

## Lze u pacientů s pokročilou renální insuficiencí předpovědět riziko vývoje terminálního selhání ledvin a smrti?

Landray MJ, Emberson JR, Blackwell L, et al. Prediction of ESRD and death among people with CKD: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2010;56:1082–1094.

**D**le amerických i evropských analýz má cca 5–10 % dospělé populace chronické onemocnění ledvin ve stadiu 3–5 (glomerulární filtraci < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Tito pacienti mají ve srovnání s osobami s normální glomerulární filtrací významně vyšší mortalitu a kardiovaskulární morbiditu a jsou ve zvýšeném riziku progresu do terminálního selhání ledvin. Individuální predikce smrti nebo rizika vývoje terminálního selhání ledvin a doby do terminálního selhání ledvin je však u těchto pacientů velmi obtížná.

Kardiovaskulární riziko nelze u pacientů s chronickým onemocněním ledvin odhadovat podle skórovacích systémů (např. Framinghamského) získaných na základě dat z běžné populace a založených na klasických kardiovaskulárních rizikových faktorech. Jedním z důvodů je, že u pacientů s chronickým onemocněním ledvin se vedle kumulace klasických kardiovaskulárních rizikových faktorů vyskytují i další netradiční („uremické“) rizikové faktory (převodnění, anémie, hyperhomocysteinémie, hyperfosfatémie aj.). U pacientů s pokročilou renální insuficiencí byla navíc popsána tzv. reverzní epidemiologie klasických kardiovaskulárních rizikových faktorů (nízký krevní tlak jako negativní prediktor kardiovaskulární prognózy vzhledem k současné přítomnosti chronického srdečního selhání, nízký cholesterol jako negativní prediktor vzhledem k současné malnutrici – nejvyšší mortalitu mají mezi pacienty s terminálním selháním ledvin pacienti s nízkým systolickým krevním tlakem a nízkým sérovým cholesterolem).

Cílem komentované studie bylo definovat na prospektivně sledované kohortě pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 3–5 rizikové faktory mortality a vývoje terminálního selhání ledvin.

V období 1997–1999 byla z pacientů vyšetřených na nefrologickém oddělení v Birminghamu ve Velké Británii vytvořena kohorta 382 dosud nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) ve stadiu 3–5 (88 pacientů ve stadiu 3, 178 pacientů ve stadiu 4 a 116 pacientů ve stadiu 5), v průměrném věku 61,5 roku s průměrnou glomerulární filtrací 21,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. V kohortě bylo 64,9 % mužů, 88 % bylo bělošského původu, 17,3 % bylo diabetiků, 20 % pacientů mělo elektrokardiografické známky hypertrofie levé komory. Průměrný BMI byl 26,6 a průměrný krevní tlak byl 152/84 mm Hg. Aktivních kuřáků bylo 12,6 %, 50 % pacientů byli bývalí kuřáci, 36 % pacientů nikdy nekouřilo. Antihypertenziva užívalo 83 % pacientů, 27 % pacientů užívalo kyselinu acetylsalicylovou, 35 % deriváty vitamínu D, 25 % deriváty železa, jen 9 % pacientů bylo léčeno erythropoetinem.

Roční riziko terminálního selhání ledvin bylo jen 1,6 % u pacientů s CKD 3 (žádný pacient v této podskupině neselhal dříve než za čtyři roky), 9,6 % u pacientů s CKD 4 a 58,2 % u pacientů s CKD 5. U pacientů s CKD 4 byla střední doba do selhání ledvin asi o pět let delší než u pacientů s CKD 5. Během střední doby sledování trvající šest let zemřelo 150 pacientů (6,5 % ročně), u pacientů, u nichž se vyvinulo terminální selhání ledvin, byla roční mortalita výrazně vyšší u těch, kteří byli léčeni dialýzou (8,3 %), než u pacientů po transplantaci (0,5 %). Roční mortalita stoupala se stadiem CKD; u pacientů s CKD 3 činila 3,9 %, u pacientů ve stadiu 4 byla 6,3 % a 9,2 % ve stadiu 5. Každý pokles glomerulární filtrace o 30 % zvyšoval zhruba trojnásobně riziko terminálního selhání ledvin a 1,3krát riziko smrti. U pacientů se vstupní glomerulární filtrací > 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bylo riziko úmrtí vyšší než riziko vývoje terminálního selhání ledvin.

Pro riziko vývoje terminálního selhání ledvin byly definovány čtyři hlavní rizikové faktory: sérová koncentrace kreatininu (poskytovala 80 % celkové informace), fosfatémie, poměr albumin/kreatinin v moči a ženské pohlaví. Výpovědní hodnota těchto čtyř prediktorů byla stejná jako výpovědní hodnota všech 21 různých klinických a laboratorních faktorů, které byly vstupně k dispozici. O 50 % vyšší vstupní hodnota kreatininu byla spojena s 3,25krát vyšším relativním rizikem vývoje terminálního selhání ledvin v průběhu sledování. Toto riziko ale klesalo s dobou sledování (relativní riziko bylo 4,71 v prvních dvou letech sledování, ale jen 2,43 v dalších letech sledování). Relativní riziko vývoje terminálního selhání ledvin bylo o 50 % vyšší pro 30% vzestup fosfatémie a pětinašobný vzestup poměru albumin/kreatinin v moči. Bylo také 2,09krát vyšší u žen než u mužů.

Také pro mortalitu byly definovány čtyři hlavní rizikové faktory: hodnota NT-pro-BNP, věk, kouření a zvýšené hodnoty troponinu T. Mortalita byla téměř dvojnásobná (RR = 1,95) pro každý vzestup věku o 15 let, každý pětinašobný vzestup NT-pro-BNP (RR = 1,72), aktivní kuřáctví (RR = 2,36) a pozitivní troponin T (RR = 1,83).

Rizikové faktory mortality i terminálního selhání ledvin byly použity pro vývoj rovnic k predikci rizika. Tyto rovnice pak byly úspěšně validovány na souboru 213 dosud nedialyzovaných pacientů s CKD 3–5 z východního Kentu.

### ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Tesář, DrSc.**

Komentovaná studie potvrdila, že pacienti s pokročilou renální insuficiencí (zejména při glomerulární filtraci < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) mají vysokou mortalitu a vysoké riziko progresu do terminálního selhání ledvin. Pacienti s glomerulární filtrací > 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mají vyšší riziko smrti než terminálního selhání ledvin, u pacientů s pokročilejší renální insuficiencí je riziko terminálního selhání ledvin vyšší než mortalita. Vyšší riziko terminálního selhání ledvin u pacientů s pokročilejší renální insuficiencí může pochopitelně souviset s vývojem renálního onemocnění před okamžikem vstupu pacientů do sledování. Pacienti, kteří progredovali rychleji již před tímto okamžikem, mají v okamžiku vstupu do kohorty vyšší sérovou koncentraci kreatininu a tito pacienti i nadále progredují rychleji než pacienti, kteří mají v okamžiku vstupu do kohorty koncentraci kreatininu nižší. S touto představou je kompatibilní i vyšší riziko progresu do terminálního selhání ledvin v prvních dvou letech (pozitivní selekce rychle progredujících pacientů). Je zřejmé, že nevýhodou takovéto poměrně malé studie je, že neumožňuje posoudit vliv základního renálního onemocnění, který je určitě pro rychlost progresu renální insuficience velmi důležitý, ne-li rozhodující.

Sérová koncentrace kreatininu byla v komentované studii nejdůležitějším prediktorem progresu a asociace mezi hodnotou kreatininu a věkem může být jedním z důvodů, proč věk v této studii (na rozdíl od některých jiných studií – Keane et al., 2006; Bash et al., 2010) nezávislým prediktorem progresu nebyl. Jedním z prediktorů byl i ženské pohlaví. Interpretace není zcela snadná, ale jedním z vysvětlení může být, že ženy mají obvykle (vzhledem k tělesným proporcím) při stejné koncentraci kreatininu nižší glomerulární filtraci.

Prediktory progresu do terminálního selhání ledvin se v různých studiích (Keane et al., 2006; Kent et al., 2007; Wakai et al., 2006; Levin et al., 2008; Johnson et al., 2008) příliš neliší. Kromě ukazatelů renální funkce (hodnota kreatininu, kalkulovaná glomerulární filtrace) a proteinurie jsou to zejména faktory, které úzce s renální funkcí korelují (např. krevní tlak, anémie, fosfatémie).

Naproti tomu prediktory mortality jsou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin zcela odlišné a souvisejí zejména s rizikem (věk, kouření) nebo již přítomností (hladina NT-pro-BNP, hladina troponinu T) srdečního onemocnění. Zvýšená sérová koncentrace NT-pro-BNP zřejmě souvisí s přítomností hypertrofie levé komory a její systolické či diastolické dysfunkce, převodnění a ischemie, i když hodnota NT-pro-BNP u pacientů s chronickým onemocněním ledvin také koreluje s koncentrací kreatininu (Vickery et al., 2005), a může tedy odrážet vyšší stupeň renální insuficience. Zvýšená sérová koncentrace troponinu T také souvisí se současnou přítomností hypertrofie levé komory a její dysfunkce s nekrotizací myokardu. Oba tyto faktory jsou prediktory celkové a kardiovaskulární mortality kromě chronického onemocnění ledvin i v jiných populacích, NT-pro-BNP v běžné populaci i u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním či srdečním selháním, troponin T u starších lidí v běžné populaci.

Je zřejmé, že u pacientů s chronickým onemocněním ledvin nelze použít klasické modely predikce mortality, které fungují u běžné populace s normální renální funkcí. Modely vytvořené na základě různých kohort a dlouhodobého sledování obvykle maximálně několika stovek pacientů z několika klinických studií vytvořily několik modelů a predikčních rovnic, které se sice v základních rysech podobají, jednotlivé prediktivní faktory jsou ale (s výjimkou kreatininu a proteinurie) odlišné a také váha jednotlivých faktorů není stejná. Spolehlivější a v praxi využitelné modely a predikční rovnice by měly být odvozeny z podstatně větších (mnohatisícových) kohort s předem definovanými potenciálními predikčními faktory (včetně diagnózy základního renálního onemocnění) a dostatečně dlouhou dobou sledování. Takto odvozené predikční rovnice by pak měly být validovány na dobře definovaných rozsáhlých a kvalitně sledovaných souborech pacientů s CKD 3–5 u různých rasových a etnických skupin.

#### Literatura

- Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk of incident ESRD: a comprehensive look at cardiovascular risk factors and 17 years of follow-up in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2010;55:31–41.
- Johnson ES, Thorp ML, Platt RW, et al. Predicting the risk of dialysis and transplant among patients with CKD: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 653–660.
- Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, et al.; for the RENAAL Study Investigators. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:761–767.
- Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, et al.; for the AIPRD Study Group. Progression risk, urinary protein excretion and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1959–1965.
- Levin A, Djurdjev O, Beaulieu M, et al. Variability and risk factors for kidney disease progression and death following attainment of stage 4 CKD in a referred cohort. *Am J Kidney Dis* 2008;52:661–671.
- Vickery S, Price CP, John RI, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2005;46:610–620.
- Wakai K, Kawamura T, Endoh M, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:2800–2808.