

Srdeční arytmie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Kim ED, Soliman EZ, Coresh J, et al. Two-week burden of arrhythmias across CKD severity in a large community-based cohort: The ARIC study.

J Am Soc Nephrol 2021;32:629–638.

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je spojeno se zvýšeným rizikem náhlé smrti,¹ pravděpodobně zejména u pacientů s výskytem závažných bradyarytmií.^{2,3} Dosavadní studie se však věnovaly převážně výskytu fibrilace síní a arytmii u pacientů léčených dialýzou.^{4–6} O prediktoch výskytu srdečních arytmii u pacientů s CKD mnoho známo není.

U 2 257 dospělých osob ve věku 71–94 let sledovaných ve studii ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) byl sledován vztah mezi odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) a albuminurií a výskytem srdečních arytmii.

Do prospektivní observační studie ARIC bylo již v letech 1987–1989 zařazeno 15 792 účastníků ze čtyř různých komunit v USA (Severní Karolína, Mississippi, Minnesota a Maryland). Původním cílem studie ARIC bylo sledování vývoje aterosklerotického onemocnění u dospělých osob od středního do vyššího věku. Zařazení účastníci byli pak pravidelně kontrolováni celkem sedmkrát v nepravidelných intervalech, naposledy v letech 2018–2019. Navíc byli sledováni pacienti pravidelně kontaktováni zprvu v ročních a poté v půlročních intervalech a byla hodnocena jejich medikace a životní styl.

Hodnoceno bylo 2 257 pacientů, u kterých bylo k dispozici jak dvoutýdenní kontinuální sledování EKG, tak parametry renální funkce a albuminurie. Glomerulární filtrace byla odhadována na základě rovnice ze studie Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), ale na základě měření hodnoty cystatinu C v séru, albuminurie byla hodnocena jako poměr albumin/kreatinin v moči. Arytmie byly hodnoceny pomocí jednosvodového EKG (Zio[®] XT Patch). Všichni pacienti absolvovali dvoutýdenní neinvazivní sledování EKG a hodnocen byl typ arytmii, jejich frekvence a rozsah časové periody, po kterou daná arytmie trvala.

Z dalších parametrů bylo hodnoceno vzdělání, index tělesné hmotnosti (BMI), kouření, příjem alkoholu, diabetes, léky na diabetes, cholesterol a cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě (HDL cholesterol), přítomnost kardiovaskulárního onemocnění, systolický a diastolický

krvní tlak, užívání antiarytmických léků i s vědomím, že některé z nich (např. betablokátory) mohou být užívány např. jako antihypertenziva. Sledováno bylo také užívání léků, které prodlužují interval QT.

Průměrný věk sledovaných osob byl 79 let a 58 % z nich mělo CKD definované jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m² nebo albuminurii > 30 mg/g kreatininu. Ženy představovaly 57 % účastníků, 76 % populace tvořili běloši, pravidelný příjem alkoholu přiznalo 52 % pacientů, 76 % pacientů užívalo léky na hypertenzi, 33 % mělo diabetes a 24 % mělo kardiovaskulární onemocnění.

Ze závažných arytmii se nesetřvalá komorová tachykardie (epizody komorové tachykardie) vyskytla u 30,2 % pacientů, 7,4 % pacientů mělo epizody fibrilace síní, 2,7 % dlouhé pauzy mezi komplexy a 1,8 % atrioventrikulární (AV) blokádu. Z méně závažných poruch rytmu byly supra-ventrikulární extrasystoly přítomny u 99,9 % a komorové extrasystoly u 98,8 % pacientů a epizoda supra-ventrikulární tachykardie byla zachycena u 89,8 % pacientů.

Odhadovaná glomerulární filtrace byla významně asociována s fibrilací síní (prevalenční poměr [prevalence ratio, PR] = 1,32), s epizodami komorové tachykardie (PR 1,14) a s dlouhými pauzami mezi stahy (PR = 1,38). Po korekci na další sledované klinické a laboratorní parametry včetně albuminurie však vztah mezi eGFR a výše zmíněnými závažnými arytmii již nebyl statisticky významný.

Naopak albuminurie byla asociována s fibrilací síní (PR = 1,27) i s epizodami komorové tachykardie (PR = 1,07) i po korekci na tyto parametry. Ani eGFR, ani albuminurie nebyly po korekci asociovány s AV blokádou. Albuminurie byla také asociována s častějším výskytem komorových extrasystol.

Podobně byly jak eGFR, tak albuminurie asociovány s delší periodou fibrilace síní během doby sledování, ale vztah zůstal po korekci významným jen pro albuminurii.

Po korekci na další parametry nebyl statisticky významný vztah ani mezi eGFR a albuminurií na jedné straně a délkou period komorové tachykardie a častostí výskytu dlouhých pauz mezi komplexy.

Naproti tomu byla eGFR, ale nikoli albuminurie asociována s délkou epizod AV blokády.

Paralelně bylo u 26 dalších pacientů s fibrilací síní, komorovou tachykardií a s několika málo s dalšími arytmiemi provedeno hodnocení, které bylo založeno na klinických záznamech a vykazovalo podobné závislosti mezi albuminurií a prevalencí fibrilace síní a komorovou tachykardií jako dlouhodobá EKG monitorace. Výsledky byly stejné i po vyřazení pacientů léčených antiarytmiky a po korekci na užívání betablokátorů a blokátorů kalciociových kanálů.

KOMENTÁŘ

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

Komentovaná studie tedy potvrdila vyšší výskyt klinicky významných arytmií, jako je fibrilace síní a nesetrválá komorová tachykardie u pacientů se závažnějším stupněm CKD. Albuminurie byla silněji asociována s arytmiemi než eGFR. Nejvyšší asociaci s eGFR a albuminurií vykazovala fibrilace síní. Poněkud překvapivě byl u pacientů s nižší eGFR zaznamenán nižší výskyt AV blokády a málo závažné arytmie (supraventrikulární a komorová extrasystolie) nebyly s eGFR a albuminurií asociovány vůbec.

Přes řadu existujících prací o koincidenci fibrilace síní a CKD panuje ohledně prevalence fibrilace síní u pacientů s CKD značná nejistota a prevalence fibrilace síní u CKD byla zjištěna v rozmezí < 1 až > 49 %⁷⁻¹⁰ pravděpodobně částečně v důsledku rozdílů mezi studovanými populacemi pacientů (komunitní populace, hospitalizovaní pacienti s CKD, dialyzovaní pacienti), různých definic CKD a proteinurie a různých způsobů záznamu arytmií.

V komentované studii komunitní populace starších dospělých byla pomocí dvoutýdenní monitorace jednosvodovým EKG zjištěna prevalence fibrilace síní 7 % (vyšší u pokročilejší CKD) s výskytem 1,9 epizody na jeden paciento-měsíc, což je podobné jako v jiné studii u diabetiků 2. typu se středně těžkým až těžkým CKD sledovaných podobným způsobem monitorace v průměru více než 11 dní.¹¹ Rovněž asociace fibrilace síní s eGFR i albuminurií i po korekci na další parametry byla již popsána v jiných studiích.⁷⁻⁹ Unikátním pozorováním v této studii je vztah mezi závažností CKD a dobou strávenou s fibrilací síní, který dále podporuje příčinnou souvislost mezi CKD a fibrilací síní.

Nově vzniklá fibrilace síní výrazně zhoršuje prognózu nemocných s CKD. Pacienti s CKD a nově vzniklou fibrilací síní mají ve srovnání s pacienty s CKD bez fibrilace síní 3,2krát vyšší riziko vývoje terminálního selhání ledvin s nutností náhrady funkce ledvin,¹² 5,17krát vyšší riziko srdečního selhání, 3,64krát vyšší riziko cévní mozkové příhody,¹³ o 23 % vyšší celkovou mortalitu a o 45 % vyšší mortalitu z kardiovaskulárních příčin.¹⁴

Riziko vzniku fibrilace síní je u pacientů s CKD asociováno se vzestupem hodnoty fibroblastového růstového faktoru 23

Albuminurie byla asociována s vyšší prevalencí fibrilace síní a délkou trvání epizody fibrilace síní a vyšší prevalencí nesetrválé komorové tachykardie. Nižší eGFR byla asociována s nižším výskytem AV blokády. Vyšší stupeň albuminurie byl také asociován s častějším výskytem komorové extrasystolie.

U pacientů s pokročilejším CKD byla nejčastěji zachycena fibrilace síní a epizody spontánně se upravující (nesetrválé) komorové tachykardie (s frekvencí 4,2 epizody na paciento-měsíc) s následnou více než 30teřinovou pauzou AV blokádou. Časté byly také komorové a supraventrikulární extrasystoly a supraventrikulární tachykardie.

(FGF-23),¹⁵ s vyšší sérovou koncentrací N-terminálního fragmentu natriuretického propetidu typu B (NT-proBNP) a troponinu T¹⁶ a s růstem hodnoty NT-proBNP během sledování.¹⁷

Albuminurie byla také asociována s vyšším výskytem epizod komorové tachykardie, což alespoň částečně vysvětluje vztah mezi CKD a rizikem náhlé smrti a možností výskyt náhlé smrti snížit pomocí implantovaných kardioverterů-defibrilátorů.^{1,18} Nesetrválá komorová tachykardie je asociována s mortalitou z kardiovaskulárních příčin.¹⁹ Pacienti s chronickým onemocněním ledvin a pacienti s terminálním selháním ledvin léčení dialýzou jsou mezi pacienty s komorovými tachyarytmiemi a náhlou srdeční zástavou zastoupeni 2,12krát, resp. 3,04krát častěji než pacienti s normální renální funkcí.²⁰

CKD je tedy asociováno s vyšším výskytem komorových arytmií různé závažnosti od komorových extrasystol až po epizody komorové tachykardie.^{1,21} Vzhledem ke vztahu mezi bradyarytmiemi a rizikem náhlé smrti je i u pacientů s CKD nutno věnovat bradyarytmiím náležitou pozornost.²³ V komentované studii byl nalezen pouze trend k vyššímu výskytu dlouhých pauz mezi komplexy u pacientů s CKD. Překvapivým a zřejmě unikátním nálezem byl naopak nižší výskyt AV blokády u pacientů s nízkou eGFR. Vysvětlení tohoto vztahu je ovšem na základě pozorovaných dat obtížné.

Albuminurie byla významnějším prediktorem vzniku závažných arytmií – jak fibrilace síní, tak komorové tachykardie – než nízká eGFR. Příčina souvislosti mezi albuminurií a srdečními arytmiemi je nejistá, může však souviset s mikrovaskulárním poškozením, které s albuminurií koreluje. Pacienti s mikroalbuminurií mají také častěji nově vzniklé srdeční selhání.²²

Nedostatkem komentované průřezové analýzy je, že nemožňuje posoudit prognostický význam jednotlivých poruch srdečního rytmu u pacientů s CKD, do budoucna to ale bude možné, protože účastníci kohorty ARIC jsou i dále pravidelně sledováni. Další limitací je, že přestože byl u pacientů sledován srdeční rytmus 14 dní, není vyloučeno, že některé méně časté, avšak potenciálně závažné arytmie nebyly zachyceny.

Nejvýznamnějším nálezem komentované studie je nejen potvrzení vztahu mezi CKD a fibrilací síní, ale i nově zjištěný vztah mezi CKD a epizodami komorové tachykardie, které

mohou mít vztah k vyššímu riziku náhlé smrti, jež bylo u pacientů s CKD popsáno.

Screeningu srdečních arytmií je tedy zřejmě u pacientů s CKD nutno věnovat větší pozornost.

LITERATURA

1. Suzuki T, Agarwal SK, Deo R, et al. Kidney function and sudden cardiac death in the community: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2016;180:46–53.
2. Wong MCG, Kalman JM, Pedagogos E, et al. Bradycardia and asystole is the predominant mechanism of sudden cardiac death in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1263–1265.
3. Roy-Chaudhury P, Tumlin JA, Koplan BA, et al. Primary outcomes of the Monitoring in Dialysis Study indicate that clinically significant arrhythmias are common in hemodialysis patients and related to dialytic cycle. *Kidney Int* 2018;93:941–951.
4. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123:2946–2953.
5. Marcos EG, Geelhoed B, Van Der Harst P, et al. Relation of renal dysfunction with incident atrial fibrillation and cardiovascular morbidity and mortality: The PREVEND study. *Europace* 2017;19:1930–1936.
6. Molnar AO, Eddeen AB, Duchame R, et al. Association of proteinuria and incident atrial fibrillation in patients with intact and reduced kidney function. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005685.
7. Deo R, Katz R, Kestenbaum B, et al. Impaired kidney function and atrial fibrillation in elderly subjects. *J Card Fail* 2010;16:55–60.
8. Baber U, Howard VJ, Halperin JL, et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:26–32.
9. McManus DD, Corteville DC, Shlipak MG, et al. Relation of kidney function and albuminuria with atrial fibrillation (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol* 2009;104:1551–1555.
10. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010;159:1102–1107.
11. Akoum N, Zelnick LR, de Boer IH, et al. Rates of cardiac rhythm abnormalities in patients with CKD and diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:549–556.
12. Bansal N, Xie D, Tao K, et al. Atrial fibrillation and risk of ESRD in adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1189–1196.
13. Bansal N, Xie D, Sha D, et al. Cardiovascular Events after New-onset atrial fibrillation in adults with CKD: Results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:2859–2869.
14. Airy M, Schold JD, Jolly SE, et al. Cause-specific mortality in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Am J Nephrol* 2018;48:36–45.
15. Mehta R, Cai X, Lee J, et al. Association of Fibroblast Growth Factor 23 With Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease, From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *JAMA Cardiol* 2016;1:548–556.
16. Lamprea-Montealegre JA, Zelnick LR, Shlipak MG, et al. Cardiac Biomarkers and Risk of Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: The CRIC Study. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012200.
17. Bansal N, Zelnick LR, Soliman EZ, et al. Change in cardiac biomarkers and risk of incident heart failure and atrial fibrillation in CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2020;S0272-6386(20)31137-9.
18. Dalal D, de Jong JS, Tjong FV, et al. Mild-to-moderate kidney dysfunction and the risk of sudden cardiac death in the setting of acute myocardial infarction. *Heart Rhythm* 2012;9:540–545.
19. Poli S, Facchin D, Rizzetto F, et al. Prognostic role of non-sustained ventricular tachycardia detected with remote interrogation in a pacemaker population. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019;22:92–95.
20. Weidner K, Behnes M, Shupp T, et al. Prognostic impact of chronic kidney disease and renal replacement therapy in ventricular tachyarrhythmias and aborted cardiac arrest. *Clin Res Cardiol* 2019;108:669–682.
21. Deo R, Khodneva YA, Shlipak MG, et al. Albuminuria, kidney function, and sudden cardiac death. Findings from the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Heart Rhythm* 2017;14:65–71.
22. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: A collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:514–525.