

Od diagnostiky k terapii ischemické choroby srdeční u pacientů v chronickém dialyzačním léčení: existuje optimální metoda revaskularizace?

MUDr. Richard Fojt, Kardiochirurgická klinika, Kardiocentrum 3. LF UK a FNKV, Praha

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., II. interní klinika 3. LF UK a FNKV a Dialyzační středisko FMC, Praha

Prevalence pacientů s terminálním poškozením ledvin vyžadujících chronickou dialyzační léčbu celosvětově stoupá. Je známou skutečností, že prognóza této skupiny nemocných je závažná jak z hlediska mortality, tak z hlediska polymorbidity. Mortalita se v prvním roce dialyzačního programu pohybuje do 20 %, přičemž více než 60 % pacientů zemře před dovršením desátého roku dialyzační léčby (De Lima et al., 2006). Hlavní příčinou mortality jsou onemocnění srdce, která se na celkové úmrtnosti podílejí zhruba 45 % (USRDS, 2006 Annual Data report). Ze srdečních onemocnění je v popředí akutní infarkt myokardu (AIM), který se na všech kardiálních úmrtích podílí asi 20 %. Navíc výskyt AIM je v populaci pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) třikrát vyšší než v populaci obecné a v průběhu prvních dvou let od zahájení náhrady funkce ledvin jím onemocní cca 12 % pacientů. (Herzog et al., 2003). Nejčastějším mechanismem úmrtí z kardiálních příčin je však náhlá srdeční smrt arytmogenního původu, což je podobné jako v populaci bez selhání ledvin. Riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin se netýká pouze osob dialyzovaných, ale i pacientů s lehčími formami CKD – v této skupině pacientů je dokonce vyšší než riziko rozvoje terminálního selhání ledvin (Ashrith et al., 2010).

Vysoké zastoupení kardiovaskulárních onemocnění ve skupině pacientů s CKD lze vysvětlit jednak stárnutím této specifické populace, jednak vysokým zastoupením tradičních rizikových faktorů, které konečně vedly k poškození ledvin (arteriální hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidémie), a konečně přítomností dalších rizikových faktorů, které buď přímo, nebo nepřímo souvisejí s porušenou funkcí ledvin (anémie, poruchy kalcium-fosfátového metabolismu, malnutrice, hemodialýza apod.). Jelikož pravděpodobnost srdečních příhod u pacientů s CKD převyšuje 20 % v následujících 10 letech, můžeme tak selhání ledvin považovat za ekvivalent ischemické choroby srdeční (ICHS). Vzhledem k tomu, že máme v rukou nástroje, jak nepříznivou situaci zvrátit (léky s prokázaným pozitivním vlivem na prognózu, chirurgické a katetrizační metody revaskularizace), je zcela zásadním krokem včasná identifikace vysoce rizikových pacientů a jejich záchyt ještě před vstupem do pravidelného dialyzačního léčení.

Diagnostika ICHS u dialyzovaných

Nejvíce využívanými metodami k odhalení ICHS jsou zátěžové testy, především zátěžová perfuzní scintigrafie myokardu a dobutaminová echokardiografie. Klasická ergometrie či 24hodinové monitorování EKG (holterovské vyšetření) jsou zatíženy rizikem chybného a obtížného hodnocení vzhledem k časté přítomnosti známek hypertrofie levé srdeční komory u pacientů s CKD (Rostand et al., 2000). Naprosto zásadní je validní interpretace výsledků zátěžových testů. Schopnost neinvazivního zátěžového testu odhalit významnou koronární stenózu se neshoduje se schopností předpovědět závažné koronární příhody. Senzitivita zátěžové perfuzní scintigrafie v odhalení hemodynamicky vý-

znamné stenózy se v různých studiích pohybuje v rozmezí 37–92 % a specifická v rozmezí 72–89 % (Herzog et al., 2003). O něco vyšší senzitivitu lze pak očekávat od dobutaminové echokardiografie. Rozhodně platí, že negativní výsledek některého z výše zmíněných zátěžových vyšetření je spojen s nižším rizikem budoucího AIM a srdeční smrti. Průkaz reverzibilní ischemie implikuje provedení koronarografie, a to (vzhledem k horší senzitivě zátěžových metod u dialyzovaných pacientů) i u reverzibilních defektů malého rozsahu. Ke stejnému vyšetření bychom se měli uchýlit i v případě významného poklesu ejekční frakce levé srdeční komory (< 40 %). Někteří autoři doporučují provedení koronarografie i v případě nálezu ireverzibilních defektů při zátěžovém vyšetření svědčícím pro poinfarktovou jizvu. V souladu s výše zmíněným platí, že nejspolehlivějším vyšetřením k odhalení přítomnosti významné koronární nemoci u dialyzovaných pacientů je koronarografie. Korelace výsledku zátěžového vyšetření s přítomností významné koronární stenózy je totiž mnohdy špatná a některé studie navíc prokázaly, že přítomnost stenózy koronární tepny nad 70 % je lepším prediktorem budoucích kardiovaskulárních příhod než klinická prezentace a výsledek zátěžového testování (De Lima et al., 2006). Mnohá centra například u diabetiků s terminálním poškozením ledvin vždy provádějí koronarografii před jejich zařazením na čekací listinu pro transplantaci ledviny.

V souvislosti s koronarografií prováděnou u pacientů s CKD je třeba zmínit problematiku kontrastem indukované nefropatie (CIN), která je potenciálně závažnou komplikací. Rizikovými faktory CIN jsou snížená vstupní úroveň renální funkce, aterosklerotické postižení periferních cév, diabetes mellitus, přítomnost srdečního selhání, volumová deplece, chronické onemocnění jater a množství podané kontrastní látky. CIN může být závažným problémem i u dialyzovaných pacientů ve smyslu zániku reziduální renální funkce, resp. vzniklých problémů s udržením eurolémie, která koreluje s horším přežíváním pacientů. Prevencí CIN je použití izosmolárních, méně nefrotoxických kontrastních látek, dostatečná hydratace pacienta před vyšetřením i po něm a snad i aplikace acetylcysteinu perikatetrizačně.

V neposlední řadě je potřeba zmínit skutečnost, že během katetrizace je u dialyzovaných pacientů vyšší riziko krvácení. K výkonu je proto třeba přistupovat s adekvátní hodnotou hemoglobinu.

Revaskularizační terapie ICHS u dialyzovaných

Terapii ICHS můžeme rozdělit na léčbu akutního koronárního syndromu a chronických forem ICHS. Léčba je vždy komplexní a má řadu součástí, nicméně v obou případech je její nedílnou a často nejvýznamnější částí revaskularizační léčba, na niž se soustředíme v dalším textu.

Akutní koronární syndrom (AKS), a zejména AIM, je u dialyzovaných pacientů katastrofickou příhodou se špatnou prognózou. V Herzogově studii probíhající v letech 1990–1995 byla uváděna roční mortalita 62 % a dvouletá mortalita 74 %. Souvisí to s již

výše zmiňovanou relativně nízkou účinností diagnostiky a obvykle s nedostupností okamžité dostatečně intenzivní terapie. V léčbě AKS se takřka výlučně jako revaskularizační metoda používá perkutánní koronární intervence (PCI), jejíž zavedení do rutinní léčby významně snížilo mortalitu a obecně zlepšilo prognózu nemocných s CKD při jakémkoli stupni renálního postižení (Bassand et al., 2007). Nedávno publikovaná studie (Inrig et al., 2008) ukázala, že koronarografie (s ev. PCI) u nemocných s CKD oproti medikamentózní léčbě nijak nezhoršuje dlouhodobý vývoj glomerulární filtrace. Rozhodnutí o provedení koronarografie/PCI však musí být vždy individuálně zváženo podle poměru kardiovaskulárního rizika úmrtí a renálního rizika rozvoje CIN. V urgentních případech (STEMI, klidové stenokardie s depresiemi ST, akutní srdeční selhání či šok) se koronarografie provádí okamžitě, bez ohledu na renální funkce. U stabilizovaného nemocného (bez stenokardií, známek srdečního selhání, elevací či depresí úseků ST) lze naopak výkon provést elektivně, až je renální funkce stabilní. Takový elektivní výkon by se měl provádět jako „staged procedure“ (koronarografie následovaná až za několik dnů PCI nebo koronarografie + PCI jedné tepny následovaná za týden PCI dalších tepen).

Používání intervenčních výkonů při AKS však současně otevřelo některé nové problémy. Například antitrombotická terapie u dialyzovaných pacientů s AKS je limitována farmakokinetikou léčiv a možností monitorace léčby. Aplikace nefrakcionovaného heparinu je upravována dle ACT či APTT, zatímco nízkomolekulární heparin by se u pacientů se selháním ledvin neměl používat z důvodu bezpečnosti (dlouhý poločas) i nemožnosti okamžité monitorace terapeutického účinku. Dalším možným antikoagulantem během PCI je bivalirudin – přímý inhibitor trombinu. Použití duální antiagregační terapie v situaci PCI je standardem i u pacientů s terminálním poškozením ledvin. Jiný problém představuje načasování hemodialýzy po AIM u pacientů v pravidelném dialyzačním léčení. Názory jsou stále kontroverzní. Herzog (2003) doporučuje v prvních 24 hodinách po AIM nedialyzovat (pokud si to nevyžádá metabolická situace pacienta) pro vysoké riziko závažných arytmií v tomto období, jak to ukázala práce Konga (2005).

Optimální metoda revaskularizace v případě chronické ICHS u dialyzovaných pacientů je kontroverzní. Na straně jedné stojí PCI, která s sebou nese nižší hospitalizační a krátkodobou mortalitu, avšak vyšší potřebu opakované revaskularizace a vyšší dlouhodobou mortalitu. Na straně druhé je provedení chirurgické revaskularizace (coronary artery bypass grafting, CABG). CABG je zatížen vyšší perioperační mortalitou, která v různých studiích dosahuje 5–20 % a je přibližně třikrát vyšší než u pacientů bez selhání ledvin. Častou příčinou úmrtí bývá např. sepse či intraabdominální komplikace (Ariyoshi et al., 2006). Zvýšeno je rovněž riziko perioperačních komplikací zahrnujících mediastinitidu, cévní mozkovou příhodu i nutnost prodloužené umělé plicní ventilace. Tyto skutečnosti ve svém důsledku vedou k delšímu pobytu pacientů na jednotce intenzivní pooperační péče a v nemocničním zařízení. CABG však ve srovnání s PCI přináší lepší dlouhodobé výsledky a tento pozitivní vliv se manifestuje již zhruba po roce od provedení výkonu. Přežívání dialyzovaných pacientů po CABG se v různých studiích pohybovalo v rozmezí 71–95 % v prvním roce, 44–84 % ve třech letech a 32–82 % za pět let (Ashrith et al., 2010). Herzog (2002) pozoroval dvouleté přežívání po CABG provedené v letech 1995–1998 v 56 %, zatímco po PCI jen ve 48 %.

Negativní prognostické faktory dlouhodobého přežívání po CABG jsou shodné s těmi, jež se týkají pacientů bez nutnosti dialyzační léčby, a zahrnují sníženou ejekční frakci levé komory, pokročilý věk, předchozí AIM, chronickou obstrukční plicní

nemoc a emergentní výkon. Rovněž kombinace chronického selhání ledvin a diabetu je velmi závažná a dlouhodobé přežívání dialyzovaných diabetiků po revaskularizaci je ve srovnání s dialyzovanými bez diabetu výrazně horší. Použití vnitřní mamární tepny (IMA) jako štěpu na ramus interventricularis anterior (RIA) má ve srovnání s venózními štěpy naopak protektivní charakter. Je však nutno zdůraznit, že použití IMA na stejné straně, na které je založena arteriovenózní fistula, vede k riziku koronárního steal fenoménu v průběhu dialýzy a může způsobit anginózní obtíže během dialýzy.

CABG bez mimotělního oběhu (operace na bijícím srdci) teoreticky skýtá určité výhody vyplývající z méně dramatických přesunů tekutin během operace a menšího výskytu krvácivých komplikací oproti operacím s mimotělním oběhem. V patogenezi negativního vlivu mimotělního oběhu se uplatňuje nízký perfuzní tlak, nepulsatilní průtok a uvolnění zánětlivých mediátorů. Ne všechny studie však výhodu operací na bijícím srdci potvrdily (Ariyoshi et al., 2006).

Na našem pracovišti bylo v letech 2000–2010 operováno celkem 34 pacientů v chronickém dialyzačním léčení. Ve většině případů šlo o CABG, menší část pacientů podstoupila kombinovaný výkon (CABG + operace chlopně) či izolovaný výkon na chlopni. Ve skupině pacientů po prostém CABG jsme zaznamenali 30denní mortalitu 8,3 % a roční, resp. dvouleté přežívání 84 %, resp. 72 %. Výhodu operace bez použití mimotělního oběhu jsme i vzhledem k omezenému počtu pacientů neprokázali (Fojt et al., 2011).

Další již výše zmíněnou možností revaskularizace je PCI. Pacienti s terminálním poškozením ledvin vykazují častěji difuzní poškození koronárních tepen, léze jsou častěji kalcifikované, a proto je zde patrně vyšší riziko selhání PCI. Výskyt restenózy po PCI u dialyzovaných pacientů v observačních studiích značně kolísá (20–60 %). Také roční mortalita u dialyzovaných pacientů po PCI je téměř třikrát vyšší než u osob nedialyzovaných (Ashrith et al., 2010). Hlavní nevýhodou PCI u dialyzovaných pacientů je však krátká životnost výkonu. Použití kovových stentů je spojeno s vysokým rizikem restenózy a další progresse aterosklerotického postižení v neošetřených segmentech cév. Nabízí se tak použití stentů lékových, které je spojeno s nižším výskytem restenózy.

Z výše uvedených skutečností lze vyvodit určitá obecná doporučení (Widimský et al., 2010). Pacienti, kteří nepotřebují revaskularizaci v povodí RIA, jsou kandidáty PCI, preferenčně s použitím stentů. CABG u těchto pacientů může být zvažován pouze při opakovaných epizodách restenózy, kde jiné strategie (např. lékové stenty) nejsou účinné. Pacienti vyžadující revaskularizaci v povodí RIA by měli být indikováni k CABG s použitím IMA, zejména pak jde-li o nemoc více tepen nebo o diabetiky. Postižení RIA jako nemoc jedné tepny vyžaduje individuální přístup ovlivněný dalšími komorbiditami a často je prvním krokem PCI, a teprve při rozvoji nemoci více tepen následuje CABG (Herzog et al., 2003).

Závěr

Závěrem lze konstatovat, že i v případě pacientů s terminálním poškozením ledvin musíme při volbě revaskularizační strategie uplatňovat individuální přístup odrážející rozsah a charakter poškození koronárního řečiště, další komorbidity a samozřejmě i přání pacienta. V budoucnu lze očekávat studie srovnávající chirurgické přístupy s novějšími PCI technikami (zejména použití lékových stentů) i u této specifické populace nemocných.

Nemocní s CKD mají vysoké riziko infarktu myokardu a kardiovaskulárního úmrtí, a proto by měli být indikováni ke koro-

narografii/revaskularizaci podle stejných kritérií jako pacienti bez CKD. U každého nemocného přijatého pro AKS by měla být vypočtena glomerulární filtrace a provedena dostupná prevence CIN. Nejvhodnějším antikoagulanciem při CKD je heparin korigovaný podle aPTT (či ACT).

Literatura

Ariyoshi T, Eishi K, Yamachika S, et al. Perioperative and mid-term results of coronary bypass surgery in patients undergoing chronic dialysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2006;12:257–264.

Ashrith G, Elayda MAA, Wilson JM. Revascularization options in patients with chronic kidney disease. *Tex Heart Inst J* 2010;37:9–18.

Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. for ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598–1660.

De Lima JJG. Practical ways to deal with the high burden of cardiovascular disease in hemodialysis patients. *San Paulo Med J* 2006;124:36–41.

Fojt R, Straka Z, Rychlík I. Kardiologické výkony u chronicky dialyzovaných pacientů – zkušenosti z Kardiocentra FNKV (poster). Soubor abstrakt z 19. kongresu ČKS. Brno: 2011.

Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation* 2002;106:2207–2211.

Herzog CA. How to manage the renal patient with coronary heart disease: the agony and the ecstasy of opinion-based medicine. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2556–2572.

Herzog CA, Strief JW, Collins AJ, Gilbertson DT. Cause-specific mortality of dialysis patients after coronary revascularization: why don't dialysis patients have better survival after coronary intervention? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2629–2633.

Inrig JK, Patel UD, Briley LP, et al. Mortality, kidney disease and cardiac procedures following acute coronary syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:934–940.

Kongo M, Fujii E, Matsuoka K, et al. Changes in autonomic nervous activity after catheter ablation of atrial tachycardia arising from the atrioventricular annulus. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28(Suppl 1):S237–S241.

Rostand SG. Coronary heart disease in chronic renal insufficiency: some management considerations. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1948–1956.

Widimský P, Rychlík I. Renal disease and acute coronary syndrome. *Heart* 2010;96:86–92.