Celková mortalita i mortalita z kardiovaskulárních příčin se u dialyzovaných pacientů se srdečním selháním a/nebo s fibrilací síní zvyšuje s klesajícím systolickým krevním tlakem

Mayer CC, Matschkal J, Sarafidis PA, et al. Association of ambulatory blood pressure with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients: effects of heart failure and atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol 2018;29:2409–2417.*

Dialyzovaní pacienti mají velmi vysokou mortalitu z kardiovaskulárních příčin. Jsou velmi často hypertenzní, kontrola hypertenze je nezřídka obtížná zejména kvůli hypervolemii a retenci sodíku. U nedialyzovaných pacientů je ambulantní monitorace krevního tlaku (AMTK) pokládána za zlatý standard hodnocení hypertenze. AMTK je ale doporučována pro hodnocení kontroly krevního tlaku i u pacientů léčených dialýzou[1] zejména proto, že hodnoty krevního tlaku naměřené při ambulantní monitoraci nebo při domácím měření krevního tlaku mají užší vztah k mortalitě a k výskytu kardiovaskulárních příhod než např. jen měření krevního tlaku před dialýzou.[2] Vztah mezi hodnotami krevního tlaku naměřenými u dialyzovaných pacientů při AMTK a kardiovaskulární prognózou ale není jednoznačný a některé studie nezávislý vztah mezi hodnotami TK při AMTK a kardiovaskulární morbiditou a mortalitou z kardiovaskulárních příčin nepotvrdily.[3] Většina studií publikovaných na toto téma měla řadu nedostatků, zejména nedostatečný počet pacientů a chybějící adjustaci na další kardiovaskulární parametry.

Zásadní vliv na vztah mezi krevním tlakem a kardiovaskulární morbiditou a mortalitou z kardiovaskulárních příčin mohou mít přítomná přidružená onemocnění, zejména srdeční selhání (systolická a diastolická dysfunkce).[4] Je prokázáno, že v běžné populaci je u pacientů se srdečním selháním vztah mezi systolickým (nebo pulsním) tlakem a kardiovaskulární morbiditou a mortalitou z kardiovaskulárních příčin opačný než u osob s normální systolickou funkcí.[5] Zdá se, že podobná U-křivka vztahu mezi hypertenzí a mortalitou existuje i u pacientů s fibrilací síní.

Primárním cílovým ukazatelem komentované studie bylo studovat možný nelineární vztah mezi krevním tlakem a mortalitou v rozsáhlé kohortě dialyzovaných pacientů se současným zohledněním potenciálního významu srdečního selhání a fibrilace síní.

Kohorta pacientů pocházela ze studie ISAR (Risk stratification in end-stage renal disease), což je prospektivní longitudinální, observační studie zaměřená na zlepšení stratifikace kardiovaskulárního rizika u dialyzovaných pacientů.[6] Na rozdíl od některých menších a starších studií nebyly z této studie vyloučeni pacienti se srdečním selháním,[6] populační vzorek byl tedy nejen dostatečně velký, ale reprezentativní pro dialyzovanou populaci.

Pacienti pocházeli ze 17 dialyzačních středisek v Mnichově a okolí a do studie byli zařazeni v období mezi zářím 2010 a lednem 2014. Vstupní kritéria byla následující: věk ≥ 18 let, dialyzační léčba trvající ≥ 90 dní a alespoň jedna 24hodinová ambulantní monitorace krevního tlaku. Do studie nebyli zařazeni pacienti s probíhající infekcí, s těhotenstvím, s malignitou a s odhadovaným dožitím kratším než 24 měsíců.

Kohorta ISAR zahrnovala celkem 519 pacientů, z nichž 414 absolvovalo 24hodinovou monitoraci TK a měření rychlosti pulsové vlny. Do analýzy bylo zahrnuto 344 měření po vyřazení pacientů s příliš malým počtem měření krevního tlaku, s příliš krátkou dobou měření, s absencí laboratorních hodnot nebo s nedostatečnou kvalitou dostupných dat. Ambulantní monitorace krevního tlaku byla provedena pomocí přístroje Mobil-O-Graph 24h PWA Monitor (I.E.M. GmbH, Stolberg, Německo) s validovaným protokolem a algoritmem hodnocení naměřených hodnot krevního tlaku.

Měření bylo prováděno na paži bez AV zkratu, s manžetou přiměřenou obvodu paže před dialýzou v polovině týdne. Měření probíhalo ve dne každých 15 minut a v noci každých 30 minut. Diagnóza paroxysmální nebo trvalé

fibrilace síní byla stanovena na podkladě holterovské monitorace EKG (pokud byla ve studii ISAR dostupná) nebo lékařských záznamů z dialyzačních středisek. Diagnóza srdečního selhání byla stanovena na základě lékařských záznamů z dialyzačních středisek, zejména podle echokardiografie.

Pacienti byli sledováni do úmrtí nebo do transplantace ledvin (poslední hodnocení bylo provedeno v září 2016). Primárním cílovým ukazatelem byla celková mortalita. Mortalita z kardiovaskulárních příčin (náhlá srdeční smrt, úmrtí v důsledku infarktu myokardu, srdečního selhání, cévní mozkové příhody nebo úmrtí po kardiovaskulární intervenci) byla prespecifikovaným sekundárním cílovým ukazatelem.

Hodnocení nakonec zahrnovalo 344 pacientů (234 mužů a 110 žen středního věku 69,3 roku). Celkem 20 % pacientů trpělo fibrilací síní a 28 % pacientů srdečním selháním, celkově mělo alespoň jednu z obou komplikací 30,5 % pacientů; 39 % pacientů mělo diabetes a 95 % pacientů hypertenzi, která byla definována jako hypertenze při ambulantní monitoraci krevního tlaku nebo při užívání antihypertenzní medikace.

Pacienti s fibrilací síní a/nebo se srdečním selháním byli starší (průměrný věk 74,6 roku vs. 65,3 roku, $p < 0{,}001$), měli častěji diabetes, byli méně často kuřáky, byla u nich naměřena nižší hodnota albuminu a častěji užívali antikoagulační léčbu. Pacienti trpící fibrilací síní a/nebo srdečním selháním měli nižší průměrný systolický (120 mm Hg vs. 125 mm Hg, $p = 0{,}003$) i diastolický (69,1 mm Hg vs. 75,6 mm Hg, $p < 0{,}001$) krevní tlak, ale nikoli pulsní tlak. Střední doba sledování byla pro všechny pacienty 37,6 měsíce. Během sledování 115 pacientů zemřelo (59 ve skupině pacientů s fibrilací síní a/nebo se srdečním selháním), 47 úmrtí (20 ve skupině s fibrilací síní a/nebo se srdečním selháním) mělo kardiovaskulární příčinu. Celková mortalita byla významně vyšší u pacientů s fibrilací síní a/nebo se srdečním selháním (56 % vs. 23 %, $p < 0{,}001$), rozdíl v mortalitě z kardiovaskulárních příčin (19 % vs. 11 %, $p = 0{,}16$) nebyl statisticky významný.

Kaplanova–Meierova analýza ukázala pro všechny pacienty nelineární asociaci mezi systolickým a zejména pulsním tlakem a celkovou mortalitou charakteru U-křivky, která byla důsledkem opačných vztahů mezi těmito parametry ve skupině bez srdečního selhání a se srdečním selháním a/nebo s fibrilací síní.

Systolický krevní tlak byl u pacientů s fibrilací síní a/nebo se srdečním selháním (i po adjustaci na věk, pohlaví, sérovou koncentraci albuminu a diabetes) nezávislým prediktorem celkové mortality (nižší hodnoty byly asociovány s vyšší mortalitou, po adjustaci HR = 0,97 na každý mm Hg, $p < 0{,}001$), ale u pacientů bez fibrilace síní a/nebo bez srdečního selhání nebyl prokázán žádný vztah mezi systolickým krevním tlakem a celkovou mortalitou. Diastolický krevní tlak negativně koreloval s celkovou mortalitou jak u celé kohorty dialyzovaných pacientů, tak u obou podskupin (s fibrilací síní a/nebo se srdečním selháním a bez fibrilace síní/srdečního selhání), ale po adjustaci byl prediktorem mortality pouze u pacientů s fibrilací síní a/nebo se srdečním selháním (HR = 0,96 na každý mm Hg, $p = 0{,}004$) a u celé kohorty dialyzovaných pacientů.

Pulsní krevní tlak byl s celkovou mortalitou asociován negativně u pacientů s fibrilací síní a/nebo se srdečním selháním (HR = 0,97 na každý mm Hg, $p = 0{,}02$) a pozitivně u pacientů bez fibrilace síní/srdečního selhání (HR = 1,03 na každý mm Hg, $p = 0{,}01$).

Systolický a pulsní krevní tlak byly u celé kohorty dialyzovaných pacientů nelineárně pozitivně asociovány s mortalitou z kardiovaskulárních příčin, zatímco diastolický krevní tlak byl s mortalitou z kardiovaskulárních příčin asociován negativně a lineárně. Asociaci systolického a pulsního krevního tlaku pro celou kohortu dialyzovaných pacientů ve tvaru písmene U lze vysvětlit negativní asociací obou parametrů s mortalitou z kardiovaskulárních příčin u pacientů s fibrilací síní a/nebo se srdečním selháním a pozitivní asociací obou parametrů s mortalitou z kardiovaskulárních příčin u pacientů bez fibrilace síní a/nebo bez srdečního selhání.

Pomocí lineární Coxovy regresní analýzy bylo podobně prokázáno, že systolický tlak je nezávislým prediktorem asociovaným s celkovou mortalitou negativně u pacientů s fibrilací síní/srdečním selháním (HR = 0,94 na každý mm Hg, $p < 0{,}001$) a pozitivně u pacientů bez fibrilace síní/srdečního selhání (HR = 1,03 na každý mm Hg, $p = 0{,}02$). Podobný výsledek poskytla Coxova regresní analýza pro pulsní krevní tlak (u pacientů s fibrilací síní/srdečním selháním HR = 0,92 na každý mm Hg, $p = 0{,}002$, u pacientů bez srdečního selhání a fibrilace síní HR = 1,06 na každý mm Hg, $p < 0{,}001$). Analýza týkající se celkové mortality a mortality z kardiovaskulárních příčin tedy byla podobná.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Nejvýznamnějším nálezem zjištěným v této studii u dialyzovaných pacientů je dvojfázový (U-shaped, charakteru U-křivky) vztah mezi systolickým a pulsním krevním tlakem naměřeným při ambulantní monitoraci a celkovou mortalitou a mortalitou z kardiovaskulárních příčin v celé kohortě pacientů, který lze vysvětlit opačnou asociací, lineární negativní u pacientů se srdečním selháním a/nebo s fibrilací síní a lineární pozitivní u pacientů bez srdečního selhání a/nebo bez fibrilace síní.

Výsledky komentované studie se sice od některých předchozích studií liší, ale nejsou s nimi v rozporu. V malé studii

zahrnující 57 pacientů (ze studie byli vyloučeni pacienti s významnou chlopenní vadou a s ejekční frakcí nižší než 40 %) byla prokázána pozitivní asociace zvýšeného 24hodinového ambulantního pulsního tlaku se zvýšenou mortalitou z kardiovaskulárních příčin.[7] V jiné studii[8] byl u 150 dialyzovaných pacientů (vyloučeni byli pacienti s fibrilací síní) prokázán (bez adjustování na možné další faktory) slabý dvojfázový (U-shaped) vztah mezi ambulantním nebo domácím krevním tlakem v mezidialyzačním období a mortalitou. Systolický krevní tlak 115–125 mm Hg při ambulantní monitoraci byl spojen s nejlepší prognózou. Nelineární vztah mezi ambulantním a domácím systolickým krevním tlakem a celkovou mortalitou byl také prokázán u dialyzovaných pacientů převážně černošského původu, s nejlepší prognózou u pacientů se systolickým ambulantním tlakem 110–120 mm Hg.[2] V kohortě 170 dialyzovaných pacientů byla rychlost pulsové vlny silnějším prediktorem kardiovaskulární morbidity a mortality z kardiovaskulárních příčin než systolický krevní tlak.[3] Z této studie byli ale také vyloučeni pacienti s fibrilací síní a srdečním selháním (NYHA III–IV).

Výsledky komentované studie jasně ukazují, že u dialyzovaných pacientů neplatí pro všechny pacienty: čím nižší krevní tlak, tím lepší. Pozitivní korelace mezi systolickým a pulsním krevním tlakem a mortalitou u celé kohorty dialyzovaných pacientů odpovídá nálezům v běžné populaci bez srdečního selhání a fibrilace síní.[9] Negativní korelace mezi systolickým a pulsním krevním tlakem a mortalitou u dialyzovaných pacientů se srdečním selháním také odpovídá podobným nálezům pro pacienty se srdečním selháním v běžné populaci s normální nebo jen lehce sníženou renální funkcí.[5] Ve studii Badheky a spol.[10] byl v běžné populaci popsán dvojfázový (U-shaped) vztah mezi systolickým krevním tlakem a mortalitou u pacientů s fibrilací síní se vzestupem mortality u pacientů se systolickým tlakem vyšším než 160 mm Hg. V komentované studii měl ale systolický krevní tlak vyšší než 160 mm Hg pouze jeden pacient s fibrilací síní (průměrný systolický krevní tlak u pacientů s fibrilací síní byl 117 mm Hg). Zdá se tedy, že vysoký systolický krevní tlak je u dialyzovaných pacientů s fibrilací síní spíše výjimečný.

Přítomnost srdečního selhání a fibrilace síní přináší možné vysvětlení pro dvojfázovou (U-shaped) závislost mezi krevním tlakem u dialyzovaných pacientů před dialýzou a po dialýze a celkovou mortalitou a/nebo mortalitou z kardiovaskulárních příčin.[1] Peridialyzační měření jsou ale zatížena špatnou reprodukovatelností. Komentovaná studie ukazuje, že problémy s měřením krevního tlaku v peridialyzačním období mohou být překonány pomocí ambulantní monitorace TK v mezidialyzačním období.

Silnou stránkou komentované studie je velikost studované kohorty pacientů, doba sledování a zahrnutí pacientů s fibrilací síní a srdečním selháním, které umožnilo přídatné analýzy. Limitací studie je monitorace krevního tlaku pouze po 24 hodin, a nikoli po 48 hodin a klinická definice srdečního selhání, ačkoli echokardiografie byla provedena u téměř všech pacientů.

Negativní korelace mezi krevním tlakem a prognózou bývá diskutována jako součást tzv. reverzní epidemiologie a zčásti je přičítána např. nutričnímu stavu nebo absenci normální cévní reaktivity u dialyzovaných pacientů se špatnou prognózou,[11] ev. může souviset se změnami cílové suché hmotnosti a s antihypertenzní léčbou u pacientů se špatnou prognózou.[2] Komentovaná studie ukazuje, že rozhodující vliv na pozorovaný dvojfázový vztah má přítomnost přidružených onemocnění, zejména srdečního selhání a fibrilace síní. Přítomnost srdečního onemocnění by tak měla být zohledněna i při stanovování cílových hodnot krevního tlaku.

LITERATURA

1. Sarafidis PA, Loutradis C, Karpetas A, et al. Ambulatory pulse wave velocity is a stronger predictor of cardiovascular events and all-cause mortality than office and ambulatory blood pressure in hemodialysis patients. Hypertension 2017;70:148–157.
2. Agarwal R. Blood pressure and mortality among hemodialysis patients. Hypertension 2010;55:762–768.
3. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, et al. Hypertension in dialysis patients: A consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the ERA-EDTA and the Hypertension and the Kidney working group of the ESH. Nephrol Dial Transplant 2017;32:620–640.
4. McIntyre CW. Effects of hemodialysis on cardiac function. Kidney Int 2009;76:371–375.
5. Lee TT, Chen J, Cohen DJ, et al. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. Am Heart J 2006;151:76–83.
6. Schmaderer C, Tholen S, Hasenau AL, et al. Rationale and study design of the prospective, longitudinal, observational cohort study "rISk strAtification in end-stage renal disease" (ISAR) study. BMC Nephrol 2016;17:161.
7. Amar J, Vernier I, Rossignol E, et al. Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. Kidney Int 2000;57:2385–2491.
8. Alborzi P, Patel N, Agarwal R. Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:1228–1234.
9. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, et al. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. Hypertension 1998;32:560–564.
10. Badheka AO, Patel NJ, Grover PM, et al. Optimal blood pressure in patients with atrial fibrillation (from the AFFIRM Trial). Am J Cardiol 2014;114:727–736.
11. Bansal N, McCulloch CE, Rahman M, et al. Blood pressure and risk of all-cause mortality in advanced chronic kidney disease and hemodialysis: The chronic renal insufficience cohort study. Hypertension 2015;65:93–100.