

Zatím poměrně malá pozornost byla věnována vlivu přívodu soli v dietě a diuretické léčby na proteinurii a progresi chronické renální insuficience. Antiproteinurický účinek inhibitorů ACE lze blokovat zvýšením přívodu soli v dietě. Účinek zvýšeného přívodu soli v dietě pak může být neutralizován přidáním hydrochlorothiazidu (Buter et al., 1998). Nedávno (Vogt et al., 2008) bylo u pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin ukázáno, že omezení sodíku v dietě zvýšilo nejen antihypertenzi, ale i antiproteinurický účinek losartanu (z 30 na 55 %). Další přidání hydrochlorothiazidu vedlo k poklesu proteinurie o 70 % proti vstupním hodnotám. Vliv léčby diuretiky na renální prognózu pacientů s chronickým onemocněním ledvin si jistě do budoucna zaslouží další pozornost.

Proteinurie je všeobecně akceptovaným renálním i kardiovaskulárním rizikovým faktorem. Studie GUARD ukázala, že kombinace benazeprilu a hydrochlorothiazidu má výrazný antiproteinurický účinek, větší než kombinace benazeprilu a amlodipinu. Teprve další studie by ale měly ukázat, zda je tento antiproteinurický účinek provázen také účinkem renoprotektivním (zpomalením progresu chronické renální insuficience) a kardioprotektivním (snížením kardiovaskulární mortality a morbidity – probíhající studie ACCOMPLISH – Weber et al., 2007). Studie ONTARGET (viz výše) i GUARD ukázaly, že vztah mezi redukcí albuminurie a renoprotektivním účinkem nemusí být u pacientů s mikroalbuminurií tak jednoznačný jako u diabetiků 2. typu s manifestní proteinurií (Brenner et al., 2001) i u proteinurických pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin (Jafar et al., 2003). Otázka optimálního antihypertenziva do kombinace s inhibitory ACE a blokátory receptoru  $AT_1$  pro angiotensin II zůstává tedy zatím stále otevřená a další studie zaměřené na tento důležitý problém jsou nepochybně potřebné.

#### Literatura

- Bakris GL, Toto RD, McCullough PA. Rationale and design of a study comparing two fixed-dose combination regimens to reduce albuminuria in patients with type II diabetes and hypertension. *J Hum Hypertens* 2005;19:139–144.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
- Buter H, Hemmelder MH, Navis G, et al. The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazid. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1682–1685.
- Jafar TH, Stark PC, Schmidt CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244–252.
- KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(Suppl. 2):S12–S154.
- Vogt L, Waanders F, Boomsma F, et al. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:999–1007.
- Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, et al. Baseline characteristic in the Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial: a hypertensive population at high cardiovascular risk. *Blood Press* 2007;16:13–19.

## Akutní selhání ledvin u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Hsu CY, Ordoñez JD, Chertow GM, et al. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;74:101–107.

Akutní selhání ledvin (ASL), označované také jako akutní poškození ledvin, patří k nejvýznamnějším komplikacím u hospitalizovaných pacientů. V závažných případech může vyžadovat hemodialyzační léčbu (HD) a bývá provázeno vysokou (>30 %) nemocniční mortalitou (Lameire, 2005). I mírný pokles renálních funkcí je provázen významně zvýšeným rizikem úmrtí, prodloužením pobytu v nemocnici a zvýšenými náklady (Chertow, 2005). Výsledky některých prací naznačují možnost zvýšeného výskytu akutního selhání ledvin v posledních dvou dekáдах. Snahy

o identifikaci faktorů determinujících vznik akutního selhání ledvin nevedly k jednoznačným výsledkům. Preexistující onemocnění ledvin (tj. chronické onemocnění ledvin – CKD) se řadí mezi nejsilnější faktory predikce akutního poklesu funkce ledvin, ke kterému dochází následkem expozice radiokontrastním látkám, chirurgickým zákrokům či jiným vlivům. Obecným nedostatkem většiny dosud publikovaných prací je skutečnost, že funkce ledvin u pacientů přijímaných k hospitalizaci byla obvykle hodnocena na podkladě hodnot sérového kreatininu (S-kreat), a nikoli glomerulární filtrace (GF). Další limitací je skutečnost, že funkce ledvin před vznikem akutního setkání ledvin byly jen výjimečně hodnoceny ve stabilizovaném stavu a že obvykle nebyla stanovena hranice (z hlediska ledvinových funkcí), při které stoupá riziko akutního selhání ledvin. Základní hypotéza této práce byla, že riziko vzniku (nemocničního) akutního setkání ledvin je významně spojeno s mírou preexistujícího poškození ledvin a je nezávislé na jiných faktorech, dále že riziko vzniku akutního selhání ledvin je znatelně vyšší při glomerulární filtraci (eGF) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a dále stoupá v závislosti na poklesu eGF, a konečně, že k dalším nezávislým rizikovým faktorům ASL patří diabetes mellitus, arteriální hypertenze a proteinurie.

**Soubor a metody:** Předmětem studie byli dospělí (>20 let) pacienti figurující v databázi zdravotního systému Kaiser Permanente of Northern California (Kaiser). Ten zahrnuje přibližně jednu třetinu dospělé populace regionu San Francisco Bay Area. Data byla získána od pacientů, kteří měli stanoveny hodnoty sérového kreatininu v letech 1996–2003. Z tohoto souboru byli identifikováni pacienti, u nichž došlo ke vzniku akutního selhání ledvin vyžadujícího provedení hemodialyzační léčby (u těchto pacientů byla buď provedena hemodialýza, či došlo k akutnímu vzestupu naposledy naměřeného S-kreat o  $\geq 50\%$ ). Pacienti léčení chronickou hemodialýzou či transplantací ledviny byli vyřazeni. Jako kontrolní soubor byli vyhodnoceni pacienti z registru Kaiser, u nichž nedošlo ke vzniku akutního selhání ledvin. Glomerulární filtrace (eGF) byla vyhodnocena dle S-kreat na podkladě formule MDRD. Jako základní funkce ledvin byly stanoveny poslední ambulantně vyšetřené hodnoty S-kreat před hospitalizací pacienta. Dále byly z období před hospitalizací zaznamenány vybrané laboratorní údaje, předepsaná medikace a kód diagnózy.

**Výsledky:** Ve sledovaném období došlo v rámci hospitalizace ke vzniku akutního selhání ledvin vyžadujícího hemodialýzu u 1 764 členů zahrnutých v databázi Kaiser. Tito pacienti byli porovnání se souborem 600 820 členů, kteří byli rovněž hospitalizováni, avšak akutní selhání ledvin se u nich nevyvinulo. Pacienti se vznikem akutního selhání ledvin se od pacientů, u nichž ke vzniku akutního selhání ledvin nedošlo, vyznačovali tím, že byli starší, měli častěji diabetes mellitus, arteriální hypertenzi a proteinurii, dále nižší vstupní hodnotu renálních funkcí a během hospitalizace pobývali na jednotce intenzivní péče, vyžadovali umělou ventilaci a prodělali sepsi a hyperbilirubinémii. *Vztah k výchozí eGF:* Medián doby od stanovení výchozí eGF do hospitalizace byl 83 dnů. Výchozí eGF byla silným faktorem predikce pro vznik ASL. Z celkového počtu akutních selhání ledvin vyžadujících hemodialýzu jich 74 % vzniklo u pacientů s eGF <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a tato vazba se projevila i po úpravě na demografické a další výchozí parametry. U pacientů se vznikem ASL proti kontrolnímu souboru byly výchozí průměrné hodnoty S-kreat ( $\pm$  SD)  $2,4 \pm 1,7$  mg/100 ml proti  $1,05 \pm 0,5$  mg/100 ml, a výchozí průměrné hodnoty eGF ( $\pm$  SD) byly  $43,5 \pm 30,7$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> proti  $74,2 \pm 21,3$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U pacientů se sníženou výchozí eGF stoupalo relativní riziko vzniku (RR) akutního selhání ledvin (při 95% intervalu spolehlivosti) proti pacientům s eGF  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> násle-

dovně: 45–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> RR 1,95, 30–44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> RR 6,54, 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> RR 28,5, <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> RR 40,07. Vztah k dalším výchozím parametrům: Jako další nezávislé rizikové faktory byly vyhodnoceny diabetes mellitus – RR 2,07, arteriální hypertenze – RR 1,41 a proteinurie – RR 2,79.

**Diskuse:** Ačkoli akutní selhání ledvin patří k velmi významným klinickým problémům, je v této oblasti nedostatečné množství údajů o epidemiologii ASL a rizikových faktorech. Reprezentativní údaje o incidenci ASL byly publikovány teprve v nedávné minulosti (Hsu, 2007). Potřeba identifikace rizikových faktorů akutního selhání ledvin byla recentně označena za jeden z prioritních výzkumných úkolů American Society of Nephrology. Tato studie významně přispěla ke zhodnocení významu CKD jakožto rizikového faktoru pro vznik akutního selhání ledvin z několika důvodů: použití rozsáhlého souboru, systematické použití výchozích údajů o S-kreat, resp. eGF, stratifikace míry rizika vzniku ASL v závislosti na výchozí hodnotě eGF a identifikace dalších nezávislých rizikových faktorů pro vznik ASL.

Jednou z limitací studie byla skutečnost, že GF byla pouze odhadnuta (formule MDRD), přičemž z metodologických důvodů nebyly hodnoceny údaje o eGF > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Hlavním závěrem studie je zjištění, že CKD představuje zvýšené riziko pro vznik ASL, přičemž toto riziko stoupá při GF < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Skutečnost, že přítomnost chronického onemocnění ledvin zvyšuje pravděpodobnost vývoje akutního selhání ledvin, byla v minulosti v rámci několika klinických studií, zaměřených na vývoj, komplikace či prognózu ASL, prokázána již opakovaně (např. Hou, 1983). Autoři komentované práce se jako jedni z mála cíleně zabývali právě tímto aspektem vzájemného vztahu mezi CKD a ASL. Podkladem pro takto široce pojatou retrospektivní analýzu byly údaje získané z databanky registru Kaiser, který představuje jeden z nejrozsáhlejších zdravotních systémů na světě. Pro zajímavost je možno uvést, že se jedná o největší světovou neziskovou organizaci, obhospodařující necelých 9 milionů obyvatel z devíti států USA a poskytující všestranné zdravotní služby svým členům. Z hlediska výzkumného umožňuje tento systém analyzovat systematicky ukládaná data u reprezentativního souboru pacientů, a získávat tak statisticky relevantní výstupy, tak jak se to provádělo již v rámci řady jiných studií zaměřených na funkci ledvin (např. Go, 2004). Autoři dbali na to, aby u všech hodnocených pacientů měli k dispozici ukazatel funkce ledvin před vznikem ASL, konkrétně S-kreat, resp. přepočtem získanou hodnotu eGF (formule MDRD). Tento metodologický přístup (tj. použití eGF) jednak zaručil stanovení relativně přesnějších výchozích parametrů funkce ledvin (než pouhou hodnotu S-kreat), jednak umožnil stratifikaci rizika vzniku ASL dle výchozí hodnoty CKD za použití klasifikace K/DOQI (stupeň I–V). Tímto způsobem lze výsledky studie okamžitě aplikovat na různé materiály (např. doporučené postupy) týkající se chronického onemocnění ledvin. To je důležité v kontextu výsledků studie, které prokázaly významné riziko vzniku ASL za přítomnosti CKD (stupeň III a nižší), akcentující se enormně u pokročilých stadií chronické renální insuficience, resp. chronického onemocnění ledvin (CKD stupně IV–V). Riziko vzniku akutního selhání ledvin se u pacientů s tímto stupněm funkčního poškození ledvin znásobuje 30–40krát. Je tedy patrně oprávněně uvažovat o CKD jakožto nezávislém rizikovém faktoru, nejen např. pro kardiovaskulární příhody, ale také pro vznik ASL. Klinické konsekvence tohoto zjištění přesahují nefrologii jako obor a týkají se do značné míry lékařů řady dalších lékařských odborností, kteří přicházejí do

kontaktu s pacienty, u nichž dochází různými mechanismy, nezřídka iatrogenní povahy, ke vzniku akutního selhání ledvin, přičemž se často jedná (z hlediska funkce ledvin) o pacienty premorbidně stigmatizované. Výsledky komentované studie svědčí jednoznačně ve prospěch zvýšené opatrnosti a péče u pacientů s chronickou alterací renálních funkcí, u nichž je plánován či indikován náročnější chirurgický zákrok, vyšetření zobrazovacími metodami s podáním neurotoxicky působících kontrastních látek s potenciálně neurotoxickým účinkem. Výsledky studie navíc naznačují, že při souběhu CKD a dalšího (nezávislého) rizikového faktoru – diabetes mellitus – dochází ke zvýšení celkového rizika vzniku ASL. Pacienti–diabetici s pokročilým chronickým onemocněním ledvin patří tedy k mimořádně rizikové skupině pacientů, kteří si zaslouží maximální péči z hlediska prevence ASL.

Pokud autoři této studie – alespoň částečně – (vy)řešili otázku vztahu mezi CKD a vznikem ASL, tak z opačného gardu si jiné výzkumné skupiny položily za cíl objasnit vztah dopadů ASL na vývoj CKD. V recentně publikované práci dochází Goldberg a spol. k závěru, že ASL představuje významnou a poddiagnostikovanou příčinu CKD (Goldberg, 2008).

Závěrem lze konstatovat, že komentovaná práce je důležitá nejen z hlediska klinického, ale také tím, že se v ní opět potvrdila mimořádná užitečnost takových rozsáhlých zdravotnických databází, jako je Kaiser, pro výzkumné využití i výhody užití jednotné metodologie při stanovení funkce ledvin (eGF) a užití jednotné nomenklatury funkčního poškození (stupně CKD I–V).

## Literatura

- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296–1305.
- Goldberg R, Dennen P. Long-term outcomes of acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;15:297–307.
- Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, et al. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74(2):243–248.
- Hsu CY, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Chertow GM, Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int* 2007;72:208–212.
- Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365–3370.
- Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005;365:417–430.

## Multimodální strategie dlouhodobé léčby chronického onemocnění ledvin

Ruggenenti P, Perticucci E, Cravedi P, et al. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1213–1224.

V průkopnických 80. letech minulého století bylo prokázáno, že antihypertenzní léčba vede ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace (GF) u diabetické nefropatie I. typu (Mogensén, 1976) a posléze i u dalších chronických onemocnění ledvin (CKD). Nedlouho poté byla jako další významný faktor spojený s poklesem ledvinových funkcí identifikována proteinurie. Přítomnost vyšší proteinurie (> 3 g/24 h) obvykle predikuje progresi CKD do stadia chronického selhání ledvin (CHSL) v průběhu měsíců. V 90. letech minulého století prokázaly výsledky studie REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy), že krátkodobá redukce proteinurie, nezávisle na redukci krevního tlaku, predikuje zpomalení poklesu glomerulární filtrace (GF) a rizika progresu do CHSL. Redukce proteinurie se tak stala vedle kontroly arteriální hypertenze dalším významným renoprotektivním opatřením, jehož prospěšnost byla potvrzena v řadě studií. Význam renoprotektivního působení přitom silně závisel na tom, jaké míry redukce proteinurie se po-