

## Akutní poškození ledvin a prognóza pacientů s akutní závažnou hypertenzí

Szzech LA, Granger CB, Dasta JE, Amin A, Peacock WF, McCullough PA, Devlin JW, Weir MR, Katz JN, Anderson FA Jr, Wyman A, Varon J; Studying the Treatment of Acute Hypertension Investigators. *Acute kidney injury and cardiovascular outcomes in acute severe hypertension. Circulation* 2010;121:2183–2191.

Chronické onemocnění ledvin (CKD) a akutní poškození ledvin (AKI) jsou spojeny se zvýšeným rizikem úmrtí. Arteriální hypertenze je dobře dokumentovanou příčinou chronického selhání ledvin a podobně je znám i nepříznivý vliv vysokého krevního tlaku na progresivní pokles glomerulární filtrace bez ohledu na základní příčinu CKD. Existuje rovněž dostatek důkazů pro příznivý vliv správně vedené antihypertenzní léčby na zpomalení poklesu funkce ledvin u chronických nefropatií. Naopak víme mnohem méně o vlivu akutní akcelerace hypertenze na funkci ledvin. Vztah mezi AKI a CKD u pacientů se závažnou akutní hypertenzí studovala skupina vědců v rámci iniciativy „Studying the Treatment of Acute Hypertension (STAT) registry“.

STAT je observační multicentrická americká studie, která sleduje rutinní management a osud pacientů s akutní závažnou hypertenzí léčených v prostředí jednotek intenzivní péče nebo urgentního příjmu (tzn. kde je možná intravenózní antihypertenzní terapie a současná invazivní monitorování krevního tlaku). Autoři analyzovali data od 1 566 dospělých pacientů, kteří splnili následující kritéria pro závažnou akutní hypertenzi: systolický krevní tlak > 180 mm Hg a/nebo diastolický krevní tlak > 110 mm Hg a současná léčba hypertenze kontinuální intravenózní infuzí v prvních 24 hodinách hospitalizace. Použitá antihypertenziva zahrnovala diltiazem, enalapril, esmolol, fenoldopam, hydralazin, labetalol,

metoprolol, nicardipin, nitroglycerin, phentolamin, nitroprusid sodný a verapamil. Ze studie byli vyloučeni nemocní v perioperačním nebo v peripartálním období a pacienti, u nichž byla léčba zahájena odloženě (po 24 hodinách od přijetí) či pokud nevyžadovali intravenózní terapii hypertenze. Sérové koncentrace kreatininu byly registrovány ve čtyřech časových bodech: v období 12 měsíců předcházejících hospitalizaci (pokud bylo vyšetření provedeno), v době přijetí a v době propuštění z nemocnice a zaznamenána byla i nejvyšší dosažená hodnota kreatininu za hospitalizace. Glomerulární filtrace byla odhadnuta dle MDRD. Stupeň chronického onemocnění ledvin byl kategorizován dle K-DOQI: normální funkce ledvin > 90 ml/min, mírná dysfunkce 60–89 ml/min, středně závažná 30–59 ml/min, závažná < 30 ml/min a vyžadující dialýzu. Relativní změna v glomerulární filtraci byla vypočtena rozdílem nejnižší zaznamenané hodnoty a nejčasněji získané (tj. před hospitalizací nebo v době přijetí) děleným nejčasněji získanou. Akutní změna ve funkci ledvin byla následně kategorizována dle kritérií RIFLE (tj. risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease). Rozdíl menší než 25 % byl klasifikován jako žádná změna funkce ledvin, pokles odhadnuté glomerulární filtrace o 25–50 % jako „risk“, o 50–75 % jako „injury“ a pokles o více než 75 % jako „failure“. Pacienti v konečném stadiu CKD byli analyzováni odděleně.

Dle uvedených kritérií mělo 79 % pacientů s akutní závažnou hypertenzí přinejmenším mírnou formu CKD (stadium II). Stadia II, III, IV a V byla ve sledované populaci zastoupena 32 %, 23 %, 11 % a 11 %. Pacienti se závažnějším stupněm CKD měli všeobecně vyšší krevní tlak a měli více komorbidit (onemocnění srdce, diabetes mellitus, ICHDK). Tato populace měla rovněž častější komplikace v podobě levostranného srdečního selhání, non-Q infarktu myokardu a největšího registrovaného poklesu funkce ledvin v rámci AKI. Z celkové kohorty se AKI dle předdefinovaných kritérií nevyvinulo u 64 % nemocných, 15 % mělo akutní pokles glomerulární filtrace v rozmezí 25–50 % výchozí hodnoty, u 4,2 % došlo k poškození ledvin (tj. „injury“ dle RIFLE) a u 3,6 % pacientů k akutnímu selhání ledvin (tj. „failure“ a „loss“ dle RIFLE). K akutnímu poškození ledvin častěji došlo u pacientů s CKD, diabetem a ICHDK. S výjimkou nižší „baseline“ glomerulární filtrace u pacientů, jejichž stav byl následně komplikován závažnou formou AKI (30,1 vs. 54,0 ml/min,  $p < 0,0001$ ), nebyly shledány významné rozdíly mezi jednotlivými RIFLE kategoriemi v době přijetí (tj. krevní tlak, etnická skupina, přítomnost dalších komorbidit). Určité rozdíly byly nalezeny mezi typy antihypertenziv užívanými v době přijetí ve vztahu ke kategorii AKI. Větší část pacientů s AKI užívala diuretika před přijetím ( $p < 0,001$ ). Žádné rozdíly nebyly zaznamenány ve vztahu k inhibitorům ACE či blokátům  $AT_1$  receptorů pro angiotensin II. Rozvoj závažnějších forem AKI byl provázen vyšším rizikem dalších orgánových komplikací, především akutním levostranným srdečním selháním, srdeční zástavou a zhoršením neurologických funkcí ( $p < 0,0001$  ve všech případech). Volba akutní medikace, její načasování a dosažení 10% redukce systolického krevního tlaku se nelišily mezi jednotlivými kategoriemi AKI. Závažnější formy AKI však byly provázeny potřebou delší intravenózní antihypertenzní terapie a kombinací více léčiv. Pacienti s AKI měli vyšší nemocniční ( $p < 0,001$ ) i 90denní mortalitu ( $p = 0,003$ ) a vyšší pravděpodobnost rehospitalizace pro selhání ledvin ( $p = 0,001$ ) nebo srdeční selhání ( $p = 0,034$ ). Mnohorozměrná analýza prokázala, že jakýkoli akutní pokles glomerulární filtrace během hospitalizace byl nezávisle spojen s vyšším rizikem úmrtí (odd ratio 1,05;  $p = 0,026$  na 10 ml/min poklesu filtrace). Autoři komentované studie uzavírají, že CKD je velmi častou komorbiditou (80 %) u pacientů přijímaných s akutní

těžkou hypertenzí a že AKI je častou formou (34 %) akutní orgánové dysfunkce, především u pacientů s CKD. Jakákoli kategorie AKI je spojena s větším rizikem morbidit a mortality.

## ■ KOMENTÁŘ

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

V čem spočívá přínos této observační studie? Jde o první studii, která poukazuje na vztah mezi rozvojem AKI a horší morbiditou a mortalitou u populace pacientů s akutní závažnou hypertenzí. Studie tak rozšiřuje spektrum akutních onemocnění, jejichž společným rysem je nápadně vyšší riziko krátkodobých i dlouhodobých komplikací, včetně vyššího rizika úmrtí, pokud dojde i k mírnému zhoršení funkce ledvin (Bagshaw et al., 2005; Loefet al., 2005; Lafrance a Miller, 2010; James et al., 2010; Coca et al., 2010). Je však nutné připustit, že závažnější formy AKI byly provázeny vyšším vstupním krevním tlakem, a tudíž nelze vyloučit, že spojitost s dalšími komplikacemi (akutní srdeční selhání, srdeční infarkt) odráží spíše tíži hypertenzní epizody než přímé komplikace AKI. Vliv AKI na dysfunkci vzdálených orgánů však lze přinejmenším teoreticky připustit. Argumentem k tomuto tvrzení je řada recentních studií, které přesvědčivě prokázaly vliv AKI na poruchu funkce vzdálených orgánů včetně srdce, plic či mozku (Li et al., 2009). Komentovaná studie rovněž ukazuje, že pacienti s CKD jsou v případě závažné akcelerace arteriální hypertenze vystaveni velmi vysokému riziku rozvoje AKI se všemi neblahými důsledky na dlouhodobý osud ledvin. Pozornost kliniků tak musí být věnována nejen dlouhodobé léčbě hypertenze, ale i časné identifikaci a terapii její akcelerace, včetně pečlivé monitorace renálních funkcí. Akutní zhoršení funkce ledvin by mělo být v kontextu uvedené studie interpretováno jako marker, který identifikuje vysoce rizikovou populaci pacientů, a to jak z krátkodobého, tak i z dlouhodobého hlediska. Studovaná populace nemocných může být rovněž vhodným kandidátem pro uplatnění nových renálních biomarkerů, které by umožnily časnější detekci AKI, a tím i včasější léčebnou intervenci.

Jaká jsou hlavní omezení studie? Pomineme-li její observační charakter, tak je to především otázka zvolených definic pro CKD

a AKI a jejich časové souvislosti. Jak uvádí v doprovodném editoriale prof. Chertow, vysoké procento pacientů klasifikovaných do skupiny CKD (téměř 4 z 5 pacientů ve sledované kohortě) může být značně nadhodnoceno (Chertow, 2010). Důvodem toho jsou dvě skutečnosti: 1) odhad glomerulární filtrace dle MDRD (původně odvozený od populace pacientů s glomerulární filtrací 25–55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) u nemocných s mírnou formou CKD podhodnocuje dle některých studií skutečnou glomerulární filtraci (Glasscock, 2009); 2) diagnóza CKD byla učiněna pouze na základě jednoho výsledku sérové koncentrace kreatininu (na rozdíl od standardní definice snížené glomerulární filtrace po dobu alespoň tří měsíců), a to v řadě případů až v době přijetí do nemocnice, kdy případná elevace kreatininu mohla již odrážet rozvoj AKI. Prevalence AKI může být podobně uměle vysoká vzhledem k tomu, že autoři vycházeli pouze ze dvou hodnot kreatininu (baseline a nadir) a nezohlednili délku hospitalizace a počet stanovení kreatininu. Důsledkem může být fakt, že někteří pacienti klasifikováni jako CKD a AKI ve skutečnosti neměli ani CKD ani AKI.

Dalším relativně závažným nedostatkem je definice „akutní“ závažné hypertenze. Ze studie není patrné, zda hypertenze v době přijetí byla skutečně akutní nebo chronická (89 % nemocných mělo anamnézu hypertenze). Otázkou zůstává, zda u pacientů s akutní závažnou hypertenzí existuje ideální léčebný postup a zda terapie zaměřená na snížení rizika rozvoje AKI sníží i rizika spojená s vyšší krátkodobou i dlouhodobou morbiditou a letalitou těchto nemocných. Podobně je důležité pochopit mechanismy, které spojují onemocnění ledvin s kardiovaskulární morbiditou.

## Literatura

Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population based study. *Crit Care* 2005;9:R700–R709.

James MT, Ghali WA, Tonelli M, et al. Acute kidney injury following coronary angiography is associated with a long-term decline in kidney function. *Kidney Int* 2010 [Epub ahead of print]

Lafrance J-P, Miller DR. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:345–352.

Li X, Hassoun HT, Santora R, Rabb H. Organ crosstalk: the role of the kidney. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:481–487.

Loef BG, Epema AH, Smilde TD, et al. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:195–200.