

Doporučení pro prevenci akutního poškození ledvin a ochranu renálních funkcí na jednotkách intenzivní péče: evidence- nebo eminence-based medicine?

Joannidis M, Druml W, Forni LG, Groeneveld AB, Honore P, Oudemans-van Straaten HM, Ronco C, Schetz MR, Woittiez AJ. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: Expert opinion of the working group for nephrology, ESICM. *Intensive Care Med* 2010. Epub ahead of print.

Akutní poškození ledvin (acute kidney injury – AKI) je rostoucím zdravotnickým problémem, spojeným s výraznou krátkodobou i dlouhodobou morbiditou a mortalitou (Novák et al., 2009). AKI získané v nemocnici postihuje 5–7 % všech hospitalizovaných pacientů a jeho prevalence strmě narůstá. Nejčastějšími vyvolávajícími faktory vzniku AKI v nemocnici jsou sepsa (50 % všech epizod AKI na jednotkách intenzivní péče – JIP), velké chirurgické výkony (především kardiochirurgické a cévní), hypovolémie, těžká pankreatitida, nefrotoxická léčiva (antibiotika, nesteroidní antirevmatika, chemoterapeutika, antivirotika, kontrastní látky, imunosupresiva aj.) a radiokontrastní látky. V prostředí JIP je rozvojem AKI postiženo 36–67 % pacientů. Mortalita izolovaného nekomplikovaného AKI, které může být léčeno mimo JIP, je významně nižší (10 %) než v případech, kdy je AKI součástí syndromu multiorgánové dysfunkce (50–70 %). Akutní poškození ledvin není pouhou koexistující patologií, ale přímo přispívá k mortalitě nemocných a je jednou z opomíjených příčin chronického onemocnění ledvin. Rostoucí incidence a závažné důsledky AKI jsou proto oprávněným důvodem k intenzivnímu hledání a uplatňování opatření, která brání jeho rozvoji, snižují míru již vzniklého poškození ledvin či urychlují jeho zotavení. Z tohoto pohledu přichází pracovní skupina (Critical Care Nephrology Working Group) při ESICM (European Society of Intensive Care

Medicine) s velmi aktuální publikací, jejímž cílem je kritické zhodnocení dosavadních důkazů a formulace doporučení pro klinickou praxi zaměřená na prevenci AKI a ochranu renálních funkcí v prostředí JIP.

Autoři provedli rozsáhlou analýzu dostupných studií, které zkoumaly preventivní opatření spojená s následujícími klinickými situacemi: rozsáhlé chirurgické výkony, kriticky nemocní pacienti, seps, šok, potenciálně nefrotoxické léky a radiokontrastní látky. Do analýzy nebyly zahrnuty stavy související s transplantací, primárním onemocněním ledvin (např. vaskulitidy) a hepatorenálním syndromem. Ke zhodnocení kvality a váhy důkazů použili autoři systém GRADE (Grade of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation). Tento systém má dvě komponenty: číslo odrážející sílu doporučení (1 – silné doporučení [doporučeno] nebo 2 – slabé doporučení [lze zvážit, je navrženo]) a písmeno odrážející kvalitu důkazů, které podporují doporučení (A – vysoká kvalita dat, B – průměrná, C – nízká, nebo D – velmi nízká kvalita dat). Tímto přístupem autoři vytvořili sérii doporučení zaměřených na sedm tematických celků: objemová resuscitace, diuretika, vazopresory a inotropní léky, vazodilatancia, hormonální manipulace a aktivovaný protein C, metabolické intervence a mimotělní metody. V následující části budou citována konkrétní doporučení a jejich váha dle uvedených tematických okruhů.

Objemová resuscitace

1. Je doporučena kontrolovaná tekutinová resuscitace ke korekci přítomné nebo předpokládané hypovolémie (grade 1C).
2. Existuje málo důkazů pro preferenční použití krystaloidů, albuminu, koloidních roztoků založených na želatině nebo nízkomolekulárním hydroxyethylškrobu (HES) za účelem ochrany ledvin, pokud je zabráněno poruchám sérových elektrolytů.
3. Je doporučeno vyvarovat se při sepsi 10% HES 250/0,5 (grade 1B) a podobně i vysokomolekulárních roztoků HES a dextranů (grade 2C).
4. Je doporučena profylaktická volumexpanze izotonických krystaloidních roztoků u pacientů s rizikem rozvoje kontrastem indukované nefropatie (CIN, grade 1B). Lze zvážit v této indikaci izotonický hydrogenuhličitan sodný, především pro emergentní procedury (grade 2B).
5. Lze zvážit profylaktickou volumexpanzi krystaloidy k prevenci AKI vyvolaného některými léčivými (amfotericin B, antivirotika).

Diuretika

1. K prevenci nebo léčbě AKI se nedoporučuje používat kličková diuretika (grade 1B).

Vazopresory a inotropní léky

1. Je doporučeno udržovat střední arteriální tlak (MAP) ≥ 60 až 65 mm Hg (grade 1C). Cílová hodnota však musí být individualizována, především při znalosti chronického krevního tlaku.
2. V případě hypotenze vzniklé na podkladě vazoplegie jako důsledku sepsy nebo SIRS je doporučen noradrenalin nebo dopamin (společně s tekutinovou resuscitací) jako vazopresor první volby ke korekci hypotenze (grade 1C).
3. Není doporučeno používat nízké dávky dopaminu k ochraně funkce ledvin a k prevenci AKI (grade 1A).

Vazodilatancia

1. Lze zvážit podání vazodilancií k ochraně ledvin, pokud je korigován cirkulující objem a pacient je pečlivě hemodynamicky sledován, především z důvodů zabránění rozvoje hypotenze

(grade 2C). Volba vazodilatancia závisí na klinické situaci, dostupnosti léků a povaze doprovodných intervencí.

2. U pacientů s rizikem AKI, kteří podstupují kardiokirurgický výkon, lze zvážit profylaktické podání fenoldopamu, pokud je dostupný (grade 2B). Nedoporučuje se podání fenoldopamu k profylaxi CIN (grade 1A).
3. Lze zvážit teofylin ke snížení rizika CIN, především u akutních intervencí, pokud hydratace není možná (grade 2C).
4. Natriuretické peptidy se nemají podávat v profylaxi AKI u kriticky nemocných (grade 2B), zatímco jejich podání lze zvážit v průběhu kardiiovaskulární chirurgie (grade 2B).

Hormonální léčba a aktivovaný protein C

1. Není doporučena rutinní těsná kontrola glykémie u všeobecné populace pacientů na JIP (grade 1A). Kontrolu glykémie „normální k věku“ intravenózním inzulínem se doporučuje zvážit k prevenci AKI u chirurgických pacientů na JIP (grade 2C) za podmínek, že se bude provádět bezpečně na podkladě lokálního protokolu, který má ověřenou účinnost ohledně minimalizace výskytu hypoglykemií.
2. Je navrženo nepodávat tyroxin (grade 2C), erythropoetin (grade 2C), aktivovaný protein C (grade 2C) nebo kortikosteroidy (grade 2C) k prevenci AKI.

Metabolické intervence

1. Je navrženo, aby všichni pacienti v riziku AKI dostávali adekvátní nutriční podporu, přednostně enterálně (grade 2C).
2. Je navrženo, aby N-acetylcystein nebyl používán k profylaxi CIN ani jiných forem AKI u kriticky nemocných vzhledem ke sporným výsledkům, možným nežádoucím účinkům a lepším alternativám (grade 2B).
3. Není doporučeno rutinní podávání selenu k prevenci AKI (grade 2B).

Mimotělní metody

1. Je navrženo použití periprocedurální veno-venózní kontinuální hemofiltrace v prostředí JIP k prevenci CIN po koronární intervenci u vysoce rizikových pacientů s pokročilou chronickou renální nedostatečností (grade 2C).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Do doby sjednocení terminologie a definice AKI (Bellomo et al., 2004) znala literatura 35 různých definic akutního selhání ledvin. Důsledkem je obtížná porovnatelnost jednotlivých studií, která je jednou z příčin často heterogenních či protichůdných výsledků výzkumu orientovaného na ochranu ledvin. Druhým závažným problémem při vytváření a hodnocení jednotlivých doporučení je skutečnost, že velmi málo kvalitních prací bylo provedeno u pacientů na JIP. Je proto otázkou, zda se některá doporučení, založená na výsledcích studií provedených mimo populaci pacientů na JIP mohou jednoduše do prostředí JIP přenést. Nedostatek takových studií je zřejmě i důvodem, proč autoři v několika případech opustili vytyčenou oblast zájmu (tj. kriticky nemocný pacient) a rozšířili některá doporučení i o skupinu pacientů podstupujících kardiokirurgický výkon. To vše je příčinou, že z 19 uvedených doporučení mají pouze dvě silnou váhu, založenou na kvalitních zdrojových studiích (grade 1A). Autoři komentovaného doporučení zařadili do analýzy překvapivě i oblasti, které jsou z pohledu kvality a počtu původních studií, vlastní hypotézy a klinické relevance sporné (např. doporučení k podávání tyroxi-

nu, erythropoetinu, kortikoidů či selénu v prevenci AKI). Některé komentované léky nejsou všeobecně dostupné nebo se uvažuje o zastavení jejich výroby (např. fenoldopam). Výsledkem je soubor doporučení, který spíše prezentuje rozsáhlé oblasti klinické nejistoty a není v řadě případů souborem doporučených postupů v pravém slova smyslu. Komentovanému dokumentu by prospělo, kdyby se autoři věnovali systematicky dobře definovaným a přesně vymezeným klinickým otázkám. Je škoda, že článek například neobsahuje doporučení k tak klinicky významným příčinám AKI na JIP, jakými jsou nitrobřišní hypertenze, nefrotoxické léky a rabdomyolýza, či že nevěnuje pozornost problematice kardiorenálního syndromu, kumulativní bilance tekutin nebo ventilační strategie.

Diskutovanou otázkou ve vztahu k AKI zůstává volba roztoku. Izotonické krystaloidy, především balancované, je nadále nutno považovat za roztoky první volby pro většinu akutních situací. Velkoobjemová náhrada zejména tzv. fyziologickým roztokem je spojena s rizikem hyperchloremické acidózy, s renální vazokonstrikcí a event. potenciací prozánětlivé odpovědi. Nedávné studie připouštějí, že koloidní roztoky na bázi hydroxyetylskrobu (HES) mohou působit nefrotoxicky nejen u kriticky nemocných, ale i u pacientů po transplantaci ledvin. Autoři komentovaného doporučení varují před podáváním 10% HES 250/0,5 (tj. 200 = molekulární hmotnost v kDa; 0,5 = stupeň substituce) a vysokomolekulárních roztoků HES u nemocných v sepsi. Vyhlásí se formulování doporučení k podávání roztoků HES novější generace (130/0,4), které jsou dnes na trhu dominantně zastoupeny a pouze v diskusi připouštějí, že tyto novější roztoky mohou mít méně vyjádřené nežádoucí účinky. Nicméně uvedené tvrzení není podpořeno odpovídajícími studiemi u kriticky nemocných. Recentní systematická analýza Cochrane database dospěla k závěru, že roztoky HES všeobecně nesou určité riziko rozvoje AKI, zejména u pacientů v sepsi, a že na základě dostupných studií nelze spolehlivě konstatovat, zda je toto riziko odlišné u jednotlivých typů HES (Dart et al., 2010). I když je riziko poškození ledvin roztoky HES do značné míry závislé na dávce, je bezpečné doporučit, zejména při existenci jiných alternativ (tj. krystaloidních roztoků), omezení roztoků HES pro velkoobjemovou náhradu cirkulujícího objemu u kriticky nemocných, přinejmenším do doby definitivních důkazů.

Otázka ideálního perfuzního tlaku je rovněž složitější a vyžaduje vždy individuální přístup. Klinické studie omezeného rozsahu a kvality zatím nepotvrdily, že by vyšší cíle pro střední arteriální tlak (MAP 85 mm Hg), byly spojeny s lepší funkcí ledvin, než je dnes doporučená minimální cílová hodnota MAP pro šokové stavy (65 mm Hg). Je však nutné si uvědomit, že nepřítomnost absolutní hypotenze (obvykle definována jako MAP < 60 mm Hg nebo SAP < 90 mm Hg) nevyklučuje možnost skryté renální ischemie. Tzv. normotenzní ischemické akutní selhání ledvin může vzniknout u predisponovaných nemocných, u nichž je přehlédnutý „klinicky“ nevýznamný (ale renálně významný) pokles systémové perfuze (Albuelo, 2007). Tím může být pokles systolického krevního tlaku na hodnoty považované dle definice za stále „normotenzní“, např. 110–115 mm Hg. K tomuto typu poškození ledvin dochází typicky u pacientů s porušenou autoregulací renální perfuze. Ohroženou skupinou jsou starší nemocní s pokročilou aterosklerózou, hypertenzí, chronickou renální insuficiencí či se současnou léčbou nesteroidními antiflogistiky (NSA, inhibitory COX-2), inhibitory ACE nebo blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II, inhibitory kalcineurinu (cyklosporin, tacrolimus) a pacienti s pokročilou dysfunkcí jater či stenózou renální tepny.

Všechny tyto faktory zvyšují náchylnost ledvin k ischemii a jejich znalost (např. chronické hodnoty krevního tlaku u hypertoniků) může sehrát důležitou úlohu při stanovení individuálních cílů.

Noradrenalin je základním vazopresorem, který se v klinické praxi využívá ke korekci hypotenze u stavů s nízkou systémovou cévní rezistencí. Dříve rozšířený názor, že noradrenalin je lékem, který vzhledem ke své vazokonstrikční aktivitě zhoršuje funkci ledvin, je dnes definitivně vyvrácen. Doporučení autorů dává klinickým lékařům možnost výběru mezi noradrenalinem a dopaminem jako vazopresory první volby. Toto doporučení je v souladu s nadnárodním doporučením pro léčbu sepse (Dellinger et al., 2008) a je důsledkem naprosté absence prospektivních studií, které by oba vazopresory srovnávaly. Nicméně multicentrická prospektivní observační studie SOAP naznačila, že podávání dopaminu by mohlo být spojeno s horší mortalitou u nemocných v šoku (Sakr et al., 2006). Recentní randomizovaná kontrolovaná studie 252 pacientů v septickém šoku sice rozdíl v mortalitě neprokázala, ale podávání dopaminu bylo spojeno s vyšší incidencí poruch srdečního rytmu (Patel et al., 2010). S napětím jsou proto očekávány výsledky dosud největší studie srovnávající noradrenalin a dopamin u 1 600 kriticky nemocných.

Prevence CIN je v doporučeních rozptýlena do jednotlivých tematických celků a není systematicky analyzována. Především je nutné konstatovat, že na toto téma neexistují kvalitní studie u kriticky nemocných, u nichž je mnoho dalších proměnných ovlivňujících funkci ledvin. Opět vyvstává otázka, zdali je možné na tuto skupinu nemocných přenášet výsledky studií zahrnujících zcela odlišné populace pacientů (např. elektivní srdeční katetrizace apod.). Ucelená analýza této problematiky, která v dokumentu chybí, by měla zahrnout i další aspekty prevence CIN: typ kontrastní látky, její dávku, časový interval mezi jednotlivými procedurami, protokol hydratace, dávky jednotlivých testovaných léků apod. (Goldfarb et al., 2009). Autoři se přiklání k podávání teofylinu, bikarbonátu, a naopak nedoporučují podávání N-acetylcysteinu (NAC). Analýza literatury je však ve všech případech konzistentně heterogenní a neumožňuje formulovat preferenční doporučení (Zoungas et al., 2009; Goldfarb et al., 2009). Bez výhrady nelze přijmout ani návrh autorů k periprocedurální hemofiltraci k prevenci CIN po koronární intervenci u vysoce rizikových pacientů s pokročilou chronickou renální nedostatečností (grade 2C). Toto doporučení je založeno na jediné malé, monocentrické studii a většina autorit nedoporučuje rutinní profylaktické používání hemofiltrace v této indikaci u kriticky nemocných (Venkataraman, 2008; Dennen et al., 2009).

Publikovaná doporučení odhalují řadu oblastí v prevenci AKI, na které dosud neznáme odpověď. Často jsme odkázáni na názory expertů spíše než na konkrétní důkazy. V klinické praxi zatím nelze očekávat magický lék či postup k prevenci AKI a k ochraně renálních funkcí. Klíčovým faktorem zůstává kvalitní intenzivní péče jako celek. Publikované série ukazují, že lze v nemocnicích zabránit přibližně 30 % případů AKI a dalšími jednoduchými opatřeními toto procento ještě významně zvýšit. Těmi jsou především včasná a dostatečná objemová náhrada, rychlá identifikace a korekce hypotenze, přerušování a/nebo vyvazování se nefrotoxických léků a včasné rozpoznání pacientů v riziku.

Literatura

Albuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* 2007;357:797–805. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al; Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204–12.

Dart AB, Mutter TC, Ruth CA, Taback SP. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;20:CD007594.

Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008;34:17–60.

Dennen P, Douglas IS, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist. *Crit Care Med* 2010;38:261–275.

Goldfarb S, McCullough PA, McDermott J, Gay SB. Contrast-induced acute kidney injury: specialty-specific protocols for interventional radiology, diagnostic computed tomography radiology, and interventional cardiology. *Mayo Clin Proc* 2009;84:170–179.

Novák I, Matějovič M, Černý V. Akutní selhání ledvin a eliminační techniky v intenzivní péči. Praha: Maxdorf, 2008.

Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al. Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock* 2010, v tisku.

Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med* 2006;34:589–597.

Venkataraman R. Can we prevent acute kidney injury? *Crit Care Med* 2008;36:S166–171.

Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R, et al. Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2009;151:631–638.