

Cílový krevní tlak po transplantaci ledviny: nízký, ale ne příliš

Carpenter MA, John A, Weir MR, et al. Cardiovascular disease, and death in the folic acid for vascular outcome reduction in transplantation trial. *J Am Soc Nephrol* 2014, doi: 10.1681/ASN.2013040435

Kardiovaskulární komplikace (KVK) jsou hlavní příčinou úmrtí u nemocných po transplantaci ledviny. Hypertenze je nezávislým rizikovým faktorem vzniku KVK v běžné populaci a kontrola hypertenze snižuje rizika vzniku a komplikací KVK a brání progresi chronického onemocnění ledvin (CKD). Nejistota zůstává u doporučení pro cílové hodnoty krevního tlaku u populace s vysokým rizikem, do které patří nemocní po transplantaci ledviny s CKD. Některé studie ukázaly přímo úměrnou závislost mezi krevním tlakem a KVK, zatímco u jiných studií byl pozorován vztah bimodální, tvaru křivky J anebo U, jinými slovy pozorovaly vysoké riziko u nemocných s nízkým krevním tlakem. Tento nelineární vztah může být přítomný v populacích s četnými komorbiditami, jakými jsou i nemocní s CKD, u kterých se častěji vyskytuje srdeční selhání a zvýšená tuhost cév. Tento fenomén asi nejvíce pozorujeme u dialyzovaných nemocných, u kterých bylo riziko úmrtí zvýšeno při hodnotě postdialyzačního systolického krevního tlaku > 180 mm Hg a < 140 mm Hg. U nemocných po transplantaci ledviny KDIGO doporučuje jako cílovou hodnotu krevního tlaku $< 130/80$ mm Hg. Cílem této studie bylo analyzovat data od více než 3 400 nemocných po transplantaci ledviny ve stabilním stavu, kteří se účastnili studie FAVORIT (Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation), s cílem ověřit vztah mezi krevním tlakem a riziky KVK, zvláště s otázkou nalézt rizikovou hodnotu krevního tlaku pro výskyt KVK.

Do této analýzy bylo zařazeno 3 474 účastníků studie FAVORIT, kteří měli kompletní data, z nichž 63 % bylo mužů a průměrný věk byl 53 let. Celkem 20 % nemocných mělo anamnézu KVK, 40 % bylo diabetiků a medián doby sledování po transplantaci ledviny byl průměrně 4 roky. Celkem 88 % nemocných na začátku sledování bylo léčeno alespoň jedním antihypertenzivem. Systolickou hypertenzi měli častěji starší pacienti, muži, ne běloši, diabetici a pacienti s vyšším BMI, vyšší koncentrací celkového cholesterolu a vyšším poměrem albuminu ke kreatininu v moči (ACR). Diastolickou hypertenzi měli častěji muži, ne běloši, kuřáci, pacienti s vyšší koncentrací celkového cholesterolu a ACR. Nižší diastolický krevní tlak měli starší jedinci, diabetici a pacienti s KVK.

Během čtyřletého sledování se vyskytlo 497 KVK, včetně 125 nefatálních IM, 49 iktů, 7 úspěšných resuscitací, 89 úmrtí z kardiovaskulárních příčin a 227 revaskularizací. Vzestup systolického krevního tlaku (TK) o 20 mm Hg byl spojen se vzestupem rizika o 35 %, největší riziko KVK příhod ale bylo zaznamenáno u nejnižších hodnot diastolického TK. Každé snížení diastolického TK pod hodnotu 70 mm Hg bylo spojeno s 51% rizikem KVK,

tato rizika byla zjištěna v modelu, který předpokládal i vliv dalších rizikových faktorů. V modelu, který vyloučil vliv kouření, koncentrace LDL a HDL cholesterolu a triglyceridů, BMI, typu dárce, věku dárce, léčby blokátory systému RAAS, blokátory kalciových kanálů a diuretik, bylo zvýšení systolického TK > 20 mm Hg spojeno s 32% rizikem a snížení diastolického TK < 70 mm Hg o každých 10 mm Hg bylo spojeno s 31% rizikem. V modelech, které počítaly jak vliv systolického, tak vliv diastolického TK, bylo zvýšení rizika KVK pozorováno u systolické hypertenze, ale nízký diastolický TK < 70 mm Hg byl výhodný jenom tehdy, pokud byl spojen se systolickým TK 120–139 mm Hg.

Ve studii zemřelo celkem 406 nemocných. Zvýšení systolického TK o každých 20 mm Hg bylo spojeno s 27% rizikem úmrtí, v případě modelu, který vyloučil vliv ostatních faktorů, bylo riziko úmrtí vyšší o 13 %. Diastolický TK > 70 mm Hg nebyl spojen s rizikem úmrtí, ale naopak snížení diastolického TK < 70 mm Hg o každých 10 mm Hg představovalo 50% riziko úmrtí v modelu zahrnujícím vliv ostatních rizik a 27% riziko v modelu samotného vlivu diastolického TK. Nejnížší riziko úmrtí bylo u pacientů se systolickým TK < 110 mm Hg oproti systolickému TK 120–129 mm Hg. V případě diastolického TK bylo nejvyšší riziko u hodnoty < 70 mm Hg.

V sekundární analýze složených cílových ukazatelů zahrnujících současně výskyt KVK a úmrtí byly výsledky studie podobné jako u individuálních cílů. Riziko selhání funkce štěpu bylo zvýšeno o 48 % u zvýšení o každých 20 mm Hg systolického TK do 160 mm Hg. V případě vyšších hodnot systolického TK již riziko nestoupalo. V případě diastolického TK nebylo riziko selhání štěpu ověřeno.

Tato studie prokázala, že vyšší hodnoty systolického krevního tlaku jsou silnými a nezávislými riziky vzniku kardiovaskulárních komplikací, úmrtí a ztráty štěpu, kdežto nízké hodnoty systolického krevního tlaku riziko nepředstavovaly. Naopak nízké hodnoty diastolického krevního tlaku byly rizikové pro KVK a úmrtí.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Hypertenze je běžnou komplikací u nemocných po transplantaci ledviny. Její příčina je jistě multifaktoriální a kromě renální dysfunkce se na ní podílí i podávaná imunosupresiva. Podobně jako nemocní s CKD mají i nemocní po transplantaci signifikantně vyšší riziko vzniku kardiovaskulárních komplikací, které je vyšší než u běžné populace. Navíc hypertenze představuje jeden z rizikových faktorů selhání funkce štěpu, i když kauzální vztah je obtížné ověřit. Je zajímavé, že v principu neexistují velké randomizované studie, které by ověřily účinnost hypertenziv v populaci nemocných po transplantaci ledviny. Jedinou výjimkou je studie SECRET, která studovala léčbu hypertenze candesartanem oproti placebo. Nábor do studie byl ukončen předčasně, protože výskyt primárního cíle (mortalita, kardiovaskulární morbidita a selhání štěpu) byl velmi nízký. Studie ale ukázala, že přísná kontrola krevního tlaku k hodnotám 130/80 mm Hg v candesartanovém rameni a 137/83 mm Hg v kontrolním rameni přispěla k výrazně nižšímu výskytu komplikací, než bylo předpokládáno. Menší krátkodobé studie ukázaly příznivý účinek léčby blokátory kalciových kanálů oproti placebo a dokonce proti inhibitorům ACE na funkci transplantované ledviny. Metaanalýza tato pozorování potvrdila a navíc dokonce ukázala na 25% snížení rizika ztráty štěpu. Proto některé odborné společnosti doporučují jakoukoli medikaci, která vede k cílovým hodnotám krevního tlaku.

Většina pozorování byla provedena s hydropyridinovými blokátory kalciových kanálů, které neinterferují s imunosupresivou. Protože jak inhibitory ACE, tak blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II mají akutní hemodynamický účinek na renální mikrocirkulaci vedoucí ke zhoršení renální funkce, mnoho pracovišť první tři měsíce tyto přípravky nepoužívá. Nicméně v dlouhodobém sledování a převážně u nemocných s albuminurií/proteinurií mají tyto přípravky svoje místo.

V řadě studií bylo prokázáno, že hypertenze zvyšuje riziko kardiovaskulárních komplikací a že důsledné vyšetřování a léčba mohou snížit morbiditu i mortalitu na kardiovaskulární onemocnění. Je samozřejmé, že hypertenze bude, podobně jako v běžné populaci negativně ovlivňovat renální funkce a přežití transplantované ledviny. Cílový krevní tlak podle KDIGO 2012 je u nemocných po transplantaci ledviny 130/80 mm Hg bez ohledu na albuminurii. V minulosti byly doporučovány hodnoty nižší, zvláště u nemocných s proteinurií.

Komentovaná studie, která je post hoc analýzou velké klinické studie, přispěla k lepšímu popsání vlivu hypertenze na KVK a úmrtí u nemocných s funkční transplantovanou ledvinou. Její výsledky nejsou zcela překvapivé, protože již ve studii ALERT byl popsán divergentní vztah systolického a diastolického tlaku ke KVK: vyšší riziko představuje vysoká hodnota systolického krevního tlaku a nízká hodnota diastolického krevního tlaku. Toto inverzní pozorování je stejné i u nemocných léčených dialýzou nebo u nemocných s pokročilým onemocněním ledvin a je vysvětlováno akcelerovanou aterosklerózou a cévními kalcifikacemi. Znamená to také, že onemocnění cév u nemocných po transplantaci sice neprogreduje, ale také neregduje a stále přetrvává. Práce Carpentera a spol. také nepomůže v identifikaci cílových hodnot krevního tlaku. Proto je asi nutné snižovat hodnoty systolického krevního tlaku do chvíle, než hodnota diastolického krevního tlaku klesne k 70 mm Hg. Jinými slovy: „Snižujte krevní tlak, ale ne příliš.“

Literatura

Cross NB, Webster AC, Masson P, et al. Antihypertensives for kidney transplant recipients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation* 2009;88:7–18.

Philipp T, Martinez F, Geiger H, et al. Candesartan improves blood pressure control and reduces proteinuria in renal transplant recipients: results from SECRET. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:967–976.