

Vztah mezi převodněním organismu, kardiovaskulární morbiditou a celkovou mortalitou u pacientů s CKD 4 a 5

Tsai YH, Chiu YW, Tsai JC, et al., Association of fluid overload with cardiovascular morbidity and all-cause mortality in stages 4 and 5 CKD. Clin J Am Soc Nephrol 2015;10:39–46.

Chronická nefropatie představuje nezávislý rizikový faktor pro kardiovaskulární morbiditu a mortalitu (Meguid El Nahas et Bello, 2005; Go et al., 2004). Převodnění (hyperhydratace) je u pacientů s chronickou nefropatií obvyklým jevem. Tento abnormální stav hydratace zvyšuje srdeční zatížení, a přispívá tak ke zvýšení krevního tlaku, k hypertrofii levé komory a k srdečnímu selhání (Wizemann et al., 1995; Wizemann et Schilling, 1995). Strategie zajišťující přísnou kontrolu hydratace mohou snížit krevní tlak a progresi hypertrofie levé komory a zlepšit celkový stav nemocných na dialýze (Hur et al., 2013).

U nemocných v predialýze byl vliv aktuálního stavu hydratace na klinické výsledky analyzován pouze v několika studiích. Některé parametry poukazující na stav hydratace, jakými jsou například průměr levé síně a N-terminální natriuretický propeptid typu

B, korelovaly pozitivně s kardiovaskulární a celkovou mortalitou (Chen et al., 2012; Desai et al., 2011). Tyto parametry jsou však ovlivněny intravaskulární hydratací, srdeční dysfunkcí a zhoršováním renální dysfunkce. Nedávno byla do klinického užití zavedena bioelektrická impedanční spektroskopie, která může poskytnout přesnější informaci o tělesném složení (Wabel et al., 2009; Moissl et al., 2006). V předchozí studii jsme prokázali významnou korelaci mezi převodněním a progresí renální dysfunkce (Tsai et al., 2014). Vztah mezi převodněním, kardiovaskulární morbiditou a celkovou mortalitou nebyl u nemocných v predialýze zatím hlouběji zkoumán. Tato observační studie byla navržena s cílem zhodnotit vztah mezi převodněním, kardiovaskulární morbiditou a celkovou mortalitou u pacientů v pokročilých stádiích renální nedostatečnosti.

Do studie bylo zařazeno 478 pacientů průměrného věku 65 let, 54,6 % mužů, 49 % nemocných s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) ve stadiu 4/5 a 51 % ve stadiu CKD 5/5, s BMI 24,4 (asijská populace), systolický TK dosahoval 139,6 mm Hg, diastolický TK 75,5 mm Hg, průměrná hodnota urey 47,3 mmol/l, glomerulární filtrace (GF) 15,3 ml/min, sérová hodnota kreatininu neuvedena. Nábor pacientů probíhal v období od ledna 2011 do prosince 2011 a pacienti byli sledováni do srpna 2013.

Sledované klinické ukazatele zahrnovaly kardiovaskulární morbiditu a mortalitu ze všech příčin. Relativní stav hydratace (převodnění ku extracelulární tekutině) byl užíván jako parametr závažnosti převodnění. Tekutinové přetížení bylo definováno jako poměr parametru převodnění z BCM (body composition monitor) ku extracelulární tekutině > 7 %.

Měření stavu hydratace bylo prováděno pomocí bioelektrické impedanční spektroskopie (BCM Monitor, FMC). Metoda byla validována vůči dostupným metodám v obecné populaci a u pacientů na dialýze. Elektrody byly připevněny na ruku a nohu na ipsilaterální straně po nejméně pěti minutách v klidu u ležícího pacienta. Protože BCM nedokáže rozlišit převodnění v důsledku zvýšeného intravaskulárního objemu nebo zvýšeného intersticiálního objemu, tato studie se také pokusila definovat objem intersticiální tekutiny odečtením objemu plazmy od extracelulárního objemu na základě studie Ebaha a spol. (2013).

Statistická analýza: výsledky vstupních charakteristik byly stratifikovány podle změny stavu hydratace o 7 % (= medián změny stavu hydratace). Další analýzy byly provedeny běžnými metodami. Sledování doby do výskytu události (time-to-event analysis) byla provedena pomocí Kaplanovy-Meierovy křivky přežívání.

Výsledky

Medián změny stavu hydratace u všech pacientů ve studii byl 7 %. Pacienti s touto či větší změnou stavu hydratace měli vyšší pravděpodobnost přítomnosti cévního onemocnění mozku, hypertenze a diabetu a dostávali více diuretik, blokátorů kalciových kanálů a beta-blokátorů. Vykazovali též vyšší hodnotu močoviny, kyseliny močové a poměr proteinu ku kreatininu v moči, současně měli nižší GF, koncentraci albuminu v séru, cholesterolu, triglyceridů a hemoglobinu. Průměrná doba sledování činila 23,2 měsíce. Celkem 66 (13,8 %) pacientů zemřelo nebo dosáhlo nějakého sledovaného ukazatele kardiovaskulární morbidity. Adjustované relativní riziko kombinovaných sledovaných ukazatelů mortality ze všech příčin nebo kardiovaskulární morbidity (kardiovaskulární morbidita zahrnovala akutní infarkt myokardu, akutní hemoragickou nebo ischemickou cévní mozkovou příhodu, městnavé srdeční selhání a periferní angiopatii) na každé zvýšení převodnění o 1 %

bylo 1,08 (95% interval spolehlivosti, CI: 1,04–1,12; $p < 0,001$). Riziko převodnění adjustované na kombinované sledované ukazatele celkové mortality nebo kardiovaskulární morbidity u nemocných s hyperhydratací ve srovnání s normohydratovanými bylo 1,93 (95% CI: 1,01–3,69; $p = 0,04$). Při další subanalýze bylo převodnění konzistentně spojeno se zvýšeným rizikem pro dosažení sledovaných ukazatelů nezávisle na diabetu, kardiovaskulárním onemocnění a koncentraci albuminu v séru.

Autoři uzavírají, že převodnění je nezávislým rizikovým faktorem pro kombinované klinické sledované ukazatele celkové mortality a/nebo kardiovaskulární morbidity u nemocných s chronickou nefropatií ve stadiu 4–5/5.

Převodnění je jednou z hlavních komplikací pokročilé renální dysfunkce a negativně ovlivňuje funkci endotelu, cév, přispívá k tuhosti tepen, ateroskleróze a hypertrofii levé komory. Převodnění a srdeční dysfunkce korelují a odstranění excesivní tekutiny navozuje snížení masu levé komory. Chronická renální dysfunkce a srdeční onemocnění se vyskytují často společně, interakce mezi nimi je komplexní a je obtížné rozlišit vliv chronické nefropatie nebo srdečního onemocnění na vztah mezi převodněním a nežádoucími klinickými ukazateli.

Stav hydratace vyhodnocený BCM je výsledkem intra- nebo extracelulárního objemu. Přístroj nedokáže rozlišit mezi zvýšeným intravaskulárním a intersticiálním objemem. Výsledky této studie prokázaly významnou korelaci kardiovaskulární morbidity nebo celkové mortality s intersticiální tekutinou, nikoli s objemem plazmatické tekutiny. Navědčuje to poruše integrity endoteliální vrstvy, což může vést k úniku tekutiny do extravaskulárního prostoru. Může se na tom podílet řada faktorů zvyšujících permeabilitu, např. mikrozánět. Toto bude muset být ověřeno v dalších studiích. Autoři považují skutečnost, že šlo o monocentrickou studii a stav hydratace a klinické parametry byly hodnoceny pouze při vstupu, za její hlavní limitace.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Při interpretaci této studie je namístě jistá skepse. Je to zejména z toho důvodu, že hlavní proměnná – stupeň převodnění – byla měřena pouze jednou, a to na začátku studie. Z tohoto pohledu má tedy práce omezení, podobně jako kdyby šlo o observační, nikoliv o prospektivní studii. Observační studie jsou ideální pro generování hypotéz, ale nedokáží rozhodnout, zda zjištěné vztahy jsou kauzální, nebo náhodné – pouze epifenomén. Toto je možno posoudit jedině v randomizovaných studiích, kde jsou změny a ovlivnění hlavních sledovaných proměnné a jejich důsledky sledovány prospektivně.

Další výhradou je, že podskupina vykazující převodnění se již v úvodu lišila od druhé podskupiny v klinicky důležitých parametrech, a to ve vyšší prevalenci hypertenze, srdečního onemocnění, cévního onemocnění mozku, diabetu, abnormálního lipidogramu, hyperurikémie, proteinurie a významně nižší glomerulární filtraci. Všechny tyto faktory zvyšují riziko vzniku kardiovaskulárních příhod a úmrtí, možná více než pouze lehce nadhraniční hyperhydratace.

Ke kontrole stavu hydratace je nutno poznamenat, že chybějí informace o příjmu soli, příjmu tekutin a dávce diuretika.

Je žádoucí provést randomizovanou studii zaměřenou na kontrolu stavu hydratace u pacientů s CKD ve stadiu 4 a 5/5.

Literatura

Desai AS, Toto R, Jarolim P, et al. Association between cardiac biomarkers and the development of ESRD in patients with type 2 diabetes mellitus, anemia and CKD. *Am J Kidney Dis* 2011;58:717–728.

Go AS, Chertow GN, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–1305.

Hebert LA, Parikh S. Is fluid overload as measured by bioimpedance spectroscopy harmful in CKD – if so, why? *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1–3.

Hur E, Usta M, Toz H, et al. Effect of fluid management guided by bioimpedance spectroscopy on cardiovascular parameters in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2013;61:957–965.

Chen SC, Chang JM, Liu WC, et al. Echocardiographic parameters are independently associated with increased cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1064–1070.

Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005;365:331–340.

Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, et al. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas* 2006;27:921–933.

Tsai YC, Tsai JC, Chen CS, et al. Association of fluid overload with kidney disease progression in advanced CKD: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2014;63:68–75.

Wabel P, Chamney P, Moissl U, Jirka T. Importance of whole-body bioimpedance spectroscopy for the management of fluid balance. *Blood Purif* 2009;27:75–80.

Wizemann V, Leibinger A, Mueller K, Nilson A. Influence of hydration state on plasma volume changes during ultrafiltration. *Artif Organs* 1995;19:416–419.

Wizemann V, Schilling M. Dilemma of assessing volume state – the use and the limitations of a clinical score. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:2114–2117.

Ebah LM, Wiing H, Dawidowska I, et al. Subcutaneous interstitial pressure and volume characteristics in renal impairment associated with edema. *Kidney Int* 2013;84:980–988.