

Ambulantně měřený TK ve spánku je nezávislým prognostickým markerem CKD

Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR.

Sleep-Time Ambulatory BP Is an Independent Prognostic Marker of CKD. J Am Soc Nephrol 2017. pii: ASN.2016111186. doi: 10.1681/ASN.2016111186.

Patologický vzorec denního průběhu tlaku, který postrádá noční pokles („non-dipping“), nebo je dokonce charakterizován nočním vzestupem, je spojen s vyšším rizikem vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Komentovaná práce španělských autorů ukazuje, že je i prediktorem vzniku chronického onemocnění ledvin.

Do studie byli zařazeni pacienti, kteří byli normotenzní, hypertenzní bez terapie nebo hypertenzní nekompenzovaní, kteří užívali léčbu ráno. Vyřazeny byly těhotné pacientky, jedinci zneužívající drogy nebo alkohol, dále jedinci s nočními nebo nepravidelnými směnami, s AIDS, s diabetem 1. typu, nemocní trpící sekundární hypertenzí, závažnými kardiovaskulárními onemocněními, nefropatií, jedinci s neschopností absolvovat ambulantní monitorování tlaku nebo dodržovat protokol studie. Předchozí kardiovaskulární příhody nebyly kontraindikací, pokud nevedly k omezení fyzických nebo pracovních schopností.

Pacienti byli zařazeni do sledování mezi lety 2000–2007 a medián sledování byl 5,9 roku.

Celkem 2 763 účastníků (1 343 mužů, 1 420 žen, průměrný věk $51,5 \pm 14,3$ roku) splnilo kritéria. Základním cílem studie bylo zjistit vliv času podávání medikace na kardiovaskulární příhody, diabetes a renální onemocnění. Hypertenzní pacienti byli randomizováni k podávání veškeré medikace ráno nebo celé denní dávky některých, případně všech léků večer. Každý pacient podstoupil nejméně jednou ročně ambulantní měření tlaku po 48 hodin, před jehož začátkem měl změřen krevní tlak v ordinaci a byly provedeny laboratorní testy. V první den ambulantního monitorování byl proveden sběr moči za 24 hodin. Systém byl pomocí softwaru koordinován s aktografií na zápěstí dominantní ruky, aby bylo možno přesně hodnotit období spánku a bdění. Testy byly prováděny minimálně jednou za rok, případně častěji, pokud byly ordinovány ke kontrole kompenzace tlaku po změně medikace.

Glomerulární filtrace byla hodnocena pomocí rovnice CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collab-

oration). Diabetes byl definován jako koncentrace glukózy nalačno vyšší než 7,0 mmol/l zjištěná alespoň při dvou měřeních provedených s odstupem alespoň tří měsíců. Chronické onemocnění ledvin (CKD) bylo definováno jako albuminurie ≥ 30 mg/24 h nebo ≥ 30 mg/g Cr nebo eGFR ≤ 60 ml/min/1,73 m² nebo obojí při alespoň dvou měřeních s odstupem alespoň tří měsíců.

Studie měla testovat dvě hypotézy: 1) absence nočního poklesu nebo noční vzestup tlaku predikují riziko CKD, 2) terapeutická intervence cílená na tyto charakteristiky modifikuje riziko CKD.

Z výsledků vybírám ty nejdůležitější:

Během sledování se u 404 pacientů rozvinulo CKD. Skupina s CKD se od skupiny bez poškození ledvin lišila na začátku v mnoha charakteristikách, zejména přítomností diabetu, obezity, vyšším věkem ($61,0 \pm 12,6$ roku vs. $49,9 \pm 13,9$ roku), glykemií nalačno a koncentrací kreatininu, vyšší hodnotou kyseliny močové apod. Průměr systolického tlaku za 48 hodin, v době bdění i v době spánku byl vyšší u skupiny pacientů s CKD, diastolický tlak za 48 hodin a při bdění se nelišil, ale v noci byl vyšší. Ve skupině s CKD bylo 68,6 % „non-dipperů“, zatímco ve skupině bez CKD jich bylo jen 42,4 %.

Dále byli pacienti rozděleni do čtyř kategorií:

1. Pacienti, jejichž tlak byl normální při bdění i v době spánku (těm bylo přiřazeno relativní riziko 1,0).
2. Pacienti, jejichž tlak byl vysoký v době bdění, ale normální v době spánku. Tito pacienti měli překvapivě riziko méně než poloviční oproti první skupině.
3. Pacienti, jejichž tlak byl normální při bdění a vysoký v době spánku. Ti měli oproti první skupině riziko prakticky dvojnásobné.
4. Pacienti, jejichž tlak byl vysoký v době bdění i spánku. Tito pacienti se nelišili od třetí skupiny.

Pokud se k tomuto rozdělení přidal ještě normální nebo vysoký tlak měřený v ambulanci, výsledky se už nezměnily,

tlak měřený v ambulanci tedy nebyl spolehlivým prediktorem CKD.

Při přepočítání rizika CKD na jednu směrodatnou odchylku zvýšení tlaku byl systolický tlak ve spánku spojen s nejvyšším rizikem 1,44 (95% interval spolehlivosti 1,31–1,56). Ranní vzestup tlaku byl naopak spojen s nižším rizikem.

Účelem studie bylo dále hodnotit, zda léčba abnormalit denního rozložení tlaku bude mít vliv i na riziko vzniku CKD. Pokles tlaku měřeného v ordinaci neměl vliv na snížení rizika. Pokles průměrného systolického tlaku měl malý vliv, ale pokles nočního tlaku snížil riziko na 0,76

(0,68–0,85) na jednu směrodatnou odchylku snížení tlaku. Podobné účinky mělo i zvýšení relativního nočního poklesu. Tyto dva parametry byly také jedinými, které zůstaly signifikantní po adjustaci na systolický tlak ve spánku.

Při rozdělení pacientů na kvintily dosaženého tlaku bylo sice riziko v nejvyšších kvintilech vyšší pro TK v ordinaci i při bdění, ale rozdíly nebyly výrazné. Systolický tlak ve spánku však vykazoval nejnižší riziko pro tlaky < 100 mm Hg a v posledním kvintilu s tlakem > 121,5 mm Hg bylo riziko téměř pětinasobné. Progresivní zvýšení rizika bylo patrné i pro relativní noční pokles nižší než 12,2 %.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

Noční systolický tlak je nezávislým prediktorem rizika vzniku kardiovaskulárních příhod.¹ Korelace s onemocněním ledvin také není novým nálezem,² studií na podobné téma se v posledních dvou desetiletích objevilo mnohem více. Další citace je možno dohledat v komentovaném článku. Studie však byly většinou buď malé, nebo měly krátkou dobu sledování, nebo byly pouze observační bez pokusu o intervenci. Komentovaná práce v tomto směru vyniká a potvrzuje, že hlavním prediktorem onemocnění ledvin je systolický noční tlak.

Přesto je potřeba být v závěrech opatrný: Noční hypertenze nebo „non-dipping“ a riziko CKD by mohlo být dobrým příkladem takzvané reverzní kauzality. Z článku vyplývá, že „non-dipping“ je rizikem pro vznik CKD. Možná je ovšem i hypotéza, že „non-dipping“ je projevem subklinických změn v ledvinách, které současnými metodami nedokážeme zjistit a které se projeví až později. Noční tlak je u pacientů zvýšený, protože mají onemocnění ledvin, a nikoliv naopak. V čisté observačních studiích nelze toto dilema vyřešit. Komentovaná práce však zahrnuje i intervenci ke snížení nočního tlaku. Vzhledem k tomu, že tato intervence riziko snížila, měla by být kauzalita teoreticky jasná. Zhoršování funkce ledvin a parametrů hypertenze představuje však vždy obousměrný proces. Léčba sekundární renoparenchymatózní hypertenze vede ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace u většiny chronických renálních onemocnění. I když pravděpodobnost je malá, není vyloučeno, že intervence pouze oddálila klinickou manifestaci již preexistujícího poškození ledvin, které se tak nemohlo zjistit během doby sledování ve studii.

Celkem překvapivý je nález sníženého rizika u pacientů, kteří mají vysoký tlak ve dne a normální v noci. V článku bohužel není uvedeno, kolik takových pacientů bylo, takže může jít i o chybu malého čísla. Už z definice skupiny ale vyplývá, že zahrnovala prakticky pouze pacienty, u nichž noční pokles tlaku byl výrazný, a tudíž se v ní nevyskytovali „non-dipperé“. Vezmeme-li jako fakt výsledek studie, že riziko závisí na nočním

tlaku a na míře poklesu oproti dennímu tlaku, nikoliv na jiných parametrech tlakového profilu, je jasné, že tato skupina má nižší riziko a priori, výsledek se tedy dá předpokládat.

Studie byla velmi pečlivě provedená a kvalitně statisticky zpracovaná. Paradoxně kvalita měření je jednou z prvních obtíží, která znesnadňuje přenesení výsledků do reálné praxe. Pokud autoři tvrdí, že 24hodinové měření je nedostatečné a je nutno měřit 48 hodin, pak v ordinaci nemáme možnost takové měření provádět. Běžně používané monitorování počítá noční tlak, a nikoliv tlak v době spánku. Deník pacienta přikládáný k vyšetření v tomto směru často poskytuje omezené informace. Aktigrafie k odlišení spánku a bdění pravděpodobně nebude v nejbližší době zařazena mezi metody hrazené pojišťovnou. Odhad rizika u jednotlivého běžného pacienta může být tedy velmi nepřesný. Dalším nálezem, který nutí k opatrnosti, je fakt, že nejnižší riziko je u pacientů s nočním systolickým tlakem < 100 mm Hg, který bychom intuitivně považovali za příliš nízký, zatímco hodnoty, které jsou v současné normě nebo jen lehce nad její hranici (systolický TK v noci v rozmezí 112,6–121,5 mm Hg, 4. kvintil v komentované studii), jsou již spojeny s téměř trojnásobným rizikem proti nejnižším hodnotám.

Stejně jako studie SPRINT vyvolává tento výsledek otázku, zda bychom neměli přehodnotit dosavadní doporučení. Vzhledem k velkému počtu neznámých to asi není v této chvíli na místě. Studie také vůbec neřeší stav, kdy léčíme tlak u pacienta s již rozvinutým onemocněním ledvin. Spolehlivým závěrem je tedy pouze nutnost znát u našich pacientů jejich 24hodinový tlakový profil a u „non-dipperů“ zaměřit intervenci na snížení nočního systolického tlaku. Přestože není zvykem podávat diuretika na noc, thiazidy by v tomto směru mohly být výjimkou. Předchozí klinické studie i experimentální práce dokazují, že „dipping“ je ovlivňován aktivitou NaCl kotransportéru. Na jeho funkci mají kromě jiného vliv geny regulující cirkadiánní rytmy a také koncentrace kortikosteroidů. Thiazidová diuretika mohou pomoci nastavit správný vzorec s poklesem nočního tlaku.³

LITERATURA

1. ABC-H Investigators, Roush GC, Fagard RH, Salles GF, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens* 2014;32:2332–2340; discussion 2340.
2. Timio M, Venanzi S, Lolli S, et al. “Non-dipper” hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995;43:382–387.
3. Ivy JR, Oosthuyzen W, Peltz TS, et al. Glucocorticoids Induce Non-dipping Blood Pressure by Activating the Thiazide-Sensitive Co-transporter. *Hypertension* 2016;67:1029–1037.