rizikové faktory náhlé smrti nevykazují u populace chronicky dialyzovaných pacientů jednoznačný vztah k peridialyzační NSZ.
- Ultrafiltrace velkých objemů během dialýzy představuje významný rizikový faktor NSZ.
- Existuje vztah mezi řadou podávaných léčiv a rizikem NSZ.

V obecné rovině není vztah dyskalcémie k NSZ zcela překvapivým. Kalium je důležitým určovatelem klidového membránového potenciálu, nervosvalové excitability a funkce srdečního pacemakeru. V komentované studii autoři zřetelně dokumentovali, že dyskalcémie (tj. hypo- i hyperkalémie) je provázána rizikem NSZ

(riziko NSZ ve vztahu ke kalémii má tvar písmene V). Sérová koncentrace kalia $> 5,1$ mmol/l mohou vést lékaře k předepisování výrazně hypokalemizujících roztoků. Podstatným zjištěním studie je však skutečnost, že ani této „hyperkalemické“ skupině nemocných nepřináší prospěch. Naopak, riziko NSZ při používání roztoků s obsahem kalia < 2 mmol/l přetrvává i po adjustaci na predialyzační kalémii. Toto riziko je doloženo zjištěním, že používání dialyzačních roztoků s koncentrací kalia < 2 mmol/l je i u nemocných s kalémií v rozmezí 5–6 mmol/l spojeno s rizikem NSZ (OR 1,9). Je zřejmé, že agresivní eliminace draslíku u nemocných, kteří mají normální nebo hraničně vyšší kalémii, je z pohledu NSZ postupem rizikovým a že ani u pacientů s „vyšší-normální“ kalémií není důvod k používání výrazně hypokalemizujících dialyzačních roztoků. Studie rovněž připomíná důležitost pravidelného vyhodnocování kalémie u dialyzovaných nemocných, u některých nejen před vlastní procedurou. Uspořádání studie nicméně neumožňuje odpovědět na otázku, zda je riziko NSZ ve vztahu ke kalémii výsledkem navozené hypokalémie, nebo rychlé změny sérové koncentrace draslíku způsobené velkým gradientem mezi sérem a dialyzačním roztokem. Dopad příliš agresivního snížení kalémie v průběhu procedury je nutno zasadit do kontextu i dalších výsledků komentované studie. Populace pacientů s NSZ byla zatížena větším výskytem kardiovaskulárních komorbidit, nižší hodnoty kreatininu mohou být nepřímým ukazatelem malnutrice a zánětu (otázkou je, jaká je klinická relevance statistického rozdílu mezi hodnotami kreatininu 618 vs. 698 $\mu\text{mol/l}$). Je tudíž možné, že tyto kofaktory, přestože nebyly shledány prediktivní pro NSZ v mnohorozměrném regresním modelu, potencují rizika plynoucí z rychlých změn kalémie. Pozorovaný vztah NSZ k roztokům s nízkými koncentracemi vápníku ($< 1,25$ mmol/l) a k vyšší frekvenci užívání antiarytmik nabízí i další možné souvislosti: společně s rychlou redukcí kalémie mohou představovat vysoce rizikovou kompozici faktorů, jejichž společným jmenovatelem je prodloužení intervalu QT, který je důležitým spouštěcím faktorem komorových arytmií a náhlé smrti. Ze studie bohužel nevyplývá, která antiarytmika nemocní užívali, a zda mezi ně autoři zařadili i digoxin, jehož kardiotoxicita v kombinaci s rychlým poklesem kalémie je dobře známa. Vyhodnocení těchto souvislostí by přispělo k bližšímu pochopení mechanismů NSZ v peridialyzačním období.

Dalším zajímavým, i když nikoli zcela novým zjištěním je vztah objemu ultrafiltrace k riziku vzniku NSZ. Ve studii byla míra ultrafiltrace hodnocena jako procento postdialyzační tělesné hmotnosti odstraněné během dialýzy. Pacienti s NSZ měli významně nižší postprocedurální hmotnost (61 vs. 70,6 kg; $p = 0,03$) a větší procentuální ztrátu hmotnosti navozenou ultrafiltrací (3,8 vs. 3,5 %; $p < 0,001$). Mechanismus této asociace může vycházet z častějších epizod intradialyzační hypotenze (data nejsou ve studii uvedena) a případného myokardiálního poškození. Vztah vyšší ultrafiltrace k celkové mortalitě a k výskytu regionálních poruch myokardiální kinetiky byl v literatuře doložen (Movilli et al., 2007; Buton et al., 2009). Výsledky studie tak opět připomínají nutnost pečlivého pravidelného vyhodnocení ultrafiltračních cílů a pravidelné edukace pacientů směřující k zabránění nadměrných interdialyzačních hmotnostních přírůstků. Otevřenou zůstává otázka, do jaké míry se na celkových výsledcích studie podílí současná praxe amerických středisek (relativně krátké a intenzivní procedury) a zda bychom v našich střediscích, kde není používání dialyzačních roztoků s koncentracemi kalia pod 2 mmol/l obvyklé, závěry autorů reprodukovali.

I přesto, že observační charakter studie neumožňuje interpretovat nalezené interakce jinak než asociacemi, nikoli kauzalitou,

přináší výsledky autorů řadu poznatků cenných pro denní praxi dialyzačních středisek. Odhalení několika modifikovatelných faktorů, které mají úzký vztah k riziku náhlé srdeční zástavy dialyzovaných pacientů, může ve svém důsledku znamenat snížení četnosti nejčastější příčiny smrti této populace. Mezi ně patří především ty, které jsou přímo vázány na vlastní dialyzační proceduru – příliš agresivní eliminace draslíku, roztoky s koncentrací vápníku $< 1,25$ mmol/l a nepřiměřený objem ultrafiltrace.

Literatura

- Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1925–1931.
- Herzog CA. Can we prevent sudden cardiac death in dialysis patients? *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:410–412.
- Karnik JA, Young BS, Lew NL, et al. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney Int* 2001;60:350–357.
- Movilli E, Gaggia P, Zubani R, et al. Association between high ultrafiltration rates and mortality in uraemic patients on regular haemodialysis. A 5-year prospective observational multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3547–3552.
- Pun PH, Lehigh RW, Smith SR, Middleton JP. Predictors of survival after cardiac arrest in outpatient hemodialysis clinics. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:491–500.