
Chronická renální insuficience zvyšuje riziko tromboembolických příhod

Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, Heckbert SR, Folsom AR. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. J Am Soc Nephrol 2008;19:135–140.

Chronická renální insuficience (CKD) a její vliv na zvýšené riziko kardiovaskulární mortality je všeobecně známý. Méně se ale ví o její případné asociaci s tromboembolickou nemocí (TEN), ke které běžně řadíme hlubokou žilní trombózu a plicní embolii (PE). V obecné populaci se výskyt TEN pohybuje v rozmezí 0,7–1,9 příhod/1 000 patientských roků. Mezi rizikové fak-

tory pro rozvoj TEN se řadí větší chirurgické výkony s delší imobilitou, trauma, nádorová onemocnění, obezita, diabetes mellitus a geneticky podmíněné hyperkoagulační stavy. Jelikož nemocní s CKD jsou současně nositeli některých těchto rizikových faktorů, nepřekvapí, že určité autoptické studie referují o zvýšeném výskytu TEN u nemocných s terminálním renálním selháním, a to jak nemocných na dialýze, tak po transplantaci ledviny.

Autoři studie analyzovali data od pacientů ze studie LITE (Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology), která se zabývala výskytem TEN v obecné populaci, a prospektivně u nich sledovali riziko vývoje TEN v závislosti na stupni renální funkce. Studie zahrnovala celkem 19 071 nemocných, kteří se rekrutovali ze dvou epidemiologických studií primárně sledujících kardiovaskulární data (ARIC – Atherosclerosis Risk in Communities a CHS – Cardiovascular Health Study). Do studie ARIC byli zařazováni nemoc-

ní ve věku 45–64 let, zatímco ve studii CHS to byli pacienti starší než 65 let. Průměrná doba sledování byla 11,8 let. Vyšetřování a stanovování rizikových faktorů (koagulační testy, sérový kreatinin, BMI, diabetes mellitus, hypertenze atd.) se provádělo podle standardních pravidel a norem. Hodnoty kalkulované glomerulární filtrace (eGF) byly vypočítány podle zkráceného vzorce MDRD (kromě pohlaví zohledněn i černošský původ). Podle eGF byli nemocní rozděleni do skupin chronické renální insuficience dle klasifikace National Kidney Foundation. Ve studii CHS bylo k dispozici také stanovení cystatinu C. Výskyt hluboké žilní trombózy byl posuzován dvěma nezávislými lékaři pomocí duplexního ultrazvuku žilního systému či venografií, v ojedinělých případech pak pomocí pletysmografie, CT či z autopsie v případě úmrtí. Přítomnost plicní embolie byla diagnostikována z V/P scanu či angioCT plicních tepen, výjimečně pak pomocí plicní angiografie či opět autopsie. Diagnóza TEN byla klasifikována jako idiopatická či jako sekundární (v případě, že se vyskytla do 90 dní od operace či traumatu anebo byly přítomny jasné rizikové faktory jejího vzniku; viz výše).

Průměrný věk v celém souboru nemocných byl 59 let a průměrná eGF byla 90,4 ml/min (tedy těsně nad 1,5 ml/s). Zcela normální eGF (tedy CKD 1) mělo 43,6 % nemocných, 49,7 % mělo eGF v rozmezí 60–89 ml/min (CKD 2) a jen 6,8 % mělo eGF mezi 15–59 ml/min (tedy CKD 3/4). Ve skupinách CKD 2–4 bylo (ve srovnání se skupinou s normální eGF) více mužů, pacientů vyššího věku a bělochů. Současně měli také častěji diabetes, hypertenzi, vyšší BMI a hodnoty faktoru VIIIc.

Během sledovaného období bylo diagnostikováno celkem 413 tromboembolických příhod, přičemž jako idiopatická byla diagnostikována v 41 %. Relativní riziko vzniku TEN bylo u nemocných s CKD 2 (v porovnání s CKD 1) 1,28 (95% IS 1,02–1,59) a u skupiny s CKD 3/4 2,09 (95% IS 1,47–2,96) – při standardizaci k věku, pohlaví, původu a centru. Pokud se výskyt TEN standardizoval k výskytu rizikových kardiovaskulárních faktorů, zůstalo i nadále riziko vzniku TEN vyšší u skupiny CKD 3/4, a sice 1,71 (95% IS 1,18–2,49). Vztah mezi výskytem TEN a hodnotou cystatinu C nebyl prokázán. V žádné skupině nebyl zaznamenán rozdíl ve výskytu TEN v závislosti na tom, zda šlo o idiopatickou či sekundární příčinu vzniku. Riziko výskytu TEN se začalo zvyšovat od úrovně eGF < 75 ml/min a nejvyšší bylo podle očekávání u skupiny CKD 4 (RR 2,53). Nepřekvapuje, že stejná závislost byla prokázána při stoupající hodnotě sérového kreatininu. Z kohorty 413 nemocných s výskytem TEN došlo u 31 z nich (7,5 %) k selhání renální funkce s nutností dialýzy v průběhu 90 dní před rozvojem TEN, z toho 13 jich mělo vstupně úplně normální renální funkci.

Závěr studie tedy prokázal, že nemocní s chronickou renální insuficiencí stadia 3/4 jsou vystaveni vyššímu riziku TEN, a mělo by se u nich uvažovat o tom, zda by neprofitovali z preventivní léčby, obzvláště za situace, kdy mají ještě některé další rizikové faktory pro vznik TEN.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Při pozorném porovnání skupiny nemocných s chronickou renální insuficiencí 3. až 4. stupně v komentované práci (na rozdíl od těch s normální eGF) je patrné, že v této skupině se mnohem častěji vyskytovaly rizikové faktory pro rozvoj TEN, a tak je otázkou, zda příčinou zvýšeného výskytu TEN u nemocných s horší renální funkcí nemohl být prostý fakt jejich zatížení těmito riziky, a stupeň CKD zde nebrál tak dominantní roli. V této skupině se vyskytli starší nemocní (69 vs. 56 let) s více komorbiditami, a tak zde byla pravděpodobnost vzniku TEN větší (stejně jako byla vyšší pravděpodobnost rozvoje CKD). Nicméně i po „odfiltrování“

těchto rizikových faktorů zůstalo riziko výskytu TEN u nemocných s vyššími stupni CKD vyšší, a tudíž chronická renální insuficience zde zřejmě hraje samostatnou a nezávislou roli. Poněkud překvapivý byl fakt, že tak, jako byla nalezena závislost mezi eGF a rizikem výskytu TEN, nebyla stejná závislost prokázána mezi hodnotou cystatinu C a rizikem TEN. Jako nejpravděpodobnější příčina se jeví příliš velký rozptyl hodnot cystatinu C, což ovlivnilo statistickou významnost.

Jako poměrně zásadní nedostatek studie se může jevit skutečnost, že u nemocných nebyla vyšetřena proteinurie, a tudíž nevíme, kolik z nich mělo například nefrotický syndrom či větší proteinurii, tedy faktory ovlivňující riziko TEN (způsobeno tím, že šlo sice o prospektivní sledování, ale primární cíle byly jednoznačně zaměřeny na sledování kardiovaskulárních parametrů). Navíc hodnota kreatininu byla v celém sledovaném období mnoha let vyšetřena jen vstupně a již se dále nekontrolovala, což mohlo u řady nemocných zkreslit jejich zařazení do příslušné skupiny v době vzniku TEN.

Na druhou stranu má tato práce velký význam v tom, že jako jedna z prvních poukazuje na zvýšené riziko TEN u nemocných s vyššími stupni CKD. Dobře je známá skutečnost, že TEN je mnohem častěji zaznamenána u nemocných léčených chronickou dialýzou a u nemocných po transplantaci. Ve studii z roku 1996, zahrnující data o výskytu plicní embolie u dialyzovaných během prvního roku dialyzační léčby, byla frekvence výskytu plicní embolie v této kohortě nemocných dramaticky vyšší než ve zdravé populaci (149,9 vs. 24,6 případů/100 000) (Tveit et al., 2002). Podobně dvakrát vyšší incidence TEN byla prokázána u nemocných po transplantaci ledviny, kteří měli GF < 0,5 ml/s v porovnání se skupinou, u které byla GF > 0,5 ml/s (Abbot et al., 2004). Incidence výskytu TEN u skupiny transplantovaných byla 4,5 případů/1 000 pacientů-roků, zatímco v komentované studii to bylo 1,9 případů/1 000 pacientů-roků. Tato skutečnost je zřejmě dána podstatně větší komorbiditou nemocných po transplantaci ledviny, u nichž je navíc riziko vzniku TEN umocněno podáváním imunosupresivní léčby (zvyšuje riziko vzniku TEN, a to nejen kortikosteroidy, ale i kalcineurinové inhibitory).

Jaká je příčina zvýšené dispozice k TEN u nemocných s chronickou renální insuficiencí není zcela jasné a vysvětlení nepřináší ani komentovaná studie. V mnohorozměrové analýze se hledal vztah k řadě faktorů, ale žádný z nich neměl přesvědčivou signifikanci. U pacientů s CKD se předpokládá určitý stupeň endoteliální dysfunkce (která může vést ke zvýšení trombogenicity), a pokud je CKD spojena s výskytem nefrotického syndromu či větší proteinurii, hrají zde zřejmě ještě roli i další faktory, jako zvýšená syntéza fibrinogenu, zvýšené ztráty antitrombinu III do moči či zvýšená agregabilita trombocytů při nízkých hodnotách albuminu a IgG.

Výsledky této práce nás vedou k úvaze o případné antikoagulační profylaktické léčbě nemocných s CKD 3 a více za situace hospitalizace a předpokládané imobility. Proxylaxe se již doporučuje u nemocných s městnanou srdeční slabostí, těžkými plicními onemocněními, nádorovými onemocněními, u nemocných upoutaných na lůžko a u těch, kteří podstupují větší chirurgický výkon, zejména ortopedický či urogynnekologický (Geerts et al., 2004; Clagett et al., 1995). Tyto úvahy by měly být podpořeny, či vyvráceny kontrolovanými studiemi.

Literatura

- Abbott KC, Cruess DF, Agodoa LY, et al. Early renal insufficiency and late venous thromboembolism after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;43:120–130.
- Clagett GP, Anderson FA Jr, Heit MN, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1995;108:312S–334S.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(Suppl):338S–400S.
- Tveit DP, Hypolite IO, Hsieh P, et al. Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1011–1017.