

## Ovlivňuje kalémie osud nemocných s chronickým onemocněním ledvin?

Korgaonkar S, Tilea A, Gillespie BW, Kiser M, Eisele G, Finkelstein F, Kotanko P, Pitt B, Saran R. Serum potassium and outcomes in CKD: Insights from the RRI-CKD Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:762–769.

**H**yperkalémie (sérová koncentrace draslíku  $S_K \geq 5,5$  mmol/l) se běžně vyskytuje u pacientů s chronickým selháním ledvin (CHSL). U pacientů v dialyzační léčbě se prevalence hyperkalémie odhaduje na 5–10 % (Tzamaloukas, 1987). Předpokládá se, že hyperkalémie se z 2–5 % podílí na úmrtích pacientů s CHSL a je příčinou až 24 % všech akutních hemodialyzačních (HD) výkonů u této populace pacientů (Sacchetti, 1999). Ačkoli u pacientů s progredující chronickou renální nedostatečností (CKD) dochází k adaptačním změnám v nefronu, projevujícím se zvýšenou tubulární sekrecí vstřebaného draslíku, lze u nich poměrně často pozorovat mírně zvýšené koncentrace  $S_K$ . Aby byl vyloučen vznik závažné hyperkalémie, pacientům s CKD pokročilého stupně se doporučuje, aby omezili příjem draslíku v dietě. Naopak nepříznivé účinky hypokalémie ( $S_K \leq 3,5$  mmol/l) na kardiovaskulární aparát byly v minulosti dostatečně popsány. U pacientů se srdečním selháním je hypokalémie provázena komorovými arytmiemi a úmrtím (Cleland, 1987). U pacientů s CKD, u nichž je výskyt kardiovaskulárního onemocnění a náhlého úmrtí značně vysoký, nebyl tento vztah studován (Go, 2004). Autoři stanovili hypotézu, že u pacientů s CKD jsou nižší koncentrace  $S_K$  ( $\leq 3,5$  mmol/l) spojeny se zvýšeným rizikem mortality.

Cílem studie bylo zjistit rozložení a predikční význam  $S_K$  a případnou vazbu na mortalitu, vývoj chronického selhání ledvin a složený sledovaný ukazatel (úmrtí či kardiovaskulární příhoda v souboru pacientů s CKD). Tato prospektivní observační studie u pacientů s CKD ve stadiích 3–5 byla vedena ve čtyřech nefrologických ambulancích pracovištích v USA v letech 2000–2006. Vstupní kritéria zahrnovala věk  $> 18$  let a clearance kreatininu  $\leq 50$  ml/min (dle Cockcrofta-Gaulta). Vstupně bylo kontaktováno 834 pacientů. Detaily studie byly publikovány dříve (Perlman, 2003). Při vstupu do studie a v jejím průběhu byly sledovány údaje o demografických a antropometrických parametrech, laboratorní údaje, údaje o medikaci a konečně klinické výstupy (vznik CHSL, úmrtí, kardiovaskulární příhody/zákroky). Z 834 primárně kontaktovaných pacientů bylo do analýzy zahrnuto 820 pacientů, splňujících kritéria studie. Hodnoty  $S_K$  hodnocené během analýzy byly roztrženy do následujících kategorií:  $\leq 4$ , 4–5,5 a  $\geq 5,5$  mmol/l. Během trvání studie bylo od každého pacienta získáno v průměru šest hodnot  $S_K$ . Pacienti byli v průměru sledováni 2,6 roku při průměrném počtu tří nefrologických kontrol ročně. Pacienti byli převážně bělošského původu, v průměrném věku  $60,5 \pm 15,4$  let (rozmezí 18–93 let) a s průměrnou odhadnutou glomerulární filtrací (eGF)  $25,4 \pm 6,9$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U 90 % pacientů byla přítomna hypertenze a u 36 % diabetes mellitus (DM). Průměrná hodnota  $S_K$  byla  $4,6 \pm 0,9$  mmol/l (rozmezí 2,5–7 mmol/l). V závislosti na poklesu eGF v jednotlivých stadiích CKD stoupaly průměrné hodnoty  $S_K$ . Dále byl analyzován vztah mezi  $S_K$  a některými vybranými faktory, a to jak z hlediska jednorázových vstupních hodnot  $S_K$ , tak z hlediska mnohočetných vyšetření  $S_K$  u téhož pacienta. V časově vázaném modelu byly vyšší hodnoty  $S_K$  statisticky významně častější u pacientů mužského pohlaví, u pacientů s nižšími hodnotami eGF, s nižšími sérovými koncentracemi oxidu uhličitého (CO<sub>2</sub>), přítomností DM, léčených inhibitory angio-

tensin-konvertujícího enzymu (ACE) a statiny, ale s absencí diuretik či blokátorů kalciových kanálů v medikaci. Vztah mezi  $S_K$  a mortalitou se projevoval křivkou ve tvaru U, na které se riziko mortality výrazně zvyšovalo při  $S_K \leq 4$  mmol/l v porovnání s hodnotami  $S_K$  v rozmezí 4–5,5 mmol/l. Podobně riziko vzniku CHSL významně stoupalo při  $S_K \leq 4$  mmol/l. Pouze složený sledovaný parametr – kardiovaskulární příhoda či úmrtí – byl naopak spojen se zvýšenými hodnotami  $S_K$  ( $\geq 5,5$  mmol/l).

Nejdůležitějším výstupem studie je zjištění, že hodnoty  $S_K \leq 4$  mmol/l jsou spojeny se zvýšeným rizikem vzniku úmrtí či CHSL. To má svůj nemalý klinický význam, neboť hodnoty  $S_K$  v rozmezí 3,5–3,9 mmol/l se obvykle považují za normální. Nejnižší riziko mortality bylo spojeno s hodnotami  $S_K$  v pásmu 4,1–5,5 mmol/l, avšak toto riziko významně nestoupalo ani při vyšších hodnotách  $S_K$  (5,5–5,9), které vzbuzují často klinické obavy a bývají důvodem k dietním či léčebným intervencím. Ačkoli v minulosti nebyla vazba mezi hypokalémií a mortalitou v populaci pacientů s CKD systematicky studována a popsána, není tento nález nečekaný. Nízké koncentrace  $S_K$  ovlivňují klidový membránový potenciál myokardu, který zvyšuje pravděpodobnost vzniku komorových arytmií a náhlého úmrtí (Schulman, 1990). Hypokalémie rovněž predisponuje k rozvoji diastolické dysfunkce, toxicitě digoxinu a inzulinové rezistenci, které vesměs zvyšují riziko kardiovaskulárních příhod a úmrtí. Současné doporučené postupy American Heart Association/American College of Cardiology nabádají u pacientů s chronickým srdečním selháním k udržení  $S_K$  v rozmezí 4–5 mmol/l. Výsledky této studie svědčí ve prospěch těchto doporučení rovněž u pacientů s CKD. Vztah mezi koncentracemi  $S_K$  a vybranými sledovanými parametry v této studii lze v některých případech objasnit poměrně snadno (např. vztah mezi  $S_K$  a léčbou diuretiky, eGF či sérovými koncentracemi CO<sub>2</sub>), v jiných případech (např. vztah mezi  $S_K$  a přítomností DM či mezi  $S_K$  a léčbou statiny) je jeho interpretace obtížná či spekulativní.

### ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**

*Komentovaná studie představuje ojedinělou práci zabývající se systematicky analýzou vztahu mezi hodnotami  $S_K$  a mortalitou pacientů s CKD v predialyzačním období. Hlavním výsledkem studie je poněkud překvapivé zjištění, že mortalita a vznik CHSL jsou u pacientů se středně a výrazně sníženou glomerulární filtrací (GF) spojeny především s hypokalémií, v podstatně menší míře pak s hyperkalémií. V porovnání s pacienty s normokalémií bylo riziko mortality u pacientů s hypokalémií, definovanou jako  $S_K \leq 4$  mmol/l, zvýšeno 1,73krát (95% IS 1,02–2,95,  $p = 0,04$ ) a riziko vzniku CHSL zvýšeno 1,69krát (95% IS 1,25–2,29,  $p = 0,0006$ ); riziko složeného sledovaného ukazatele při hypokalémií bylo statisticky ještě zřetelnější. V kontrastu k těmto nálezům nebylo riziko úmrtí či vzniku CHSL u pacientů s hyperkalémií, definovanou jako  $S_K \geq 5,5$  mmol/l, statisticky významně vyšší než riziko populace s normokalémií. Tyto výsledky byly získány od poměrně rozsáhlého souboru pacientů s CKD různého stupně, sledovaných v průměru 2,5 roku, s průměrným počtem šesti hodnot  $S_K$  a při pozorované velmi nízké intraindividuální variabilitě hodnot  $S_K$  u téhož pacienta v průběhu sledování. Objasnit důvody zvýšené mortality u pacientů s CKD, kteří měli hypokalémií, lze na podkladě údajů z komentované studie velmi obtížně. Celkový počet úmrtí ve studii byl 86/820, přičemž příčiny úmrtí nebyly dále upřesněny. Rovněž bezprostřední hodnoty  $S_K$  v době úmrtí nebyly obvykle známy. Autoři v diskusi uvedli některé mechanismy, jimiž se hypokalémie může podílet*

na vývoji kardiovaskulárních příhod a úmrtí, a je skutečně možné, že se některé z nich v rámci této studie uplatnily. Obdobně obtížné je objasnit zvýšené riziko vzniku CHSL u pacientů s CKD a hypokalémií, které se projevilo celkem u 303/820 pacientů. V jedné z předchozích studií věnovaných faktorům ovlivňujícím progresi CKD, byl pozorován vztah mezi hypokalémií a absencí léčby inhibitory ACE, které, jak známo, snižují rychlost této progresi (Jafar, 2003). Skutečností v každém případě zůstává, že hypokalémie představuje závažný klinický problém, který si zaslouhuje zvýšenou pozornost, zvláště v kontextu s vysokým výskytem kardiovaskulárních příhod u pacientů s CKD. K podobným závěrům dospěli nedávno rovněž další autoři, kteří se této problematice věnovali (Bowling, 2010). Samotné příčiny hypokalémie nebyly ve studii hlouběji analyzovány, avšak lze předpokládat, že šlo především o důsledek podávané medikace (Stiefelhagen, 2009). Poselstvím této práce pro klinickou praxi je proto zdůraznění potřeby velmi uvážlivě indikovat u pacientů s CKD podání diuretik, zvláště kličkových, a snažit se vždy o normalizaci koncentrací  $S_K$ , a to nejen těch zvýšených, na což byl kladen důraz v minulosti, ale rovněž těch, které se nacházejí pod dolní hranicí normy. Poněkud provokativní výsledky studie si nepochybně zaslouhují další ověření, se zaměřením na mechanismy, jimiž se hypokalémie na zvýšené mortalitě skutečně uplatňuje.

#### Literatura

- Bowling CB, Pitt B, Ahmed MI, et al. Hypokalemia and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease: findings from propensity-matched studies. *Circ Heart Failure* 2010;3:253–260.
- Cleland JG, Dargie HJ, Ford I. Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value. *Br Heart J* 1987;58:572–582.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–305.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al.; AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244–252.
- Sacchetti A, Stuccio N, Panebianco P, Torres M. ED hemodialysis for treatment of renal failure emergencies. *Am J Emerg Med*. 1999;17:305–307.
- Schulman M, Narins RG. Hypokalemia and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1990;65:4E–9E; discussion 22E–23E.
- Stiefelhagen P. Hypo- and hyperkalemia. Drugs are usually responsible. *MMW Fortschr Med* 2009;151:12–16.
- Tzamaloukas AH, Avasthi PS. Temporal profile of serum potassium concentration in nondiabetic and diabetic outpatients on chronic dialysis. *Am J Nephrol* 1987;7:101–109.