

## EDITORIAL

## Biomarkery akutního poškození ledvin – pohled za oponu

Matějovič M.

*Anest. intenziv. Med., 27, 2016, č. 4, s. 226–227*

V aktuálním výtisku časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína čtenáře jistě osloví přehledový článek autorů Jabora a Franekové, který pohledem renomovaných klinických biochemiků diskutuje o úskalích při posuzování funkce ledvin u pacientů s akutním poškozením ledvin (AKI), včetně vybraných nových biomarkerů. Diagnóza AKI se stále opírá o dva klasické parametry renální funkce – sérový kreatinin, respektive jeho absolutní či relativní změnu a diurézu. Je zřejmé, že žádný z uvedených ukazatelů nesplňuje požadavky na biomarkery zlatého standardu. Jednou z příčin je vztah mezi biomarkerem a patologickým procesem. Přímý vztah mezi biomarkerem a chorobným procesem je například dobře patrný v kardiologii, kde poškození myokardu v průběhu infarktu vede k vyplavení troponinů do systémové cirkulace, kde je lze snadno měřit, posuzovat jejich dynamiku a nepřímo usuzovat z absolutních hodnot na rozsah myokardiální nekrózy. V akutní nefrologii víme, že vzestup sérového kreatininu nemusí znamenat strukturální poškození ledvin. Příkladem je „prerenální“ azotémie. Pokud je prerenální inzult včas korigován, tzn. nedojde ke tkáňovému poškození, jedná se ve srovnání se strukturálním tubulárním či glomerulárním poškozením o zcela odlišný patofyziologický proces s odlišnou prognózou. Přesto mohou oba stavy biochemicky vypadat zcela identicky. Interpretace změn kreatininu je obtížná především v časných fázích AKI, kdy renální rezerva, diluční vliv volumexpanze či změny v produkci kreatininu a jeho renální tubulární sekreci mohou nadhodnotit skutečnou funkci ledvin, a diagnózu AKI tak významně zpozdit. Existuje i opačná situace, kdy sérový kreatinin může být normální navzdory významnému parenchymovému poškození (např. u lupus nefritidy).

Ve snaze zrychlit a zpřesnit diagnostiku AKI došlo v posledních letech k explozivnímu hledání „renálního troponinu“, tedy biomarkeru s vysokou senzitivitou a specificitou pro včasnou identifikaci AKI. Rovněž se diskutuje o konceptu renální anginy, tj. o schopnosti včas rozpoznat subklinické

formy AKI [1]. Jinou velmi aktuální oblastí intenzivního zkoumání je snaha rozpoznat pacienty s AKI, u kterých dojde k další progresi AKI, respektive u kterých bude nutná náhrada funkce ledvin. K dispozici je dokonce řada komerčně dostupných nových diagnostických kitů. Jejich implementaci do klinické praxe však musí předcházet kritické vyhodnocení. Základním cílem časného rozpoznání pacienta v riziku rozvoje AKI je rychlejší implementace preventivních opatření. Přinejmenším na jednotkách intenzivní péče je však každý pacient vysoce rizikový stran rozvoje AKI (40–50 % pacientů na JIP vyvine nějaký stupeň AKI). Znalost výsledku biomarkeru určujícího riziko AKI tudíž nepřinese u kriticky nemocných významnou přídatnou hodnotu, protože dostupná preventivní opatření musí být uplatňována plošně u každého takového pacienta (optimalizace hemodynamiky, volémie, vyloučení nefrotoxických inzultů). Podobné limity se týkají časnějšího rozpoznání AKI (tj. před vzestupem hladiny kreatininu). To předpokládá časnější uplatnění léčebných intervencí. Vzhledem k uniformnímu balíčku podpůrné léčby a s ohledem na absenci kauzální terapie většiny forem AKI nelze v současnosti očekávat zlepšení prognózy časnější biochemickou diagnostikou AKI. Stejně kritičtí zatím musíme být i v oblasti biomarkerů předurčujících potřebu náhrady funkce ledvin, a to z důvodu absence důkazů pro časnější napojení pacienta na některou z forem náhrady funkce ledvin. V neposlední řadě je nutné uvést, že studie nových biomarkerů se značně liší v jejich cut-offs, s rizikem falešně negativních i falešně pozitivních výsledků a značným interindividuálním překryvem. Některé biomarkery (např. NGAL) navíc nejsou specifické pro poškození ledvin a více odrážejí obecnou závažnost akutního stavu (např. sepse) či chronické komorbidity (např. CKD, *chronic kidney disease*). V souhrnu lze tedy uzavřít, že žádný z nových biochemických biomarkerů zatím nepřináší do klinické praxe jednoznačnou nadhodnotu. Důvodem není selhání biomarkerů jako takových, ale především limitované možnosti

prevence a kauzální léčby AKI, zejména u kriticky nemocných pacientů. Neméně podstatným problémem je i skutečnost, že AKI je klinickým syndromem mnoha odlišných a často se kombinujících příčin. Může se manifestovat poškozením pouze funkčním (pokles glomerulární filtrace bez morfologických změn), strukturálním s normální funkcí nebo kombinací obou komponent. Z těchto důvodů je zřejmě nezbytné opustit iluzi nalezení uniformního „renálního troponinu“. Recentní práce dokonce ukazují, že jednoduchý furosemidový test funkční renální rezervy může mít silnější prediktivní hodnotu z pohledu odhadu progresu AKI a predikce potřeby náhrady funkce ledvin než nové a drahé biochemické ukazatele renálního poškození [2]. Furosemidový zátěžový test spočívá ve sledování dvouhodinové diurézy po podání standardizované dávky furosemidu u euvolemických pacientů (1 mg/kg furosemid naivním pacientům, 1,5 mg/kg pacientům již exponovaným furosemidu). Dvouhodinová diuretická odpověď menší než 200 ml (100 ml/h) byla stanovena jako ideální cut-off pro rozpoznání pacientů, u kterých dojde k progresi AKI do stadia III podle AKIN (senzitivita 87,1 %, specifická 84,1 %) [3]. Na rozdíl od nových biochemických biomarkerů, které odráží především strukturální poškození jednotlivých částí nefronu, představuje bolus furosemidu jakýsi zátěžový test renální, zejména tubulární integrity a rezervy. Furosemid je znám silnou vazbou na albumin, glomerulární filtrace tak představuje zcela zanedbatelný způsob dopravy kličkového diuretika k tubulárním buňkám. Naopak, furosemid bude fungovat, pokud jsou intaktní následující fyziologické funkce:

1. renální perfuze, především peritubulární mikrocirkulace,
2. aktivní sekrece furosemidu transportním systémem proximálních tubulárních buněk,
3. vlastní blokáda transportu  $\text{Na}^+$  ve vstupné části Henleovy kličky (inhibice  $\text{Na-K-Cl}$  ko-transportéru) a absence intraluminální tubulární obstrukce.

Jinými slovy, zvýšení diurézy po podání furosemidu vyžaduje funkčnost peritubulární mikrocirkulace a dvou segmentů nefronu. Ani test s furosemidem však není bez limitací. Platí pro něj stejné výše uvedené kritické úvahy. Problematický je i vztah diuretické odpovědi ke glomerulární filtraci. I velmi nízké hodnoty glomerulární filtrace nevylučují zachovanou diuretickou odpověď a naopak, ani normální glomerulární filtrace nevylučuje

možnost špatné reakce na diuretikum. Ta je vždy výsledkem interakcí řady fyziologických dějů zahrnujících systémovou hemodynamiku (srdeční výdej, cévní rezistence a centrální, resp. renální žilní tlak), stav volémie, výše uvedené intrarenální funkce a neurohormonální aktivitu. Identifikace přesného mechanismu rezistence k diuretikům je tak v klinické praxi obtížná. V neposlední řadě nesmíme zapomínat na klasické vyšetření v nefrologii – vyšetření močového sedimentu, které stále poskytuje cenné, především diagnostické informace [4]. Stanovení sérového kreatininu, diurézy, biochemická analýza moči a posouzení klinického kontextu tak nadále zůstávají základním, byť nedokonalým standardem v diagnostice AKI dnešní doby. V uvedeném kontextu představuje práce autorů Jabora a Franekové cenný a aktuální vklad do české odborné literatury.

## LITERATURA

1. Chawla, L. S., Goldstein, S. L., Kellum, J. A., Ronco, C. Renal angina: concept and development of pretest probability assessment in acute kidney injury. *Crit. Care*, 2015, 19, 93.
2. Koyner, J. L., Davison, D. L., Brasha-Mitchell, E., Chalikhonda, D. M., Arthur, J. M. et al. Furosemide Stress Test and Biomarkers for the Prediction of AKI Severity. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2015, 26, p. 2023–2031.
3. Chawla, L. S., Davison, D. L., Brasha-Mitchell, E., Koyner, J. L., Arthur, J. M. et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit. Care*, 2013, 17, R207.
4. Perazella, M. The urine sediment as a biomarker of kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 2015, 66, p. 748–755.

Práce byla podpořena Programem rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (projekt P36) a Národním projektem udržitelnosti (NPU I) No. LO1503 MŠMT.

**prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.**

I. interní klinika a Biomedicínské centrum,  
Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni  
a Fakultní nemocnice Plzeň  
Alej Svobody 80  
304 60 Plzeň  
e-mail: matejovic@fnplzen.cz