

Vliv předdialyzační natrémie a obsahu natria v dialyzátu na mortalitu dialyzovaných pacientů: výsledky studie DOPPS

Hecking M, Karaboyas A, Saran R, Sen A, Hörl WH, Pisoni RL, Robinson BM, Sunder-Plassmann G, Port FK. Predialysis serum sodium level, dialysate sodium, and mortality in maintenance hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis 2012;59:238–248.

Sérová koncentrace natria, hlavního extracelulárního kationtu, je u zdravé populace relativně konstantní. Zdá se, že rovněž

hemodialyzovaní pacienti mají svou rovnovážnou hodnotu sodíku, kolem níž oscilují bez ohledu na změny natrémie vlivem koncentrace sodíku v dialyzátu během dialyzační procedury. Vyskytne-li se u pacienta po hemodialýze s dialyzačním roztokem o vysoké koncentraci natria hypernatrémie, pacient má žízeň a vypije tolik tekutiny, aby došlo k poklesu plazmatické osmolality na předdialyzační úroveň (Munoz Mendoza, 2011). Je prokázáno, že mezidialyzační váhové přírůstky korelují s velikostí sodíkového gradientu mezi dialyzátem a sérem. Ještě významnější korelace je přítomna mezi váhovým přírůstkem na jedné straně a rozdílem sérové koncentrace sodíku před dialýzou a po ní na straně druhé (Hecking, 2011). Mezidialyzační váhový přírůstek je asociován s významně vyšší mortalitou pacientů. Proto se doporučuje vyvarovat se používání dialyzačních roztoků s vysokou koncentrací natria k prevenci hypernatrémie, hypertenze a vysokých mezidialyzačních váhových přírůstků. Na druhou stranu, dialyzační roztoky o nízké koncentraci natria mohou být potenciálně nebezpečné vyvoláním hyponatrémie, která se dříve častěji vyskytovala u pacientů dialyzovaných roztoky s koncentrací natria 132 mmol/l.

Studie DOPPS je prospektivní observační multicentrická mezinárodní studie, jejímž cílem je sledování různých aspektů dialyzační praxe a jejich vliv na výsledky léčby. Na základě výsledků jsou postulována doporučení léčby pacientů v konečném stadiu selhání ledvin. Studie byla zahájena v 308 centrech sedmi zemí (DOPPS I, 1996–2001). Postupně byla během tří fází rozšiřována randomizovanou stratifikovanou selekcí o data hemodialyzovaných pacientů nejdříve jedenácti (DOPPS II 2002–2004, 322 center), poté dvanácti států (DOPPS III 2005–2008, 198 center).

Do komentované studie bylo zahrnuto 11 555 pacientů fáze I a III. Úvodní analýzou bylo zhodnoceno, že ve studované populaci při užití tří vzorků séra před zahájením dialýzy se průměrná koncentrace natria liší maximálně o 0,1 mmol/l od průměrné natrémie kalkulované ze 4–9 vzorků. Proto byli do studie zařazeni pacienti s dostupnými třemi vzorky předdialyzačního séra. Většina pacientů fáze II toto kritérium nesplňovala, proto byla celá kohorta vyřazena.

Průměrná sérová koncentrace natria byla $138,5 \pm 2,8$ mmol/l. Hodnota natrémie se však významně lišila mezi jednotlivými participujícími zeměmi. Průměrná koncentrace sodíku byla nejvyšší v Japonsku ($139,1 \pm 2,6$ mmol/l) a nejnižší v Austrálii/Novém Zélandu ($137,4 \pm 2,8$ mmol/l). Rovněž procento pacientů s natrémii ≥ 140 mmol/l bylo nejvyšší v Japonsku (40,7 %) a nejnižší v Austrálii/Novém Zélandu (19,1 %). Významnými faktory predikujícími vyšší koncentraci sodíku byly mužské pohlaví, černá rasa, vyšší body mass index, vyšší sérová koncentrace albuminu či kreatininu. Není překvapením, že diabetes mellitus byl asociován s nižší průměrnou natrémii. Tento jev nebyl patrný, pokud byla analýza provedena pro podskupinu pacientů, u nichž glykémie nikdy nedosáhla 7,8 mmol/l. Naopak, faktory významně asociované s nižší koncentrací sodíku byly neurologické a psychiatrické choroby, kožní infekce, vyšší ultrafiltrace během dialýzy a počet bílých krvinek.

Vyšetření vztahu mezi koncentrací sodíku a mortalitou byl jeden z hlavních cílů komentované studie. Střední doba sledování pacienta byla 12 měsíců, celkově bylo posuzováno 12 274 pacientských let. Velmi podrobná Coxova regresní analýza ukázala, že vyšší natrémie je spojena s nižší celkovou mortalitou. Výsledky analýzy pro kardiovaskulární mortalitu se lišily nevýznamně od mortality na jiná než kardiovaskulární onemocnění. Pacienti s koncentrací sodíku ≤ 137 mmol/l měli v porovnání s pacienty s natrémii ≥ 140 mmol/l o 45 % vyšší riziko smrti. Navýšení sérové koncentrace natria o 1 mmol/l snížilo riziko smrti o 0,05 %. Nejnižší riziko smrti bylo ve studii pozorováno u pacientů s na-

trémii ≥ 142 mmol/l. Téměř lineárně se snižovalo k natrémii 145 mmol/l, poté opětovně vykazovalo riziko srovnatelné s natrémii 142 mmol/l (referenční hodnota).

Celkem 55 % pacientů bylo dialyzováno roztokem o koncentraci sodíku 140 mmol/l, 20 % o koncentraci ≥ 140 mmol/l, 25 % o koncentraci ≤ 140 mmol/l. Ve studii nebyl nalezen žádný vztah mezi koncentrací natria v dialyzačním roztoku a předdialyzační sérovou koncentrací sodíku. Co se týče mortality, u pacientů s natrémii ≥ 137 mmol/l neměla koncentrace sodíku v dialyzátu vliv na riziko smrti. Pacienti s natrémii < 137 mmol/l profitovali z dialýzy s koncentrací natria v dialyzátu > 140 mmol/l (HR 0,77). U této skupiny pacientů bylo úmrtí na kardiovaskulární onemocnění významně nižší než u ostatních skupin.

■ KOMENTÁŘ

MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Přestože sérová koncentrace natria a velikost objemu extracelulární tekutiny (ECT) jsou dva nezávisle regulované jevy, obsah sodíku je hlavní determinantou objemu vody v ECT. Koncentrace sodíku v ECT reflektuje tonicitu tělních tekutin. Tak nepřímo, důsledkem malých pohybů osmoticky aktivních látek v buňkách, ovlivňuje natrémie objem intracelulární tekutiny většiny buněk. Hyponatrémie, hypotonicitu séra, vede ke zvětšení objemu buněk (otoku). Naproti tomu při hypernatrémii, hypertonicitě séra, dochází ke zmenšení objemu buněk (dehydrataci). Na základě plazmatické koncentrace natria nelze posuzovat stav hydratace. Nicméně, svraštění buněk a zmenšení objemu ECT jsou stimulujícími faktory pro vznik žízně a uvolnění antidiuretického hormonu (ADH). Na základě dostupných dat se zdá, že každý jedinec si regulačními mechanismy udržuje sérovou koncentraci sodíku na určité předurčené úrovni. Natrémie se pohybuje kolem bodu, který je výslednicí bilance obsahu sodíku v těle při neslané dietě, tzv. natrium set-point (Hollenberg, 1980). Normální sérová koncentrace sodíku se za běžných okolností pohybuje v rozmezí 135–144 mmol/l.

Hyponatrémie (sérová koncentrace natria < 135 mmol/l) je častou elektrolytovou abnormalitou. Výsledky studie DOPPS potvrdily již dříve známý fakt asociace hyponatrémie se zvýšeným rizikem smrti. Již lehká hyponatrémie (130–134 mmol/l Na v séru) je u hospitalizovaných nemocných spojena se 47% nárůstem rizika smrti (Waikar, 2009). Proč tomu tak je, není zatím zcela známo. Většina studií prokazujících tuto skutečnost nebyla totiž schopna oddělit vliv základní choroby vedoucí k hyponatrémii od samotné snížené sérové koncentrace natria. Například při městnavém srdečním selhání nebo jaterní cirhóze je hyponatrémie důsledkem vysokých koncentrací ADH, které však reflektují tíži onemocnění. Následně tedy může být zvýšená mortalita ve studiích odrazem pokročilejšího základního onemocnění. Snad jedinou dosud známou studii, ve které se autoři snažili alespoň částečně vyloučit výše uvedený vliv, je subanalýza studie HEMO publikovaná v loňském roce (Waikar, 2011). Do studie bylo zařazeno 1 549 oligoanurických hemodialyzovaných pacientů. Přestože i u pacientů s chronickým renálním selháním mohou přidružené choroby vést k elevaci ADH či angiotensinu II (potentního dipsigenního hormonu), jejich účinek je limitován afunkcí ledvin. I v této studii byl potvrzen vztah mezi hyponatrémii a zvýšenou mortalitou. Predialyzační hyponatrémie u oligoanurických pacientů může být akcentována nadměrným příjmem volné vody nebo sníženým příjmem soli. I po vyloučení vlivu ultrafiltrace jako markeru mezidialyzačního příjmu tekutin a známých chorob spojených s elevací ADH zůstal vztah mezi mortalitou a hyponatrémii významný.

Sodíková bilance u dialyzovaných pacientů je závislá hlavně na dvou faktorech, příjmu sodíku ve stravě a odstranění sodíku během dialyzační procedury. Zatížení sodíkem je spojeno s pocitem žízně, retencí tekutin, výrazným mezidialyzačním váhovým přírůstkem a hypertenzí. Vyšší mezidialyzační váhový přírůstek je asociován s vyšší mortalitou (Saran, 2006). Jedním z důležitých cílů dialyzační terapie je proto odstranit během dialýzy množství sodíku, které pacient naakumuloval během mezidialyzačního období, aby výsledná bilance zůstala nulová. Během dialýzy je 80 % sodíku odstraněno konvekci a pouze 20 % difuzí. Aby se během dialýzy předešlo difuznímu transportu sodíku přes dialyzační membránu, doporučuje se použití dialyzátu o tzv. eunatremické koncentraci natria, což je o 1,5–5 mmol/l méně než je plazmatická koncentrace sodíku (Flanigan, 2008). Je zajímavé, že v komentované studii byly největší rozdíly mezi jednotlivými zeměmi a středisky v péči o dialyzované zaznamenány v preskripci sodíku v dialyzačním roztoku. V některých zemích, např. Japonsku, Austrálii, Británii, používá až 80 % center jednu určitou koncentraci (nejčastěji 140 mmol/l). Naproti tomu ve Francii a Itálii většina center (70 %) parametry sodíku v dialyzátu individualizuje.

Závěrem lze tedy říci, že plazmatická koncentrace sodíku u hemodialyzovaných pacientů před dialýzou je dlouhodobě stabilní a ukazuje na jakýsi fixní osmolární rovnovážný set-point, bez ohledu na ztrátu renální funkce a zpětnovazebního vasopresinového mechanismu. Konvektivní ztráty sodíku během dialýzy jsou dány velikostí ultrafiltrace. Koncentrace sodíku v dialyzátu během dialýzy by měla být předepisována pacientům individuálně na základě jejich předdialyzační koncentrace natria. Eunatremická dialyzační preskripce může předejít nežádoucí zátěži sodíkem, nadměrnému příjmu tekutin a interdialyzační hypertenzi. Předdialyzační hyponatrémie je asociována s vyšším rizikem smrti. Jestli je však jejím řešením dialýza oproti dialyzačnímu roztoku s vysokou koncentrací sodíku, zůstává však zatím otázkou.

Literatura

- Munoz Mendoza J, Sun S, Chertow GM, et al. Dialysate sodium and sodium gradient in maintenance hemodialysis: a neglected sodium restriction approach? *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1281–287.
- Hecking M, Kainz A, Hörl WH, et al. Sodium setpoint and sodium gradient: influence on plasma sodium change and weight gain. *Am J Nephrol* 2011;33:39–48.
- Holenberg NK. Set point for sodium homeostasis: surfeit, deficit, and their implications. *Kidney Int* 1980;17:423–429.
- Waikar SS, Mount DM, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med* 2009;122:857–865.
- Waikar SS, Curhan GC, Brunelli SM. Mortality associated with low serum sodium concentration in maintenance hemodialysis. *Am J Med* 2011;124:77–84.
- Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int* 2006;69:1222–1228.
- Flanigan MJ. How should dialysis fluid be individualized for the chronic hemodialysis patient? Sodium. *Semin Dial* 2008;21:226–229.