

Akutní poškození ledvin u kriticky nemocných – update 2009

Chvojka Jiří, Raděj Jaroslav, Kroužecký Aleš, Karvunidis Thomas, Novák Ivan, Matějovič Martin

I. interní klinika, JIP, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň

Souhrn

Akutní poškození ledvin (AKI) je závažný problém spojený s vysokou krátkodobou i dlouhodobou morbiditou a mortalitou a vyžadující pozornost a zkušenost intenzivistů. V tomto článku shrnujeme a komentujeme relevantní publikace, které byly v problematice AKI publikovány v průběhu roku 2009. Jen v průběhu letošního roku bylo ke konci listopadu na PubMedu uveřejněno více než 1180 odkazů na téma AKI. Zaměřili jsme se pouze na některá vybraná témata, jejichž analýza může přispět k lepšímu managementu kriticky nemocných s AKI.

Klíčová slova: akutní poškození ledvin – seps – rhabdomyolýza – kardiorenální syndrom – tekutinová resuscitace

Abstract

Acute kidney injury in critically ill patients – update 2009

Acute kidney injury (AKI) represents a significant problem in the intensive care units and is associated with high short- and long-term morbidity and mortality, thereby requiring awareness and considerable expertise from intensive care physicians. In this article we summarize and discuss the relevant articles published in the realm of AKI in 2009. Astonishingly, more than 1180 references were published on this issue in the PubMed database during 11 months of the last year. We focused on selected issues whose analysis might contribute to improving the management of critically ill patients with AKI.

Keywords: acute kidney injury – sepsis – rhabdomyolysis – cardio-renal syndrome – fluid resuscitation

Anest. intenziv. Med., 21, 2010, č. 3, s. 146–152

AKI, seps, léčba antibiotiky a golden hour

Seps je v 50 % případů příčinou AKI u nemocných na JIP, a představuje tak nejdůležitější a nejčastější příčinu AKI u této populace pacientů. Mortalita septických nemocných se současným akutním selháním funkce ledvin dosahuje 70–80 %, a převyšuje tak mortalitu pacientů s jinými příčinami AKI. Pro léčbu septického AKI neexistuje specifická farmakologická léčba. Zcela klíčovým aspektem úspěšné léčby je však včasná, na konkrétní cíle zaměřená úvodní hemodynamická resuscitace (EGDT – early goal directed therapy). Přínos včasné intervence je doložen také u řady dalších akutních stavů v medicíně (např. časná reperfuze u akutního infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhody či resuscitace polytraumat apod.). Recentně byl k této skupině přiřazen i septický šok, respektive časování antibiotické (ATB) léčby: podání ATB do jedné hodiny od diagnózy těžké sepsy/septického šoku významně zlepšuje přežití těchto nemocných [1]. Vliv časové prodlevy od vzniku septické hypotenze do zahájení ATB léčby na rozvoj AKI, ačkoliv intuitivně předvídatelný, nebyl dosud studován

a doložen. Bagshaw et al. publikovali studii [2], ve které si stanovili následující cíle:

1. Posoudit incidenci časného AKI (vznik do 24 hodin od přijetí) u septického šoku.
2. Popsat klinickou charakteristiku a závažnost časného AKI u této populace pacientů.
3. Analyzovat vztah mezi intervalem od rozvoje hypotenze do zahájení účinné ATB léčby a výskytem a tíží AKI.

Do retrospektivní analýzy multicentricky a prospektivně sbíraných dat bylo zahrnuto 4 532 dospělých pacientů splňujících kritéria septického šoku. Vyřazení byli nemocní vyžadující chronickou náhradu funkce ledvin, AKI bylo definováno podle kritérií RIFLE. Za septickou hypotenzi byla považována hypotenze (střední arteriální tlak < 65 mm Hg, systolický krevní tlak < 90 mm Hg nebo pokles systolického tlaku o > 40 mm Hg chronických hodnot) přetrvávající po podání více než 2 litrů fyziologického roztoku nebo jeho ekvivalentu. Časné AKI bylo přítomno u 64,4 % nemocných v době do 24 hodin od vzniku hypotenze. Podle klasifikace RIFLE mělo 16,3 % nemocných ka-

tegorii „riziko“, 29,4 % „poškození“ a 18,7 % „selhání“. Pacienti s AKI byli starší, převládaly ženy, měly více komorbidit a větší tíži akutního onemocnění. Medián doby od vzniku hypotenze do zahájení ATB léčby byl 5,5 hodin (IQR 2,0–13,3). Léčba ATB byla u pacientů s AKI zahájena významně později než u pacientů bez AKI (6,0 h vs 4,3 h, $p < 0,0001$). Opožděné zahájení ATB léčby bylo spojeno s vyšší pravděpodobností rozvoje AKI (OR 1,14, 95%CI 1,10–1,20, $p < 0,01$) a jeho závažností. Incidence AKI byla proporcionálně (ve všech skupinách podle RIFLE) spojena s významně vyšší pravděpodobností úmrtí na JIP (OR 1,73, 95 % CI 1,6–1,9, $p < 0,0001$) i v nemocnici (OR 1,62, 95% CI 1,5–1,7, $p < 0,0001$) ve srovnání s nemocnými bez AKI. Přeživší pacienti s AKI vyžadovali delší léčbu na JIP i v nemocnici.

Klinicky důležitým (byť možná předvídatelným) výsledkem této studie je skutečnost, že opožděné podání ATB léčby u septického šoku přispívá k významnému nárůstu incidence AKI. Čím delší je interval od vzniku hypotenze do zahájení adekvátní ATB léčby, tím závažnější je nejen tíže AKI, ale i mortalita nemocných. Tyto závěry v sobě nesou zásadní informaci pro rutinní praxi: rychlá identifikace sepse a včasné (optimálně do jedné hodiny od stanovení diagnózy) podání adekvátní ATB léčby jsou prioritními determinantami přežití a prevence orgánové dysfunkce. Výsledky rovněž potvrzují recentní studie, které ukazují nejen narůstající incidenci sepse a AKI (2 ze 3 pacientů v komentované studii měli AKI) [3], ale také skutečnost, že závažnost AKI podle kritérií RIFLE se promítá do celkové mortality: čím těžší je průběh AKI, tím vyšší je mortalita pacientů. Studie Bagshaw et al. není bez limitací:

1. Observační studie je zatížena řadou potencionálních zkreslení.
2. Autoři sledovali pouze incidenci AKI v prvních 24 hodinách. Studie tudíž vysoce pravděpodobně podhodnocuje skutečnou incidenci septického AKI, protože nezahrnuje AKI, které se vyvine v dalším průběhu pobytu na JIP (tzv. ICU-acquired AKI) [4].
3. Studie neposkytuje informace o dlouhodobém přežití, zotavení renálních funkcí a neuvádí podíl nemocných vyžadujících náhradu funkce ledvin.
4. Z pochopitelných důvodů nejsou vysvětleny mechanismy objasňující vztah mezi načasováním ATB léčby a výskytem septického AKI. Lze však předpokládat, že časná a adekvátní ATB terapie společně s agresivní hemodynamickou resuscitací zamezuje rozvoji masivního systémového zánehtu. Klinické i experimentální studie totiž prokazují velmi intimní vztah mezi mírou prozánětlivé odpovědi a rozvojem AKI [5]. Uvedená studie svědčí pro existenci „zlaté hodiny“, která je rozhodující pro minimalizaci mortality a renální morbidity u pacientů v septickém šoku. Časový interval, který uplyne od stanovení diagnózy těžké sepse/septického šoku do prvního podání adekvátního ATB, se tak dostává na seznam indikátorů kva-

lity péče o tyto nemocné a měl by být implementován v každé instituci [6].

Tekutinová bilance u AKI: žádný „bystander“!

Navzdory zvyšující se kvalitě intenzivní péče zůstává mortalita kriticky nemocných s AKI vysoká (40–65%). Stále chybí konsenzus k řadě rutinních léčebných opatření, která mohou osud těchto nemocných ovlivnit. Patří mezi ně taktika náhrady funkce ledvin (načasování, dávka, modalita), podávání diuretik, volba a cíle léčby vazopresory či strategie vedení tekutinové léčby. Právě o posledně zmíněném aspektu se v současné době hojně diskutuje. Důvodem jsou výsledky studií, které poukazují na vztah mezi kumulativní bilancí tekutin a mortalitou u kriticky nemocných [7, 8]. Bouchard et al. [9] nyní přináší výsledky observační studie 618 kriticky nemocných pacientů s AKI, kteří jsou dlouhodobě prospektivně sledováni v pěti akademických centrech v Severní Americe v rámci programu PICARD (The Program to Improve Care in Acute Renal Disease) [10]. Autoři testovali hypotézu, zda je tekutinové přetížení spojeno s mortalitou a zhoršenou reparací renálních funkcí u kriticky nemocných s AKI. AKI bylo definováno jako vzestup sérového kreatininu $\geq 44 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$, pokud vstupní kreatinin nebyl vyšší než $133 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ nebo jako vzestup sérového kreatininu $\geq 88 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$, pokud vstupní kreatinin byl v rozmezí $133\text{--}442 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$. Tekutinové přetížení bylo definováno jako vzestup tělesné hmotnosti nad 10 % výchozí hodnoty v době přijetí. Po adjustaci na závažnost onemocnění byla mortalita pacientů s dokumentovaným tekutinovým přetížením signifikantně vyšší 30. den ($p = 0,02$) i 60. den ($p = 0,006$) od zařazení do studie. Přeživší pacienti, kteří vyžadovali náhradu funkce ledvin, měli významně nižší kumulativní bilanci tekutin než nepřeživší v době zahájení dialýzy. Relativní riziko úmrtí (tj. pravděpodobnost: kolikrát častěji zemřou nemocní s tekutinovým přetížením než pacienti bez přetížení) v době zahájení dialýzy a po adjustaci na závažnost onemocnění a modalitu náhrady funkce ledvin bylo 2,07. Podobně u nedialyzovaných nemocných byla míra tekutinové kumulace v době dosažené vrcholové hodnoty sérového kreatininu nižší u přeživších. Tekutinové přetížení registrované u pacientů s AKI v době nejvyšší dosažené hodnoty sérového kreatininu bylo rovněž spojeno s menší pravděpodobností zotavení renálních funkcí. Navíc, čím více dní byli nemocní s AKI v tekutinovém přetížení a čím závažnější byla jeho míra, tím vyšší byla jejich mortalita. Pacienti léčení kontinuálními metodami snáze dosáhli redukce kumulativní pozitivní bilance než nemocní léčení intermitentními metodami. Autoři uzavírají, že tekutinové přetížení, jeho trvání i závažnost jsou nezávisle spojené s mortalitou kriticky nemocných s AKI. Zda-li je tekutinové přetížení výsledkem závažnějšího renálního selhání, nebo zda samo o sobě přispívá k jeho příčině, vyžaduje podle autorů klinickou studii, která úlohu kumulativní tekutinové bilance bude přímo testovat.

Jistě je zcela zásadní odlišit problematiku pozitivní

kumulativní tekutinové bilance od významu akutní hemodynamické resuscitace hypovolemických kriticky nemocných (viz výše). Včasná tekutinová léčba, vedená k obnově cirkulujícího krevního objemu a tkáňové perfuze, je opatření, které i přísným měřítkem medicíny založené na důkazech zlepšuje mortalitu kriticky nemocných [11, 12]. Jakmile je však dosaženo eurolémie a hemodynamické stabilizace, je pozornost zaměřená na denní vyhodnocení bilance tekutinové léčby více než žádoucí. Komentovaná studie je dalším významným signálem, který tuto strategii podporuje. Její výsledky dokumentují nejen vztah tekutinového přetížení k mortalitě kriticky nemocných s AKI, ale poukazují i na skutečnost, že kumulace tekutin a výsledná pozitivní tekutinová bilance je velmi častým fenoménem u této populace pacientů, který může mj. přispívat i k horšímu zotavení renálních funkcí z AKI. Pravděpodobnost, že pacient vyžadující náhradu funkce ledvin zemře, byla ve studii vyšší u těch nemocných, u kterých pokračovala denní pozitivní bilance tekutin; čím byla tato bilance výraznější, tím horší byla prognóza. Naopak mortalita byla nižší, pokud se dialýzou podařilo bilanci korigovat. Zda-li toto pozorování odráží terapeutický účinek ultrafiltrace či příznivější vývoj pacientů, kteří ultrafiltraci jednoduše tolerují, nelze na podkladě studie určit. Výsledky Bouchardovy studie vyvolávají i další důležité otázky. Je tekutinové přetížení ukazatelem závažnosti akutního onemocnění či AKI nebo skutečným kauzálním „mediátorem“ nepříznivého klinického výsledku? Povede časnější intervence u pacientů s tekutinovým přetížením ke zlepšení jejich prognózy? Observační charakter uvedené studie vylučuje odpověď na tyto otázky. Přestože autoři prokázali spojitost mezi kumulativní bilancí a mortalitou i po adjustaci na závažnost onemocnění (ve studii APACHE III skóre), nelze vyloučit vliv jiných nepodchycených proměnných. Nicméně stávající studie je svými výsledky zcela v souladu s dalšími studiemi, které poukazují na nepříznivý vliv pozitivní kumulativní bilance tekutin u dalších skupin kriticky nemocných. ARDS Clinical Trial Network uspořádal velkou randomizovanou multicentrickou kontrolovanou studii srovnávající konzervativní a liberální tekutinový management u pacientů s akutním plicním postižením [13]. Konzervativní přístup, spojený s vyrovnanou tekutinovou bilancí ($-0,13$ l vs $6,99$ l v liberální skupině, $p < 0,0001$) zlepšil výměnu plynů, zkrátil dny na umělé plicní ventilaci s trendem k menší potřebě náhrady funkce ledvin ($p = 0,06$). Jiná analýza 3 147 pacientů z jednotek intenzivní péče rovněž prokázala, že tekutinové přetížení je spojeno s 21% zvýšením rizika úmrtí ve srovnání s negativní tekutinovou bilancí [8]. Také v této analýze měli nepřeživší nemocní s AKI větší kumulativní bilanci tekutin než přeživší. Průkaz kauzálního vztahu však vyžaduje prospektivní randomizované studie srovnávající výsledky různých strategií tekutinového managementu u kriticky nemocných s AKI. Do té doby je však nutné považovat dosavadní důkazy za dostatečně závažné k tomu, abychom vnímali denní i kumulativní bilanci u kriticky nemocných jako para-

metr, který zasluhuje zásadní pozornost a který by měl ovlivňovat i strategii našich léčebných přístupů.

AKI po propuštění z JIP: co se děje za dveřmi JIP?

Počet nemocných s akutním poškozením ledvin narůstá a my neznáme jejich další osud, pokud přežijí a opustí intenzivní péči. Studie Triveria et al. [14] zkoumala osud skupiny nemocných, kteří přežili epizodu akutního selhání ledvin vyžadující napojení na kontinuální náhradu funkce ledvin (continuous renal replacement therapy, CRRT). Ke sledování autoři využili kohortu pacientů z již dříve publikované studie, která se zabývala srovnáním vlivu hemofiltrace a hemodiafiltrace na přežití nemocných s ARF [15]. Do analýzy zařadili nemocné, kteří od napojení na CRRT na JIP přežili minimálně 90 dní. U těchto pacientů bylo hodnoceno 3leté přežití a potřeba náhrady funkce ledvin chronickou dialýzou. Za normální funkci ledvin před epizodou ARF byla považována hodnota glomerulární filtrace ≥ 60 ml $\cdot$ min $^{-1}$, za preexistující chronickou chorobu ledvin byla považována glomerulární filtrace < 60 ml $\cdot$ min $^{-1}$. Hodnota glomerulární filtrace byla stanovena výpočtem MDRD a za validní pro tento výpočet byly považovány hodnoty sérového kreatininu získané od pacienta maximálně 1 měsíc před rozvojem ARF. Nebyla-li tato hodnota k dispozici, ale pacient měl během propuštění glomerulární filtraci ≥ 60 ml $\cdot$ min $^{-1}$, byl též zařazen do skupiny s normální funkcí ledvin před ARF. Pokud při dimisi nedošlo u pacientů k návratu k původní glomerulární filtraci, byl stav hodnocen jako nekompletní zotavení. Byla-li původně normální glomerulární filtrace při dimisi zhoršena pod 60 ml $\cdot$ min $^{-1}$, byl stav hodnocen jako *de novo* vzniklá chronická renální choroba. Pokud bylo nutné i po dimisi pokračovat v náhradě funkce ledvin, byl stav označen jako onemocnění ledvin terminálního stadia (end stage kidney disease). Hodnoceno bylo 89 nemocných, z nichž bylo po 3 letech naživu 60 (67 %). Věk byl ve skupině nepřeživších signifikantně vyšší (68 vs 58 let), stejně tak bylo ve skupině zemřelých signifikantně vyšší zastoupení pacientů s preexistující chronickou chorobou ledvin před ARF (55 vs 27 %). Třileté přežití bylo 50, 71 a 82 % u skupin s preexistující chorobou ledvin, s *de novo* vzniklou a bez ní (statisticky signifikantní rozdíly). Ke *kompletnímu zotavení funkce ledvin* ($\pm 10\%$ původní glomerulární filtrace) došlo u 32 z 89 nemocných (36 %), u 53 pacientů (60 %) došlo pouze k částečnému zotavení a 4 nemocní (4 %) byli nadále závislí na náhradě funkce ledvin v době dimise. Funkce ledvin u pacientů, u kterých došlo ke kompletnímu zotavení, byla během dalšího 3letého sledování stabilní. U 25 pacientů z celé sledované kohorty (28 %) se vyvinulo chronické onemocnění ledvin *de novo*. Z těchto 1 nemocný dospěl do potřeby chronické náhrady funkce ledvin dialýzou, u 13 (46 %) došlo ve sledovaném období k dalšímu snížení glomerulární filtrace, u 6 (24 %) porucha funkce ledvin přetrvávala na stejné úrovni a u 5 (20 %) se glomerulární filtrace zlepšila. Třicet dva pacienti měli

chronické onemocnění ledvin ještě před epizodou ARF a v průběhu 3letého sledování 8 z nich (25 %) dospělo do terminálního selhání ledvin, u 10 (31 %) došlo k dalšímu snížení glomerulární filtrace, u 4 (12 %) nastalo zlepšení glomerulární filtrace, u zbytku zůstala porucha funkce ledvin bez vývoje. Z těchto výsledků autoři uzavírají, že po epizodě akutního selhání ledvin, vyžadujícího náhradu funkce ledvin kontinuální metodou, je u pacientů s preexistujícím chronickým postižením ledvin obvykle pozorována rychlá progresse do konečného stadia ledvinové nedostatečnosti.

AKI v rámci MODS při kritickém onemocnění jsme dlouho považovali za stav, který má v naprosté většině případů plnou reverzibilitu a který se nepromítne do dlouhodobého osudu našich pacientů, pokud přežijí úvodní inzult. Zmíněná studie (a není jediná) však ukazuje, že přetrvávající a potenciálně progredující postižení ledvin po takovém AKI není zdaleka vzácné. Ačkoliv se mezi jednotlivými studiemi procento takto postižených pacientů liší [16, 17], jedna věc je zřejmá – zdaleka ne všichni jsou schopni návratu funkce ledvin k původní glomerulární filtraci a není výjimkou, že postižení jsou i nemocní, kteří měli před AKI funkci ledvin zcela normální. Přesnou příčinu, která k tomu vede, neznáme, ale můžeme předpokládat, že během kritického onemocnění dojde k zániku určité masy glomerulů (nejedná se tedy jen o funkční postižení či postižení tubulů akutní tubulární nekrózou). Je dobře známo, že je-li počet takto ztracených glomerulů dostatečný, dochází v těch zbylých k hyperfiltraci, což po určité době vede k jejich zániku. Jiným možným mechanismem je ztráta peritubulární mikrovaskulatury, navozená akutním inzultem. Následná chronická hypoxie ledvinové tkáně je potentním induktorem tkáňového zánětu a nezvratné fibrogenyze [18]. Konečným důsledkem je postupující snižování funkce ledvin a celý proces může vyústit do konečného stadia ledvinové nedostatečnosti. Jedním z rizikových faktorů tohoto vývoje je stárnoucí populace nemocných, kteří se dostávají v těžkém stavu na JIP. Souvislost je možné spatřovat ve skutečnosti, že funkční stav jejich ledvin před ARF je již primárně alterován – jednak komorbiditami (hypertenze, ateroskleróza, diabetes atd.), jednak fyziologickými změnami, které vyplývají z věku (i při absenci specifické ledvinové choroby dochází s věkem ke snižování počtu nefronů a ledvinové funkce). Tyto nemocné je pak třeba z pohledu výše uvedených skutečností považovat za zvýšeně rizikové ve smyslu vývoje klinicky relevantního poškození ledvin po ARF [19].

Jaký význam mají uvedené skutečnosti pro klinickou praxi? Především je zřejmé, že AKI je dosud podhodnocenou příčinou chronického onemocnění ledvin. V klinice je obvyklou praxí, že u pacientů, kteří prošli těžkým stavem s AKI a dobře se dále zotavují, nás přetrvávající hodnota mírně elevovaného kreatininu příliš neznepokojuje. Pacient je pak obvykle propuštěn domů, aniž by byla indikována kontrola funkce ledvin a jejího vývoje. Ve světle výše uvedených skutečností je ale právě takový nemocný ve zvýšeném riziku

progredujícího chronického onemocnění ledvin. Od pacientů s ledvinovou nedostatečností z jiných příčin víme, že o dalším osudu funkce ledvin rozhoduje právě kvalitní nefrologická péče. Navíc je známo, že pokud se nemocný dostane do dialyzačního programu tzv. „z ulice“, tedy až v terminálním selhání ledvin, které nebylo do té doby známo, je jeho osud výrazně méně příznivý. Není důvod se domnívat, že by tyto skutečnosti neplatily právě pro nemocné s chronickou ledvinovou nedostatečností, která vznikla na podkladě AKI. Vzhledem k tomu, že pacienta po ARF tedy musíme zařadit do populace nemocných s vysokým rizikem rozvoje chronického onemocnění ledvin, měli bychom zvážit následující opatření:

1. Před propuštěním z nemocnice funkci ledvin nemocného zkontrolovat. Vzhledem k tomu, že ani normální hodnota kreatinémie nevyloučí ledvinovou dysfunkci, je vhodné provést stanovení glomerulární filtrace (může zároveň posloužit jako měřítko k posouzení vývoje poruchy funkce ledvin do budoucnosti).
2. Pokud bude glomerulární filtrace normální, není zřejmě nutné k další kontrole funkce ledvin pacienta indikovat.
3. Je-li však přítomna porucha glomerulární filtrace, měl by být nemocný předán do péče nefrologovi, který rozhodne o dalším sledování a intervencích. V tomto směru je třeba apelovat jednak na intenzivisty, jednak na lékaře oddělení, kam jsou pacienti z jednotek intenzivní péče překládáni, aby neopomenuli tato opatření provést.

Rabdomyolýza – update 2009

Rabdomyolýza a s ní související myoglobinurie patří mezi významné příčiny AKI [20]. Přesto existuje velmi málo kvalitních klinických studií, které by umožnily formulovat závazné doporučení pro léčebné a preventivní postupy. Řada v literatuře doporučovaných farmakologických postupů (např. manitol, bikarbonát) nemá oporu v medicíně založené na přesvědčivých důkazech. Přehledný článek, publikovaný letos v New England Journal of Medicine, přináší aktualizovaný současný pohled na uvedenou problematiku [21]. Uvádíme stručný výběr zaměřený především na problematiku AKI při rabdomyolýze.

Epidemiologie: Rabdomyolýza se podílí na příčinách AKI 7–10 %. Skutečná incidence AKI u rabdomyolýzy je vzhledem k nejednotnému a širokému spektru definic obtížně stanovitelná, ale pohybuje se mezi 13 až 50 %. Ze stejných důvodů jsou rozmanité i údaje o mortalitě (7–80%). Případný rozvoj AKI však mortalitu výrazně zvyšuje (59% u pacientů s doprovodným AKI vs 22% bez AKI u nemocných vyžadujících léčbu na JIP). U většiny přeživších pacientů je však vysoká naděje na zotavení renálních funkcí.

Patogeneze AKI při rabdomyolýze: Přesný mechanismus není znám, informace vycházejí především z experimentálních studií. Předpokládá se uplatnění tří hlavních mechanismů:

1. intrarenální vazokonstrikce,

2. přímé toxické a ischemické poškození tubulů,
3. tubulární obstrukce.

Renální vazokonstrikce je obvykle důsledkem kombinace průvodní hypovolémie a převahy vazokonstrikčně působících látek (např. endotelin, tromboxan A, izoprostany). Toxicita myoglobinu a jeho precipitace se zvyšuje s narůstající kyselostí moči. Za klíčové mediátory přímého tubulární poškození jsou považovány reaktivní formy kyslíku a dusíku.

Renální manifestace rhabdomyolýzy: Neexistuje přesně definovaný práh sérové kreatininy (CK) či myoglobinu, jejichž dosažení či převýšení by předpovídalo spolehlivě rozvoj AKI. Riziko AKI je obvykle nízké, pokud hodnoty CK jsou nižší než 15 000–20 000 U/l (250–330 $\mu\text{kat} \cdot \text{l}^{-1}$). I relativně nízké hodnoty (např. 80 $\mu\text{kat} \cdot \text{l}^{-1}$) však mohou přispívat k AKI, pokud se uplatňují ještě další faktory (sepsa, dehydratace, acidóza). Sérový myoglobin dosahuje vrcholových hodnot dříve než CK a má rychlý a nepredikovatelný metabolismus (nejen v ledvinách, ale i v játrech a slezině). Z těchto důvodů má nízkou senzitivitu pro diagnózu rhabdomyolýzy. Typickým nálezem jsou pigmentované granulární válce v moči a červeno-hnědá barva močového supernatantu. Charakteristickým rysem závažného AKI při rhabdomyolýze je velmi rychlý vzestup sérového kreatininu, rozvoj oligurie a v úvodu nízká frakční exkrece sodíku (pod 1 %), odrážející zřejmě preglomerulární vazokonstrikci a tubulární obstrukci. Závažné formy AKI jsou při rhabdomyolýze provázeny významnými poruchami vodní a elektrolytové rovnováhy, které mohou samotnému rozvoji AKI předcházet. Obvyklým projevem je těžká hypovolémie (přesun vody do poškozených svalů) a z důvodů uvolnění nitrobněčného obsahu poškozených myocytů hyperkalémie (může být velmi rychle stoupající), hyperfosfatémie, hyperurikémie, hypermagnezémie a acidóza s vysokým anion gapem. Hypokalcémie, která se vyvíjí v úvodní fázi především jako následek depozice vápníku v poškozených svaích, může být následována rizikem hyperkalcémie v období zotavení z AKI. Příčinou je mobilizace vápníku z depozit ve svaích.

Léčba a prevence: Hlavní léčebné opatření spočívá v časně a agresivní náhradě cirkulujícího objemu (cca 10 litrů tekutin/den v závislosti na tíži onemocnění). Kontroverzním tématem zůstává volba tekutiny. Navzdory teoretickým předpokladům a závěrům experimentálních studií nebyl dosud spolehlivě prokázán klinický prospěch z tekutinové resuscitace doplněné alkalizujícím bikarbonátem. Přesto autoři článku doporučují kombinaci fyziologického roztoku s bikarbonátem, zejména v případě současné metabolické acidózy. Doporučení vysvětlují skutečností, že samotná resuscitace fyziologickým roztokem vede k hyperchloremické acidóze, která může potencovat toxické působení myoglobinu. Autoři navrhuji alkalizaci ukončit, pokud nedojde ke vzestupu pH moči po 4–6 hodinách léčby, nebo pokud se vyvine symptomatická hypokalcémie. Podobně kontroverzní jsou závěry studií kombinujících volumexpanzi s manitolem. Přesto, že experimentální studie prokazují účinnost tohoto postupu, neexistuje žád-

ná randomizovaná, kontrolovaná studie, podle které by byl tento postup oprávněný. Naopak, vysoké dávky manitolu (> 200 g/den nebo kumulativní dávka > 800 g) jsou spojeny s rizikem rozvoje AKI (tzv. osmotická nefróza). Přesto, jak uvádějí autoři, mnoho expertů doporučuje manitol k prevenci a léčbě AKI u rhabdomyolýzy a svalového kompartment syndromu. V případě, že je manitol podáván, jeho aplikace by měla být ukončena, není-li dosaženo dostatečné diurézy, nebo osmolární gap (rozdíl mezi měřenou a vypočtenou osmolalitou) přesáhne 55 mOsm $\cdot \text{kg}^{-1}$. Kličková diuretika nejsou, podobně jako v jiných případech AKI, indikována [22]. Součástí léčby je korekce minerálových poruch, především hyperkalémie. Náhrada funkce ledvin je indikována u refrakterní hyperkalémie, acidózy nebo tekutinového přetížení. Použití konvenční intermitentní hemodialýzy se tedy řídí renálními indikacemi, hemodialýza neodstraňuje myoglobin. Dokud nebude prokázána účinnost preventivního mimotělního odstranění myoglobinu příslušnými klinickými randomizovanými studiemi, nelze jiné – byť slibné – formy náhrady funkce ledvin (např. kontinuální hemofiltrace, vysokoobjemová či super high-flux hemofiltrace) doporučit. Význam alternativních farmakologických přístupů (např. alkalizace moči s využitím acetazolamidu) vyžaduje rigorózní klinické zhodnocení.

Rhabdomyolýza je závažnou komplikací základního onemocnění či inzultu. Tím však nemusí být jen trauma, ale i prudký infekt, cévní uzávěr, intoxikace či některá léčiva. Rhabdomyolýza nemusí být provázena nápadnou klinikou a v nerozpoznaných případech může uniknout jako příčina AKI. Autoři článku preferují k diagnostice a sledování vývoje rhabdomyolýzy CK nad myoglobinem. Je to totiž právě myoglobin, který je hlavním renálním „toxinem“ u rhabdomyolýzy a vzhledem ke skutečnosti, že jeho eliminační kinetika je rychlejší než u CK, považují jej jiní autoři naopak za vhodnější ukazatel, podle kterého by měla být vedena léčba [23]. V léčbě agresivní tekutinovou resuscitací je nutné upozornit na riziko potenciace hyperkalémie v případě, že používáme jiné krystaloidní roztoky než fyziologický. Cílem je dosáhnout hodinové diurézy 200–300 ml. Je doporučeno tento cíl udržovat do vymizení myoglobinurie, což obvykle vyžaduje několik dní. V případě potřeby náhrady funkce ledvin může být u hemodynamicky nestabilních pacientů či u rekurentní hyperkalémie vhodnější kontinuální hemofiltrace než intermitentní dialýza.

Venózní kongesce v patogenezi AKI – nový koncept?

Přibližně 50 % nemocných s chronickým srdečním selháním má současně nějaký stupeň renální nedostatečnosti. Zhoršení funkce ledvin je u této skupiny nemocných silným a nezávislým prediktorem mortality [24]. Přesná patofyziologie kardio-renálních a reno-kardiálních interakcí však zůstává nedostatečně objasněna. V letošním roce uveřejnily Mullens et al. studii, ve které testovali hypotézu, zda-li je zhoršení renálních funkcí u pokročilého dekompenzovaného srdeč-

ního selhání závislé na venózním městnání více než na snížení srdečního výdeje a zda-li snížení centrálního žilního tlaku může zabránit rozvoji renální dysfunkce [25]. Studie hodnotila 145 pacientů přijatých z důvodů pokročilé dekompenzace srdečního selhání, jejichž terapie byla vedena podle plicnicového arteriálního katétru. Zahrnuti byli nemocní, kteří měli:

1. ejekční frakci levé komory srdeční $< 30 \%$,
2. srdeční index $\leq 2,4 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$,
3. tlak v zaklínění (PAOP) $> 18 \text{ mm Hg}$ a/nebo centrální žilní tlak (CVP) $> 8 \text{ mm Hg}$.

Sérový kreatinin a urea byly měřeny denně od přijetí na jednotku intenzivní péče. Zhoršení renálních funkcí bylo definováno jako zvýšení sérového kreatininu $\geq 27 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ během hospitalizace. Glomerulární filtrace byla stanovena podle MDRD. V době přijetí mělo závažnou renální nedostatečnost (definována jako $\text{GFR} < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$) 19 % nemocných, středně závažnou ($\text{GFR} 30\text{--}59 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$) 45 % pacientů a 36 % mělo normální nebo lehce sníženou funkci ledvin ($\text{GFR} \geq 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$). K předdefinovanému zhoršení renálních funkcí došlo u 40 % pacientů, predominantně v prvních 5 dnech hospitalizace. Tato skupina měla vyšší CVP v době přijetí ($18 \pm 7 \text{ mm Hg}$ vs $12 \pm 6 \text{ mm Hg}$) i po intenzivní farmakoterapii ($11 \pm 8 \text{ mm Hg}$ vs $8 \pm 5 \text{ mm Hg}$), ale nelišila se rozsahem ani skladbou medikace v době přijetí či v průběhu léčby od skupiny nemocných bez progresu renální dysfunkce. Riziko zhoršení funkce ledvin narůstalo proporcionálně s výší CVP v době přijetí. Na rozdíl od vstupního CVP neposkytl srdeční index v době přijetí žádnou prediktivní informaci ve vztahu k funkci ledvin. Paradoxně byl vyšší CI naměřen u pacientů (v době přijetí i po léčbě), u kterých došlo ke zhoršení funkce ledvin. K progresi renální dysfunkce došlo významně méně často u nemocných, u kterých byl dosažen CVP $< 8 \text{ mm Hg}$. Naopak, přetrvávající vysoké CVP ($> 8 \text{ mm Hg}$) v době odstranění plicnicového arteriálního katétru bylo spojeno s významně vyšší incidencí zhoršené funkce ledvin (51 % vs 18 %). Schopnost CVP stratifikovat renální riziko bylo zřetelné napříč spektrem srdeční frekvence, PAOP, CI, systolického krevního tlaku, kreatininu a hemoglobinu. Autoři uzavírají, že venózní městnání je nejdůležitějším hemodynamickým faktorem, který determinuje zhoršení funkce ledvin u dekompenzovaného srdečního selhání.

Zhoršení funkce ledvin u pacientů s dekompenzovaným srdečním selháním je tradičně připisováno renální hypoperfuzi (tj. prerenální azotémie) jako následku nízkého srdečního výdeje nebo objemové deplece navozené nadměrným používáním diuretik. Pozorování autorů komentované studie představuje významné zpochybnění výše uvedeného patofyziologického konceptu a současně otevírá nové otázky pro klinickou praxi, respektive pro definování léčebných cílů u pacientů s pokročilým srdečním selháním. Nejen výše CVP v době přijetí, ale i jeho nedostatečné snížení v průběhu léčby se ukazuje jako klíčový faktor pro progresi často již chronické renální insuficience. Překvapí-

vě nízký srdeční výdej v době přijetí či jeho zlepšení v průběhu léčby naopak ovlivňuje funkci ledvin u této populace nemocných méně významně, než bylo historicky předpokládáno. Jinými slovy, udržení či zlepšení srdečního výdeje bez současného ovlivnění systémové žilní kongesce se z pohledu funkce ledvin jeví jako nedostatečné. Téměř lineární vztah mezi výší CVP a incidencí zhoršené funkce ledvin by pochopitelně mohl být interpretován jako pouhý důsledek závažnějšího srdečního selhání. Nicméně, běžné kardiovaskulární ukazatele závažnosti srdečního onemocnění (krevní tlak, sérové natrium, brain natriuretický peptid, PAOP, tlak v plicnici, dávka diuretika) se mezi pacienty s rozvojem progresu renální insuficience a bez něj nelišily. Uveřejněné výsledky mají přes některé limity oporu v dalších velmi recentních studiích. Retrospektivní analýza 2 557 pacientů se širokým spektrem kardiovaskulárních onemocnění, zcela ve shodě s komentovanou studií, prokázala nejen silnou asociaci mezi zvýšeným CVP a rizikem rozvoje renální dysfunkce [26], ale rovněž nezávislý vztah zvýšeného CVP k celkové mortalitě (zejména u CVP $> 6 \text{ mm Hg}$). Význam renální kongesce v patogenezi akutního poškození ledvin pravděpodobně přesahuje rámec srdečního selhání. V experimentální studii jsme přímým měřením renální hemodynamiky prokázali dosud nepopsané významné zvýšení renálního venózního tlaku na modelu klinicky relevantního septického šoku [27]. Klinické důsledky uvedených studií jsou několiké:

1. rozvoj „kongestivního selhání ledvin“ v důsledku zvýšeného renálního žilního tlaku (zvýšení renálního afterloadu) může být dosud podhodnoceným mechanismem, který vede ke zhoršení funkce ledvin;
2. poznatky uvedených studií mohou přispět k objasnění mechanismů, které jsou zodpovědné za úspěch studie UNLOAD (Ultrafiltration vs IV Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure) [28], demonstrující pozitivní vliv periferní ultrafiltrace na snížení rehospitalizaci pacientů se srdečním selháním;
3. lze předpokládat koncepční posun zaměřený na rozvoj a zhodnocení léčebných strategií směřujících k selektivní redukci systémové žilní kongesce. Další výzkum, který vyhodnotí efektivitu a bezpečnost takových postupů a stanoví jasné léčebné cíle, je nezbytný a se zájmem očekáván.

Literatura

1. Kumar, A. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.*, 2006, 34, p. 1589–1596.
2. Bagshaw, S. M. et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med.*, 2009, 35, p. 871–881.
3. Bagshaw, S. M. et al. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit. Care*, 2008, 12, p. R47.

4. **Hoste, E. A. et al.** RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit. Care*, 2006, 10, p. R73.
5. **Kinsey, G. R. et al.** Inflammation in acute kidney injury. *Nephron Exp. Nephrol.*, 2008, 109, p. e102–e107.
6. **Dellinger, R. P. et al.** Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.*, 2008, 34, p. 17–60.
7. **Sakr, Y. et al.** High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest*, 2005, 128, p. 3098–3108.
8. **Payen, D. et al.** A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit. Care*, 2008, 12, p. R74.
9. **Bouchard, J. et al.** Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.*, 2009, 76, p. 422–427.
10. **Mehta, R. L. et al.** Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int.*, 2004, 66, p. 1613–1621.
11. **Rivers, E. et al.** Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, p. 1368–1377.
12. **Lin, S. M. et al.** A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Shock*, 2006, 26, p. 551–557.
13. **Wheeler, A. P. et al.** Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, p. 2213–2224.
14. **Triverio, P. A. et al.** Long-term prognosis after acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2009, 24, p. 2186–2189.
15. **Saudan, P. et al.** Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int.*, 2006, 70, p. 1312–1317.
16. **Hsu, C. Y.** Linking the population epidemiology of acute renal failure, chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2007, 16, p. 221–226.
17. **Macedo, E. et al.** Renal recovery following acute kidney injury. *Curr. Opin. Crit Care*, 2008, 14, p. 660–665.
18. **Basile, D. P.** Challenges of targeting vascular stability in acute kidney injury. *Kidney Int.*, 2008, 74, p. 257–258.
19. **Schmitt, R. et al.** Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.*, 2008, 52, p. 262–271.
20. **Krouzecky, A. et al.** Rhabdomyolysis –development, causes, sequelae and therapy. *Vnitr. Lek.*, 2003, 49, p. 668–672.
21. **Bosch, X. et al.** Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361, p. 62–72.
22. **Matejovic, M. et al.** Acute kidney injury in sepsis: is renal blood flow more than just an innocent bystander? *Intensive Care Med.*, 2007, 33, p. 1498–1500.
23. **Lappalainen, H. et al.** Elimination kinetics of myoglobin and creatine kinase in rhabdomyolysis: implications for follow-up. *Crit Care Med.*, 2002, 30, p. 2212–2215.
24. **Forman, D. E. et al.** Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43, p. 61–67.
25. **Mullens, W. et al.** Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, 53, p. 589–596.
26. **Damman, K. et al.** Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, 53, p. 582–588.
27. **Chvojka, J. et al.** Renal haemodynamic, microcirculatory, metabolic and histopathological responses to peritonitis-induced septic shock in pigs. *Crit Care*, 2008, 12, p. R164.
28. **Costanzo, M. R. et al.** Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 49, p. 675–683.

Poděkování: Podpořeno výzkumným záměrem MSM 0021620819 „Náhrada a podpora funkce některých životně důležitých orgánů“.

Došlo 26. 11. 2009.

Přijato 5. 2. 2010.

Adresa pro korespondenci:
Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D
I. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: matejovic@fnplzen.cz