

(CRRT/IHD) se významně lišila mezi jednotlivými středisky (CRRT zahájena ve 27 % na Vanderbilt University a v 61 % na University of California). Obecně vzato, měli nemocní léčení CRRT větší počet orgánového selhání a výraznější patofyziologické poruchy včetně hypotenze a tachykardie. U méně než 50 % nemocných byl v době zahájení dialyzační léčby přítomen katétr v plicnici (PA), přičemž větší výskyt byl u nemocných, u nichž byla zahájena CRRT. *Nezávislé faktory predikce přiřazení dialyzační metody* – Snížená pravděpodobnost přiřazení CRRT jako iniciační léčby byla zjištěna u starších osob a ne-bělochů, dále u osob s vyššími sérovými koncentracemi urey, kreatininu, vyšší hodnotou systolického krevního tlaku a při nepřítomnosti katétru v plicnici. Naopak pozitivní predikci přiřazení CRRT bylo možno pozorovat u osob s mnohočetným orgánovým selháním a pozitivní bilancí tekutin. Diskriminační schopnost a kalibrace modelu tzv. skóre náchylnosti byly uspokojivé (plocha pod křivkou = 0,87, resp. $\chi^2 = 0,64$). *Iniciační dialyzační metoda a mortalita* – Syrové mortalitní údaje svědčily v neprospěch nemocných léčených CRRT proti IHD (přežívání po 30 dnech 45 % vs. 58 %, $p = 0,006$). Po korekci na věk, jaterní selhání, sepsi apod. dosahovalo RR při léčbě CRRT 1,82 (95% IS 1,26–2,62). Při další úpravě pomocí propensity score se tento poměr prakticky nezměnil (RR 1,92; 95% IS 1,28–2,89).

Diskuse: Výsledky některých menších studií sice v minulosti naznačovaly možnost dosažení některých příznivějších parametrů při použití CRRT, avšak závěry některých dalších studií vyzněly nezdůvěrně či v některých případech i v neprospěch CRRT. V jedné z největších randomizovaných studií byla na souboru 166 nemocných pozorována vyšší úmrtnost u pacientů léčených CRRT proti IHD (60 % vs. 40 %, $p = 0,02$); tento trend se nezměnil ani po korekci na klinicky závažnější vstupní komorbidity ve skupině CRRT (Mehta RL, 2001). Metaanalýzy neprokázaly jednoznačnou výhodnost žádné z obou metod. Výsledky této studie, a to i po korekci pomocí „propensity score“ svědčily v neprospěch CRRT v porovnání s IHD. Ačkoli je třeba vzít v úvahu některé možné metodické problémy, které by mohly tyto výsledky ovlivnit, je otázkou, zda není třeba přehodnotit náš přístup k CRRT a její přínos pro kriticky nemocné s akutním poškozením ledvin.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.,
prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Tento článek přináší rozkol do dosud často proklamovaného tvrzení, že CRRT u nemocných na JIP s akutním poškozením ledvin je superiorní metodou, která může zlepšit jejich přežívání. Závěr této studie potvrzují některé další práce, např. Swartz et al. (Schwarz et al., 1999). V této studii bylo 349 nemocných s akutním poškozením ledvin léčeno buď IHD, či CRRT. Pokud se provedla jednorozměrová analýza, ukázalo se, že mortalita nemocných podstupujících CRRT byla až dvakrát vyšší než ve skupině léčené IHD (riziko úmrtí 2,03; $p < 0,01$). Pokud se ale ze skupiny nemocných léčených CRRT vyloučili ti, kteří měli extrémně vysoké riziko úmrtí a neměli být zařazeni (systolický TK < 90 mm Hg, vysoký bilirubin či setrvání na CRRT < 48 h), pak bylo riziko úmrtí ve skupině CRRT i IHD stejné. Jako rizikové faktory úmrtí či trvalého renálního poškození byly identifikovány: vysoký věk, preexistující infekce či trauma, jaterní onemocnění jako primární diagnóza či elevace sérového bilirubinu. V závěru studie autor poukazuje na to, že horší přežívání nemocných na CRRT je dáno nikoli volbou této metody, ale větší komorbiditou a tíží stavu nemocných, kteří jsou k CRRT zařazováni (na rozdíl od IHD).

K opačnému závěru dospěla metaanalýza, která vyhodnocovala závěry 13 studií porovnávajících přežívání nemocných s akutním poškozením ledvin (Kellum et al., 2001). Pouze tři z nich byly randomizované a jen u šesti byl dodržen předpoklad zařazení dostatečného

RIFLE klasifikace (zjednodušené schéma)	
Definice	
Risk	Zvýšení sérového kreatininu s korespondujícím poklesem GF ≥ 50 % oproti bazálním hodnotám nebo snížení GF ≥ 25 % a současně snížení diurézy < 0,5 ml/kg/h po dobu delší než 6 hodin nebo absolutní vzestup kreatininu > 0,3 mg/dl (26,5 μ mol/l)
Injury	Dvojnásobné zvýšení sérového kreatininu nebo snížení diurézy < 0,5 ml/kg/h po dobu minimálně 12 hodin
Failure	Trojnásobné zvýšení sérového kreatininu nebo snížení GF > 75 % oproti bazálním hodnotám nebo snížení diurézy < 0,3 ml/kg/h po dobu > 24 hodin nebo anurie > 12 hodin nebo sérový kreatinin > 4 mg/dl (353,6 μ mol/l) s nárůstem o 0,5 mg/dl (42,2 μ mol/l) denně
Loss	RRT > 4 týdny s následným zlepšením renální funkce
End-stage kidney disease	Neobnovení renální funkce ani po čtyřech týdnech RRT

a srovnatelného počtu nemocných. Přes tyto nedostatky vycházel výsledek metaanalýzy z hlediska celkového přežívání nemocných lépe pro nemocné léčené CRRT (RR 0,48; IS 0,34–0,69). Nicméně autoři článku jsou velmi opatrní z hlediska jasných doporučení a navrhuji provádění větších a randomizovaných studií.

Ve článku je původně používané označení ARF (acute renal failure) nahrazeno nově akceptovaným označením AKI (acute kidney injury). Incidence AKI se odhaduje na 1–31 % u hospitalizovaných nemocných a mortalita na AKI je velmi variabilní, pohybuje se v rozmezí 19–83 %. V nedávné době byla publikována klasifikace AKI, nazvaná RIFLE (Van Biesen et al, 2006) (viz tab.). Označení RIFLE je akronym pro definici tří stupňů závažnosti akutního selhání ledvin (R – risk, riziko, I – injury, poškození a F – failure, selhání) a dvou stupňů výsledného renálního poškození (L – loss, ztráta, E – end-stage kidney disease, konečné stadium ledvinového onemocnění).

Klasifikace RIFLE tak definuje závažnost renální dysfunkce na základě změn sérového kreatininu, změn GF a výdeje moči se současným zohledněním délky trvání a tíže poklesu renální funkce. Tato klasifikace také zohledňuje, zda nemocný s AKI byl pacient ambulantní, hospitalizovaný či léčený na JIP (významně vyšší incidence AKI u nemocných na JIP).

Literatura

- Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: A meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002;8:29–72.
- Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al., Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001;60:1154–1163.
- Rosenbaum PR, Rubin DB. Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. *J Am Stat Assoc* 1984;79:516–524.
- Swartz RD, Messana JM, Orzol S, Port FK. Comparing continuous hemofiltration with hemodialysis in patients with severe acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999;34:424–432.
- Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1314–1319.

Kardiorenální efekt celecoxibu v porovnání s jinými nesteroidními antiflogistiky

Whelton A, Lefkowitz JL, West CR, Verburg KM. Cardioresenal effects of celecoxib as compared with the nonsteroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen. *Kidney Int* 2006;70:1495–1502.

Neselektivní nesteroidní antiflogistika (NSA) jsou všeobecně dlouho používanou terapií pro léčbu bolesti a zánětlivá poškození kloubů. Blokáda obou izoenzymů cyklooxygenázy (COX-1 a COX-2) bohužel vede k vývoji řady nežádoucích účinků

léčby, které mohou někdy i ohrožovat život. Negativně mohou ovlivňovat výši krevního tlaku, renální funkce, agregabilitu trombocytů a zvyšují riziko krvácení do gastrointestinálního traktu. Celecoxib byl prvním ze skupiny selektivních inhibitorů COX-2, který byl vyvinut. V plné terapeutické dávce má srovnatelný účinek protizánětlivý a analgetický jako běžná NSA, přitom je jeho podávání spojeno s podstatně menším výskytem nežádoucích účinků na GIT systém a na funkci trombocytů. Neselektivní blokáda COX-1 a COX-2 snižuje uvolňování prostaglandinů, které hrají důležitou roli v perfuzi ledvin včetně ovlivňování cévního tonu a exkrece elektrolytů. Snižování jejich produkce má za následek vznik edémů s retencí tekutin a soli a destabilizaci krevního tlaku. Výsledkem elektrolytové dysbalance může být hyperkalémie a hyponatrémie, současně může dojít ke vzniku nefrotického syndromu při intersticiální nefritidě. U senzitivního organismu vystaveného dlouhodobějšímu účinku NSA se může vyvinout významné poškození ledvin. Původně se myslelo, že COX-2 se v ledvinách prakticky neexprimuje, a tudíž podávání inhibitorů COX-2 je bezpečné. Ukázalo se však, že izoenzym COX-2 je exprimován v macula densa a působí jako regulátor uvolňování reninu. Dále se exprimuje v buňkách kortikálních kanálů vzestupné části Henleovy kličky a buňkách dřeně, kde ovlivňuje průtok krve dřeně a hospodaření se solí. Výsledkem jejich podávání tak může být (stejně jako u NSA) vznik otoků, hypertenze a retence sodíku v počátečních dvou dnech užívání, který se většinou rychle vrací k normě.

Autoři použili pro sledování nežádoucích účinků NSA a coxibů data ze studie CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study) u nemocných s revmatoidní artritidou či osteoartrózou. Porovnávali efekt supratrapeutických dávek celecoxibu (400 mg 2krát denně; 2–4násobek normálně podávaných dávek) a terapeutických dávek NSA (diclofenac 75 mg 2krát denně či ibuprofen 800 mg 3krát denně) na renální funkce a krevní tlak. Do studie bylo randomizováno celkem 8 059 nemocných, z nichž 7 968 nakonec dostalo studijní medikaci: 3 987 obdrželo celecoxib, 1 996 diclofenac a 1 985 ibuprofen. Studii dokončilo celkem 3 409 nemocných. Skupiny byly srovnatelné co do zastoupení pohlaví, věku (průměrně kolem 60 let), vstupního krevního tlaku (133/79,5 mm Hg; včetně počtu léčených hypertoniců) a hodnoty sérového kreatininu (a GF).

Pokud jde o účinek na krevní tlak, po podání celecoxibu došlo k novému vzniku hypertenze u 2 % nemocných, zatímco zhoršení stávající hypertenze se vyskytlo u 0,8 % pacientů (ve skupině s diclofenakem byla čísla prakticky totožná), ale u skupiny s ibuprofenem to bylo 3,1 % (signifikantní zvýšení v porovnání s celecoxibem, $p < 0,05$), resp. 1,2 %. Podstatně častěji se u všech skupin vyskytl vzestup systolického TK než diastolického TK. Ve skupině s celecoxibem se systolický TK zvýšil o více než 20 mm Hg oproti vstupním hodnotám u 5 % nemocných, ve skupině s diclofenakem u 6,6 % ($p < 0,05$; v porovnání s celecoxibem) a s ibuprofenem u 7,0 % pacientů ($p < 0,05$; v porovnání s celecoxibem). Ve skupině s ibuprofenem bylo nutné přidávat významně častěji do antihypertenzní kombinace diuretikum (5,2 % vs. 3,8 % v celecoxibové skupině, $p < 0,05$) a blokátory AT_1 receptoru pro angiotensin II (2,0 % vs. 0,9 %, $p < 0,01$). V ibuprofenové skupině byl také mnohem častěji pozorován vznik otoků než v ostatních skupinách ($p < 0,05$ v porovnání s celecoxibem), což korespondovalo s větší potřebou preskripce diuretik.

Vliv studijní medikace na renální funkci byl největší u diclofenaku, který vedl ke zvýšení sérové koncentrace kreatininu a současněmu snížení GF ($p < 0,05$ v porovnání s celecoxibem v obou případech). Sérová koncentrace kreatininu se zvýšila po celecoxibu v průměru o 0,8 $\mu\text{mol/l}$, po diclofenaku o 2,4 $\mu\text{mol/l}$, GF poklesla po diclofenaku o 0,05 ml/s. K maximálnímu zvýšení obou hodnot docházelo nejčastěji mezi 4.–13. týdnem sledování. Ke zvyšování sérové koncentrace kreatininu (a současně snižování GF) docházelo významně častěji u nemocných, kteří již vstupně

měli zhoršenou renální funkci. Frekvence výskytu hyperkalémie, hyponatrémie a poruch acidobazické rovnováhy byla velmi malá a nelišila se mezi skupinami. Stejně tak výskyt kardiovaskulárních komplikací byl velmi nízký.

Autoři tedy studii uzavírají tak, že i supratrapeutické dávky celecoxibu jsou z hlediska výskytu nežádoucích účinků srovnatelné či menší v porovnání s podáváním terapeutických dávek NSA.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Účinek nesteroidních antirevmatik na krevní tlak se projevil především zvýšením systolického TK. Podle řady studií včetně studie ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) je zvýšení systolického TK spojeno s větším rizikem vývoje srdečního selhání, cévních mozkových příhod, infarktu myokardu a náhlé smrti (ALLHAT, 2002). Jak se ale zdá, i některé léky ze skupiny coxibů (např. rofecoxib) mají významně negativní vliv na zvýšení TK, a tím i častější výskyt kardiovaskulárních komplikací (Whelton et al, 2004). Je tedy dosti pravděpodobné, že zde příslušnost k některé lékové skupině hraje menší roli než přesné „molekulární“ složení léku. Efekt, jímž rofecoxib, stejně jako většina NSA, může zvyšovat TK, je do určité míry dán (kromě ovlivnění renální hemodynamiky) i účinkem, který antagonizuje působení těchto antihypertenziv, hlavně inhibitorů ACE a beta-blokátorů. Rofecoxib v některých studiích negativně ovlivňoval nejen TK, ale byla publikována i data, kde rofecoxib v terapeutických dávkách (25 mg/den) signifikantně snižoval glomerulární filtraci při šestitýdenním podávání v porovnání s 200 mg celecoxibu (Whelton, 2001). U nemocných v rofecoxibové skupině byl také zaznamenán větší výskyt otoků, a tím i zvýšená potřeba podávání diuretik.

Z hlediska ovlivnění renální funkce tato studie potvrdila dlouho známý fakt, že ze skupiny NSA má diclofenac největší potenciál snižovat renální perfuzi, a tím glomerulární filtraci. Této zkušenosti se často využívá i záměrně při tzv. medikamentózní nefrektomii. Jde o iatrogeně navozenou situaci, kdy chceme reverzibilně snížit perfuzi ledvin (nejčastěji při refrakterních formách nefrotického syndromu, které nereagují na podávání specifické terapie).

Za jeden z hlavních problémů studie lze považovat fakt, že dávky podávaných léků nemůžeme v případě ibuprofenu (ne již u diclofenaku) brát za ekvivalentní standardně doporučeným dávkám. Dle SPC je opravdu možné jako iniciační dávku ibuprofenu podat 2,4 g/den; standardní udržovací dávky se ale mají pohybovat mezi 0,6–1,8 g/den (tedy 800 mg maximálně 2krát denně). Z tohoto pohledu lze podávané dávky ibuprofenu považovat také za supratrapeutické, a lze tedy očekávat i větší výskyt nežádoucích účinků, včetně kardiorenálních.

Dalším určitým nedostatkem práce je to, že ve studii byl posuzován účinek sledovaných léků separovaně na systolický a diastolický TK. Podle doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti by se (především u starších osob) měl posuzovat nežádoucí vliv jakékoli terapie s ohledem na to, jak ovlivňuje výši pulsního tlaku (systolický TK – diastolický TK). Zdá se totiž, že pulsní tlak je lepším prediktorem kardiovaskulárního rizika než samotný systolický či diastolický TK (J Hypertension, 2003).

Literatura

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretics: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981–2997.

Doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze. Přeloženo z: J Hypertension 2003;21:1011–1053.

Whelton A, Fort JG, Puma JA, et al. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. Am J Ther 2001; 8: 85–95.

Whelton A, Spalding W, White WB, et al. Rofecoxib increases cardiovascular events in arthritis patients but celecoxib and non-specific nonsteroidal anti-inflammatory drugs do not. J Am Coll Cardiol 2004;5(Suppl):415A–4143.