

SPECIÁLNÍ ČLÁNEK

Zaměřeno na prerenální akutní poškození ledvin – nastal čas přepsat učebnice?

Matějovič Martin

I. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze
Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze, Fakultní nemocnice Plzeň

Anest. intenziv. Med., 25, 2014, č. 1, s. 25–28

SOUHRN

Akutní poškození ledvin představuje široké spektrum změn, od čistě funkčních až po závažné strukturální poškození renálního parenchymu. Frakční exkrece sodíku a poměr koncentrací kreatininu k hladině urey jsou v učebnicích uváděny jako nástroje vhodné k rozlišení mezi prerenálním AKI (PRA) a akutní tubulární nekrózou (ATN). Recentní studie však ukazují, že tyto tradiční ukazatele nejsou dostatečně spolehlivé a vhodné k diferenciální diagnostice základních skupin AKI. Tento článek je krátkým komentářem k nejaktuálnějším studiím, které hodnotily diagnostický a prognostický přínos uvedených obecně akceptovaných testů u kriticky nemocných.

KLÍČOVÁ SLOVA

akutní poškození ledvin – frakční exkrece sodíku – prerenální azotémie

ABSTRACT

Matějovič M.: Focused on pre-renal acute kidney injury – has the time come to rewrite the textbooks?

Acute kidney injury (AKI) represents a wide spectrum of changes ranging from purely “functional” to completely structural kidney damage. In medical textbooks, both the fractional excretion of sodium and serum blood urea nitrogen to creatinine ratio have been long considered as valuable tools to differentiate between prerenal AKI (PRA) and established acute tubular necrosis (ATN). Recent data suggest that these traditional biomarkers used to distinguish PRA from ATN are insufficiently reliable to be clinically relevant. This article is a brief commentary on the most recent studies evaluating the diagnostic value and prognostic ability of these widely accepted blood and urine parameters in critically ill patients.

KEYWORDS

acute kidney injury – fractional excretion of sodium – pre-renal azotemia

Změny v pre- a postglomerulární arteriolární rezistenci zajišťují konstantní krevní průtok a glomerulární filtraci na relativně široké škále změn středního arteriálního tlaku. Proces renální autoregulace je řízen kombinací preglomerulární vazodilatace a postglomerulární vazokonstrikce. Pokles tkáňového perfuzního tlaku na hodnotu, kdy se průtok orgánem stává

lineárně závislým na perfuzním tlaku, se nazývá autoregulační práh. Jeho hodnota je značně individuální, u zdravých ledvin se pohybuje na úrovni středního arteriálního tlaku kolem 70 mm Hg. Ztráta renální autoregulace a zvýšená intrarenální vazokonstrikce vedou k poklesu glomerulární filtrace a jsou hlavním mechanismem tzv. pre-renální azotémie (PRA). Pokud je

vyvolávající příčina včas korigována, jde o čisté funkční a reverzibilní dysfunkci, strukturální integrita ledvinné tkáně je neporušena. Pokud však vyvolávající inzult není eliminován, vede perzistující renální hypoperfuze k ischemické akutní tubulární nekróze (ATN). Akutní prerenální dysfunkci ledvin mohou kromě hypovolémie, hypotenze či nízkého srdečního vývoje vyvolat či potencovat léky, které interferují s renální autoregulací. Příkladem jsou nesteroidní antiflogistika, inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu či blokátory receptorů pro angiotenzin II. Tyto léky mohou vést k rozvoji AKI, zejména za stavů hypovolémie, hypotenze, u starších nemocných s pokročilou aterosklerózou, intrarenální nefrosklerózou, u pacientů s preexistující renální nedostatečností či u nemocných s pokročilým srdečním selháním, jaterní cirhózou, nefrotickým syndromem a stenózou renálních tepen [1]. PRA a ATN společně představují až 75 % všech případů AKI. Časná detekce a korekce prerenálních příčin AKI může zabránit rozvoji strukturálního poškození tubulů a tím i progresi AKI a naopak, nepřiměřená tekutinová resuscitace může přispět k otoku renálního parenchymu a ve svém důsledku ke zhoršení ATN. Rozlišení obou diagnostických skupin je i prognosticky cenné. ATN má podstatně horší prognózu a rizika komplikací [2]. Historicky všechny učebnice uvádí jako dvě základní diagnostické pomůcky, doporučované společně s klinickým úsudkem k odlišení funkčních forem AKI (tj. PRA) od strukturálních (tj. ATN), frakční exkrece sodíku do moči (FENa) a poměr sérové urey k sérovému kreatininu. Fyziologicky, pokud jsou tubulární funkce nepoškozeny, je renální vazokonstrikce spojena se zvýšenou tubulární reabsorpcí sodíku, tj. FENa je nižší než 1 %. Podobně disproporce mezi relativně nižší koncentrací sérového kreatininu a nepřiměřeně zvýšenou hladinou sérové urey signalizuje zvýšenou reabsorpci urey, tj. prerenální etiologii AKI. V české literatuře je obvykle poměr koncentrací kreatininu (v $\mu\text{mol/l}$) k hladině urey (v mmol/l) ≤ 10 považován za indikátor PRA. V zahraniční literatuře je za ukazatel PRA zakotven poměr blood urea nitrogen (BUN, mg/dl) k sérovému kreatininu (mg/dl) > 20 .

Spolehlivost obou tradičně uváděných indikátorů PRA testovaly dvě recentní studie [3, 4]. V první studii Pons et al. testovali diagnostický přínos časných změn močových nálezů pro rozlišení mezi přechodným (tj. pre-renálním) a perzistentním AKI. Studie se zúčastnilo 6 center a 244 kriticky nemocných. Autoři prospektivně stanovovali v moči natrium, ureu a kreatinin každých 6 hodin v prvních 24 hodinách od přijetí na jednotku intenzivní péče. PRA bylo definováno

jako AKI, jehož příčinou je renální hypoperfuze a které je reverzibilní do 3 dnů ($\geq 50\%$ pokles S-kreatininu nebo jeho normalizace nebo obnova diurézy bez použití diuretik). Podle definice mělo z kohorty pacientů 54 PRA (22 %), 93 perzistentní AKI (38 %) a 97 nemocných bylo bez AKI (40 %). Žádný ze sledovaných ukazatelů (FENa, frakční exkrece urey, poměr koncentrace urey v moči a séru, poměr koncentrace kreatininu v moči a séru) nerozlišil v době přijetí PRA od perzistentního AKI (plocha pod ROC 0,5–0,59), včetně podskupiny pacientů bez diuretik a sepse. Výpovědní hodnota těchto ukazatelů se nezlepšila ani při dynamickém hodnocení jejich změn v čase (plocha pod ROC ≤ 65 pro všechny parametry). Autoři uzavírají, že žádný z testovaných parametrů není vhodný pro rozlišení mezi tranzitorními a perzistentními formami AKI. Ve druhé studii Rachoín et al. retrospektivně analyzovali vztah mezi hodnotami poměru BUN (mg/dl)/kreatinin (mg/dl) (BCR) a prognózou u 1010 kriticky nemocných. Pacienti s BCR > 20 byli obecně starší, měli vyšší tíži akutního stavu a měli vyšší prevalenci diabetu, hypertenze, chronického srdečního selhání a CHOPN. Vztah mezi mortalitou a BCR měl tvar křivky J. BCR > 20 byl spojen s vyšší mortalitou. Závěr autorů je, že poměr BCR by neměl být používán k posouzení pre-renální etiologie AKI u kriticky nemocných.

Více než 70 let používáme tradiční dělení AKI na pre-renální, renální a postrenální [5]. Zatímco diagnostika postrenální příčiny AKI nečiní v klinické praxi potíže, rozlišení mezi PRA a ATN je problematické z řady důvodů. Konceptně je nutné na tyto skupiny pohlížet jako na pracovní diagnózy než jako na choroby. PRA a ATN mohou koexistovat u stejného pacienta, kdy některé oblasti ledvin mohou vykazovat známky ATN, zatímco v jiných částech parenchymu jsou tubuly morfologicky zcela normální. Chybějící důkazy o existenci ATN jako patomorfologického substrátu perzistentního AKI dále komplikují diskutovanou problematiku [6]. Z tohoto pohledu lze patofyziologické dělení považovat za nepřínosné či dokonce kontraproduktivní. Na druhou stranu je rozpoznání a včasná léčba extrarenálních příčin AKI zcela zásadní (korekce hypovolémie, hypotenze, nitrobřišní hypertenze apod.). Diskutované práce [3, 4] však doplňují několik dalších studií, poukazujících na omezenou diagnostickou a prognostickou spolehlivost tradičních vyšetření močového biochemismu [7, 8, 9]. Uvedené studie rovněž odhalují nedostatky v podobě neexistující obecně akceptované definice PRA [10]. Bez existence zlatého diagnostického standardu je obtížné posuzovat spolehlivost jakéhokoliv diagnostického testu.

Z těchto důvodů zatím selhaly i studie testující schopnost nových biomarkerů (NGAL) rozlišit mezi tranzitorními a perzistujícími formami AKI [11]. Problematickou je i pragmatická definice PRA, založená na době trvání AKI. Chybí totiž podklady pro určení konkrétního časového „cut-off“. Není zřejmé, zda to má být 24, 48 nebo často uváděných 72 hodin. Ve velké epidemiologické studii (více než 3 000 pacientů s AKI) Uchino et al. zjistili, že pravděpodobnost úmrtí je ve srovnání s pacienty bez AKI 2krát vyšší u nemocných s krátkodobým trváním AKI (< 3 dny) a 6krát vyšší u perzistujících forem AKI (> 3 dny) [12]. Problém však je, že mortalita se v této studii zvyšovala bez existence konkrétního cut-off. AKI se tak jeví jako kontinuum, kdy jeho trvání, následky a reverzibilita jsou pravděpodobně více závislé na závažnosti a trvání vyvolávajícího inzultu než na různých patofyziologických mechanismech [13].

Existuje řada důvodů, proč konvenční testy původně určené k rozlišení hlavních kategorií AKI vykazují malou výpovědní hodnotu. FENa je ovlivněna řadou faktorů, např. tekutinovou resuscitací, katecholaminami, diuretiky, aminoglykosidy. Fyziologická odpověď na renální hypoperfuzi je rovněž narušena za přítomnosti glykosurie, u pokročilé renální nedostatečnosti nebo u transplantovaných ledvin. Nízké hodnoty FENa jsou rovněž přítomny u septických forem AKI, rabdomyolýzy nebo kontrastem indukovaného AKI, aniž by reflektovaly globální renální hypoperfuzi [14]. Souhrnně studie ukazují, že FENa nekoreluje se závažností AKI a selhává v predikci rozvoje či progresu AKI, potřeby náhrady funkce ledvin nebo mortality [8]. Nepřiměřený poměr kreatininu a urey je rovněž desítky let pokládán za pomocný ukazatel funkční PRA, která je obecně považována jako forma AKI s lepší prognózou, ve srovnání se pokročilými formami AKI. Studie Rachoína et al. paradoxně ukazuje výsledky opačné – vysoký poměr BCR předurčuje vyšší mortalitu [4].

Podobně jako FENa je i BCR fyziologicky odvodněný biochemický marker renální hypoperfuze, avšak za předpokladu, že ostatní determinanty BCR jsou konstantní. To však není případ kriticky nemocných. Kritický stav je spojen s významným proteinovým katabolismem a zvýšenou produkcí urey. Hodnoty urey jsou významně ovlivněny i dalšími faktory (parentální výživou, krvácením do GIT, exogenním přívodem steroidů apod.). Vztah mezi závažností akutního stavu a proteinovým katabolismem může zčásti vysvětlovat pozorovanou asociaci mezi BCR a mortalitou ve studii Rachoína et al. [4]. Spojitost vyššího věku s vyššími hod-

notami BCR může být také odůvodněna menší svalovou hmotou starších pacientů a tudíž nižší produkcí kreatininu. Navíc produkce kreatininu je inverzně spojená se závažností stavu a mortalitou. Čili jak vyšší urea, tak nižší kreatinin jsou v kritických stavech samy o sobě faktory asociované s mortalitou. Z toho také vyplývá, že jejich poměr je determinován řadou dalších faktorů, nejen prerenální etiologií AKI.

Lze konstatovat, že izolované hodnocení FENa či BCR je samo o sobě nedostatečné pro hodnocení patofyziologie AKI u kriticky nemocných. Špatná, od klinického kontextu oddělená interpretace FENa či BCR může znamenat nesprávné klinické rozhodnutí, např. nevhodně zahájené podávání infuzních roztoků, vedoucí ke zhoršení funkcí mimoreálních orgánů či nepřiměřené pozitivní kumulativní bilanci tekutin se všemi jejími negativními důsledky. Podobně vyšší hodnoty FENa či normální hodnoty BCR neopravňují k jakýmkoliv diagnostickým závěrům a léčebným rozhodnutím.

LITERATURA

1. Matějovič, M. Desatero akutního selhání ledvin. *Postgraduální medicína*, 2011, 13, p. 27–34.
2. Esson, M. L., Schrier, R. W. Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Ann. Intern. Med.*, 2002, 137, 9, p. 744–752.
3. Pons, B., Lautrette, A., Oziel, J., Dellamonica, J., Vermesh, R., Ezingard, E., Mariat, C., Bernardin, G., Zeni, F., Cohen, Y., Tardy, B., Souweine, B., Vincent, F., Darmon, M. Diagnostic accuracy of early urinary index changes in differentiating transient from persistent acute kidney injury in critically ill patients: multicenter cohort study. *Crit. Care*, 2013, 17, p. R56.
4. Rachoín, J. S., Daher, R., Moussallem, C., Milcarek, B., Hunter, K., Schorr, C., Abboud, M., Henry, P., Weisberg, L. S. The fallacy of the BUN: creatinine ratio in critically ill patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2012, 27, 6, p. 2248–2254.
5. Fishberg, A. M. Prerenal azotemia and the pathology of renal blood flow. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 1937, 13, p. 710–732.
6. Takasu, O., Gaut, J. P., Watanabe, E., To, K., Fagley, R. E., Sato, B., Jarman, S., Efimov, I. R., Janks, D. L., Srivastava, A., Bhayani, S. B., Drewry, A., Swanson, P. E., Hotchkiss, R. S. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, 187, p. 509–517.
7. Bagshaw, S. M., Langenberg, C., Bellomo, R. Urinary biochemistry and microscopy in septic acute renal failure: a systematic review. *Am. J. Kidney Dis.*, 2006, 48, p. 695–705.
8. Bagshaw, S. M., Bennett, M., Devarajan, P., Bellomo, R. Urine biochemistry in septic and non-septic acute kidney injury: a prospective observational study. *J. Crit. Care*, 2012. doi:pii: S0883-9441(12)00334-6. 10.1016/j.jcrrc.2012.10.007.
9. Claude-Del Granado, R., Macedo, E., Mehta, R. L. Urine microscopy in acute kidney injury: time for a change. *Am. J. Kidney Dis.*, 2011, 57, p. 657–660.

INTENZIVNÍ MEDICÍNA

10. Macedo, E., Mehta, R. L. Prerenal failure: from old concepts to new paradigms. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2009, 15, p. 467–473.

11. Nickolas, T. L., Schmidt-Ott, K. M., Canetta, P. et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012, 59, p. 246–255.

12. Uchino, S., Bellomo, R., Bagshaw, S. M., Goldsmith, D. Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2010, 25, p. 1833–1839.

13. Schneider, A. G., Bellomo, R. Urinalysis and pre-renal acute kidney injury: time to move on. *Crit. Care*, 2013, 17, 3, p. 141.

14. Prowle, J., Bagshaw, S. M., Bellomo, R. Renal blood flow, fractional excretion of sodium and acute kidney injury: time for a new paradigm? *Curr. Opin. Crit. Care*, 2012, 18, 6, p. 585–592.

Poděkování: Práce byla podpořena Programem rozvoje vědních oborů Karlovy univerzity (projekt P36) a projektem CZ.1.05/2.1.00/03.0076 Evropského fondu pro regionální rozvoj.

Do redakce došlo dne 1. 7. 2013.

Do tisku přijato dne 20. 10. 2013.

Adresa pro korespondenci:

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

I. interní klinika, Biomedicínské centrum

Fakultní nemocnice Plzeň

Alej svobody 80

305 06 Plzeň

e-mail: matejovic@fnplzen.cz

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny

Platinový partner:

B | BRAUN
SHARING EXPERTISE



**FRESENIUS
KABI**

abbvie

Zlatý partner:



MSD



COVIDIEN

positive results for life™

Stříbrný partner:

Teleflex®

WWW.CSARIM.CZ