

Stanovení kreatininu metodou ID-MS

Vickery S, Stevens PE, Dalton RN, Lente F, Lamb E. Does the ID-MS traceable MDRD equation work and is it suitable for use with compensated Jaffé and enzymatic creatinine assays? *Nephrol Dial Transpl* 2006; 24: 2439-2445.

V současné době je shoda v tom, že stanovení funkce ledvin vyžaduje podrobnější hodnocení, než je pouhé stanovení sérové koncentrace kreatininu. Stále častěji se užívá metodik nevyžadujících dlouhodobý sběr moči a dává se přednost výpočtům glomerulární filtrace (např. dle formule MDRD) či clearance kreatininu (např. dle Cockcrofta a Gaulta). Ve všech těchto výpočtových rovnicích se kalkuluje s hodnotou sérového kreatininu a v závislosti na metodice jeho stanovení může dojít k významnému rozdílu konečného výpočtu. Autoři studie použili izotopovou diluční hmotnostní spektrometrii (ID-MS) pro srovnání s metodikou stanovení kreatininu jinými postupy a porovnávali konečné výsledky výpočtu MDRD, a tedy glomerulární filtrace. Celkem bylo u 277 pacientů provedeno stanovení kreatininu pomocí enzymatické eseye Roche, modifikované kinetické eseye ke stanovení Jaffé pozitivních látek Roche (dříve tzv. chromogen, který stanovuje navíc malou část dalších dusíkatých látek) a dále metodou ID-MS. Výsledky hodnot byly srovnány s klasickým stanovením metodikou Beckman CX3 s užitím kinetické Jeffé eseye. Z výsledků vyplynulo, že hodnoty stanovení ID-MS byly nižší o 7,5 %, enzymatickou metodou Roche o 8,6 % a kinetickou Jaffé esejí o 11,9 % ve srovnání s klasickou metodikou Beckman CX3. Korelace hodnot byla vysoce signifikantní ($p < 0,0001$). Rozdíly ve výpočtech dle MDRD byly nejnižší při použití ID-MS ve srovnání s ostatními metodami. Klasická výpočtová formule tak nadhodnocuje skutečnou glomerulární filtraci (GF) o 5–10 %. Metoda ID-MS stanovuje hodnoty kreatininu přesněji, a zaručuje tak menší chybu při výpočtu GF dle MDRD formule.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Metodika přesného stanovení úrovně renálních funkcí je stále ve středu zájmu nefrologické veřejnosti. Vzhledem k finančním nákladům na kvalifikované pracovníky a snaze o co největší komfort nemocných se v současné době částečně ustupuje od metod vyžadujících sběr moči (klasická clearance kreatininu) či aplikaci měřené látky (inulin, izotopové vyšetření). Je snaha využít látky endogenní povahy (cystatin C) či stanovit pouhou sérovou koncentrací kreatininu a následně s užitím dalších parametrů (věk, pohlaví, rasa, hmotnost, urea, albumin apod.) vypočítat hodnotu glomerulární filtrace či clearance kreatininu. Výpočet však může být významně ovlivněn nejen proměnnými veličinami (hmotnost, věk apod.), které byly do určité míry k výpočtu standardizovány, ale i klíčovou hodnotou sérového kreatininu. V současné době se ve většině laboratoří stanovuje tzv. čistý kreatinin, a to enzymaticky. Některé laboratoře však stanovují i tzv. chromogen, tedy včetně Jaffého pozitivních látek (cca o 10 % vyšší hodnota). Výsledky se mohou lišit i v hodnotě

normy pro jednotlivé přístroje využívající jinou modifikaci stanovení kreatininu (např. Beckman Astra CX3 analýza stanovuje Jaffé pozitivní látky, podobně i Integra 800; enzymatická metoda též na přístroji Integra 800 stanovuje pouze čistý kreatinin, tj. hodnoty cca o 10 % nižší).

Autoři použili ke stanovení metodu ID-MS, což je modifikovaná metoda kapalinové chromatografie. Výpočet pro MDRD byl kalkulován z původního užitého vzorce:

$GFR (ml/min/1,73 m^2) = 186 \times [S_{kr} (\mu mol/l) \times 0,011312]^{-1,154} \times (věk)^{-0,203} \times 0,742 (u žen) \times 1,212 (u černochů).$

Při srovnání výsledků výpočtu MDRD zjištěných při dosazení hodnot sérového kreatininu stanoveného různými metodami autoři doporučují užití ID-MS pro její těsnou korelaci s metodou stanovení čistého kreatininu.

Literatura

Coresh J, Astor BC, McQuillan G, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical element of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002;39:920–929.

Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the MDRD study equation for estimating GFR with IDMS traceable (gold standard) serum creatinine values. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:69A.

Schück O, Teplan V, Skibová J, Štollová M. Predicting the glomerular filtration rate from serum creatinine, serum cystatin C and the Cockcroft and Gault formula with regard to drug dosage adjustment. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004;42:93–97.

Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, et al. The importance of standardization and recommendations for CKD: implications for CKD management programmes. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:77–83.

Minimálně invazivní metoda úpravy cévního zkratu spojeného se steal syndromem

Goel N, Miller GA, Jotwani MC, Licht J, Schur I, Arnold WP. Minimally Invasive Limited Ligation Endoluminal-assisted Revision (MILLER) for treatment of dialysis access-associated steal syndrome. *Kidney Int* 2006;70:765–770.

Steal fenomén – tedy porucha prokrvení přirozeně zásobované oblasti tkáně ve prospěch oblasti jiné z důvodu odklonu či poklesu toku krve v zásobující tepně – je v určité míře fyziologickým jevem u cévních zkratů vytvářených pro pravidelnou hemodialyzační léčbu. Výskyt steal syndromu spojeného s dialyzační léčbou (dialysis-associated steal syndrome – DASS) se popisuje u 73 % arteriovenózních fistulí (AVF) a 91 % arteriovenózních štěpů (AVG). Symptomatický DASS vzniká u nemocných, u nichž se nedaří čelit stealu rozvojem přímého či kolaterálního zásobení. Z příznaků symptomatické ischemie dominuje svalová slabost, klidová bolest a nekrotické změny. Příznaky stealu se liší od příznaků při ischemické neuropatii, při níž vzniká bolest náhle, je méně intenzivní a nejsou známky nekrózy. Léčba je nutná u 1 % AVF a 2,7–4,3 % AVG (Schanzer, 1988). Diagnóza DASS je založena na splnění následujících kritérií: 1) přítomnost příznaků kompatibilních s DASS; 2) absence pulsace na předloktí; 3) rentgenová kritéria. Rentgenové nálezy mají zhruba tři varianty: a) u většiny pacientů nelze zobrazit průtok kontrastní látky do odtokové části tepny, b) u některých nemocných lze zobrazit tok kontrastní látky do odtokové

části tepny, avšak dochází k refluxu a zpětnému toku kontrastní látky do cévního zkratu, c) výjimečně lze pozorovat průtok kontrastní látky ve směru toku krevního řečiště, přičemž pal-mární oblouk je dosažen za interval delší než 10 minut. Léčebné zákroky zahrnují obětování cévního přístupu, redukční zákroky (bandáž), perkutánní transluminální angioplastiku (PTA) tepenné stenózy a různé revaskularizační operativní zákroky (např. revision using distal inflow, tedy Revize za použití distálního přítoku – RUDI) (Minion, 2005). Obětování cévního přístupu bývá nejzazší formou řešení problému, především s ohledem na skutečnost, že možnosti vytvoření cévního přístupu v jiné lokalizaci bývají omezeny či vyčerpány. Bandáž cévního přístupu má své limitace – je-li příliš pevná, dochází k trombotizaci zkratu či poklesu účinnosti dialyzační léčby, naopak je-li příliš volná, nedochází k úpravě příznaků. Účinnou metodou řešení DASS je v případě stenózy přívodné arterie PTA této tepny, zatímco PTA distální arterie může zlepšit průtok, je-li přítomna angiograficky prokazatelná stenóza. Revaskularizační techniky jsou náročné a spojené s různým stupněm úspěšnosti. Autoři článku vyvinuli novou techniku MILLER (Minimally Invasive Limited Ligation Endoluminal-assisted Revision – tedy výkon spojený s minimálně invazivní endoluminální ligací), která je předmětem sdělení.

Soubor a metody – Soubor se skládal ze 16 osob, které se dostavily v roce 2005 s příznaky vázanými na DASS do samostatného střediska pro cévní přístupy. U všech nemocných byla provedena angiografie k posouzení cévního přístupu – 10/16 nemocných mělo jako cévní přístup autologní AVF, ostatních šest mělo AVG. U 15/16 nemocných byl přístup na horní končetině, přičemž u 14/16 byl cévní zkrat zásoben z a. brachialis (u dalšího pacienta byla zdrojem cévního zásobení radiální tepna a u zbylého pacienta femorální tepna). Nejčastějšími důvody pro intervenci byly necitelnost, palčivá bolest a chlad (9/16) a klidová bolest (8/16). K dalším příznakům patřily bolest při hemodialýze, slabost, nekróza tkáně apod. Bandáž byla provedena na průměr 4 mm u 14/16 nemocných a na průměr 5 mm u 2/16 nemocných.

Výkon – Podstatou redukčního výkonu je zvýšení průtoku krve do distálního tepenného řečiště tím, že se sníží průtok krve cévním zkratem, aniž se ohrozí jeho průchodnost či funkčnost. Diagnóza DASS je před výkonem ověřena angiograficky (s retrográdním nástřikem přívodné tepny). Jsou přitom vyloučeny či řešeny jiné možné příčiny nedostatečného zásobení (především stenózy na přívodné tepně či v distální části cévního zkratu). Samotný výkon probíhá v lokálním znecitlivění. Cestou malé (1–2 cm) incize je opatrně obnažen a vypreparován malý úsek žíly (u AVF) či graftu (u AVG) tak, aby bylo možno ho obehnout ligaturou monofilamentem 2–0. Následně je upraven průsvit na vtokové části tepny nafouknutím endoluminálního angioplastického balonku, jehož velikost je volena v závislosti na požadovaném kalibru tepny (obvykle roven či menší než průměr odtokové části tepny). Poté je nasazena ligatura, balonek vyfouknut a je hodnocen výsledek (ústup příznaků, angiografické zhodnocení perfuze původně hypoperfundované oblasti). Incize je následně uzavřena.

Výsledky – Průměrná doba sledování byla tři měsíce po výkonu. U všech 16 nemocných došlo po intervenci metodou MILLER ke zřetelnému ústupu symptomů DASS. U žádného pacienta se nevytvořilo aneurysma proximálně od místa ligace, všechny cévní přístupy zůstaly funkční.

Diskuse – Autoři rozebírají mechanismus vzniku steal fenoménu. V okamžiku, kdy odpor v oblasti zkratu významně klesá ve srovnání s vlastním (původním) tepenným řečištěm, dochází k vývoji symptomatického DASS. Klíčovými determinantami pro vznik DASS jsou jednak vzájemné prostorové poměry (úhel) mezi arteriální anastomózou a přívodní a odvodní částí tepny, a jednak – v menší míře – velikost anastomózy. Největším přínosem metody MILLER je odstranění DASS při dosažení dobře definovaných (standardizovaných) cévních poměrů v oblasti cévního zkratu a za cenu minimálně invazivního přístupu, šetrného pro pacienta.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

V současné době jsme svědky trvalého nárůstu počtu nemocných s nezvratným selháním ledvin. Zvyšuje se průměrný věk nemocných vstupujících do chronického dialyzačně-transplantačního řešení, roste také výskyt závažných komorbidit, jakými jsou např. diabetes mellitus. Rozšiřuje se tak populace nemocných odkázaných na pravidelnou dialyzační léčbu, jako jedinou trvalou metodu náhrady funkce vlastních ledvin. Pro tyto nemocné je vytvoření a zachování adekvátního cévního přístupu doslova otázkou života a smrti. Jednou z komplikací ohrožujících funkčnost cévního přístupu je symptomatický steal syndrom (DASS). Ačkoli příznaky a projevy DASS se primárně odvozují od ischemizace oblasti tkáně lokalizované distálně od cévního zkratu, vzniká steal fenomén v důsledku založení cévního zkratu a veškeré klinické dopady a léčebná řešení se inherentně cévního zkratu týkají. Zatímco symptomatický DASS se manifestuje u relativně malé části nemocných léčených hemodialýzou, je asymptomatický DASS nepochybně podstatně častější a nedostatečně diagnostikovanou komplikací cévního zkratu. Význam DASS vystupuje do popředí především u cévních zkratů založených nad trifurkací brachiální tepny. V komentované práci se velká většina případů DASS rekrutovala právě z cévních zkratů vytvořených anastomózou na a. brachialis. V práci není uveden počet cévních zkratů vytvořených v předchozím období. Lze tak jen spekulovat, zda a nakolik byl způsob zakládání cévních přístupů poplatný zvyklostem v USA (vyšší počet AVG proti Evropě). Jelikož 50 % pacientů souboru bylo léčeno pro diabetes mellitus, lze spíše předpokládat, že problémy se založením či udržením cévního přístupu byly u značné části nemocných opakované či trvalejšího rázu. U samotného výkonu MILLER lze ocenit především následující výhody: a) nízkou invazivitu, která je dána malou incizí a endoluminální instrumentací; b) potřebou pouze místního znecitlivění; c) standardizovanou volbou ligace, která respektuje požadavky na úpravu perfuze v ischemizované oblasti při ponechání dostatečného průtoku v cévním zkratu. Navíc je zřejmé, že způsob řešení klinických příznaků přisuzovaných „pravému“ DASS zákrokovým týmem tak, jak je uvedeno v komentované

práci, umožňuje řešit i příčiny příznaků, které mohou být odlišného původu (např. stenóza v průvodné tepně).

Zatímco redukční zákroky v komentované práci byly ve všech případech motivovány přítomností příznaků či projevů DASS, lze předpokládat, že metoda MILLER by mohla být použita i v případech, kdy je redukce indikována z důvodu vývoje hypertrofovaného cévního zkratu nadměrně zatěžujícího krevní oběh. Definitivní zhodnocení významu metody MILLER si však vyžádá patřičný časový odstup od výkonů (průměrná doba sledování v souboru byla pouze tři měsíce).

Komentovaná práce skýtá některé další náměty k zamyslení, vztahující se k péči o cévní přístupy u nemocných v pravidelné dialyzační léčbě. Je nepochybné, že na úzce specializovaných pracovištích může být pacientům poskytnuta mimořádně účinná péče. To je zvláště důležité v případech závažných komplikací postihujících cévní přístup. Na druhou stranu je zřejmé, že pouze trvalá péče o cévní zkrat ze strany ošetřujícího personálu umožní včas podchytit a úspěšně řešit časné fáze DASS. V současné době je k dispozici dostatečné množství vyšetřovacích metod včetně zobrazovacích, které mohou napomoci při detekci morfologických či funkčních poruch postihujících cévní zkrat a příslušné cévní řečiště (např. Malik, 2005).

Literatura

- Malik J, Slavikova M, Svobodova J, Tuka V. Regular ultrasonographic screening significantly prolongs patency of PTFE grafts. *Kidney Int* 2005;67:1554–1558.
- Minion DJ, Moore E, Endean E. Revision using distal inflow: a novel approach to dialysis-associated steal syndrome. *Ann Vasc Surg* 2005;19:625–628.
- Schanzer H, Schwartz M, Harrington E, Haimov M. Treatment of ischemia due to „steal“ by arteriovenous fistula with distal artery ligation and revascularization. *J Vasc Surg* 1988;7:770–773.

Hodnocení intrarenální oxygenace v průběhu vodní diurézy prostřednictvím metody BOLD MRI

Tumkur SM, Vu AT, Li LP, Pierchala L, Prasad PV. Evaluation of intra-renal oxygenation during water diuresis: a time-resolved study using BOLD MRI. *Kidney Int* 2006;70:139–143.

Přestože ledviny váží méně než 1 % celkové hmotnosti člověka, přijímají 25 % srdečního výdeje. Větší část krve procházející ledvinami je zaměřena do kortikálních oblastí, aby usnadnila glomerulární filtraci (GF). Na druhé straně dřeň ledvin funguje v hypoxickém prostředí, což je způsobeno především protiproudovým uspořádáním tubulů a cév, nezbytným pro udržení osmotického gradientu, který se uplatňuje v účinném zadržování vody a koncentrování moči (Michel, 1995). Kličková diuretika (např. furosemid) jsou schopna zmírnit hypoxii dřeně ledvin, nejspíše mechanismem útlumu aktivních neabsorpčních procesů odehrávajících se v průběhu široké části vzestupného raménka (Brezis, 1994). Za účelem neinvazivního hodnocení míry intrarenální oxygenace byla již v minulosti použita metoda BOLD MRI (metoda MRI závislá na stupni oxygenace krve) (Prasad, 1996). U metody BOLD MRI se pro kvantitativní stanovení změn v oxygenaci používá parametr R_2^* . V rámci hodno-

cení renálních změn je parametr R_2^* ($= 1/T_2^*$) přímo závislý na obsahu deoxyhemoglobinu v tkáni a může být stanoven na podkladě měření intenzity signálu, provedeného v různých odlišných echo-časech. Intenzita signálu vs. údaje o echo-časech jsou vyneseny do jedné exponenciální funkce (s klesajícím charakterem), umožňující určit konstantu R_2^* . Pokles hodnot R_2^* znamená vzestup oxygenace hemoglobinu a nárůst oxygenace tkáně. Předpokládáme-li, že okysličením krve je v dynamické rovnováze s okysličením okolní tkáně, lze změny hodnot získané metodou BOLD MRI interpretovat jako změny v pO_2 . U BOLD MRI lze pozorovat zvýšenou senzitivitu vůči sledovaným změnám při použití vyšších silových polí (jako např. 3,0 T). Úměrně s tím však dochází k nárůstu rušivých vlivů.

V předchozích pracích byla metodou BOLD MRI dokumentována reakce ledvin (z hlediska oxygenace) na navození vodní diurézy a shledáno, že se tato reakce podobá reakci ledvin na podání furosemidu. Následně byly vzneseny některé kritické poznámky vztahující se k nedostatečné reprodukovatelnosti studie a (relativně) vysoké inter- a intraindividuální variabilitě (Li, 2004). Bylo navrženo, že tyto nedostatky by bylo možno překonat za použití citlivější metody. Zcela recentně byly získány slibné výsledky při zavedení trojrozměrné (3D) verze mGRE (multiple gradient-recalled echo) sekvenec u metody BOLD MRI ledvin (Tumkur, 2006). Relativně rychlé odezvy zprostředkované 3D mGRE sekvencí umožnily poprvé sledovat časovou odpověď BOLD (reakci ledvin) po podání injekce furosemidu. Na podkladě těchto zkušeností bylo cílem práce sledovat pomocí 3D mGRE sekvenec při silovém poli 3,0 T reakci ledvin v čase z hlediska změn v oxygenaci dřeně ledvin po navození vodní diurézy u malé skupiny mladých zdravých dobrovolníků. S ohledem na předpoklad, že tato odpověď je vázána na stimulaci endogenního prostaglandinu (PGE_2), byl rovněž studován účinek inhibice cyklooxygenázy (COX) naproxenem.

Soubor a metody: Studie se účastnilo pět mladých zdravých osob (průměrný věk $22 \pm 1,2$ let). Byly uskutečněny dvě série testů spojených se sledováním změn navozených vodní diurézou, přičemž ve druhé sérii byl rovněž sledován účinek inhibice COX. Vodní diuréza byla navozena vypitím 20 ml vody/kg hmotnosti za časové období 15 minut. Před navozením vodní nálože a 30 minut po ní se se sledované osoby vymočily. MRI scany byly snímány každé 2 minuty. V rámci testu zaměřeném na inhibici COX byla podána perorální dávka naproxenu dvakrát denně po dobu čtyř dnů před navozením vodní diurézy. MRI scany byly provedeny za použití 3,0 T Twin Speed scanneru a využití 3D mGRE sekvencí (6 obrazů v průběhu jednoho zadržetí dechu trvajícího cca 23 s). Hodnoty R_2^* v konkrétních anatomických a funkčních oblastech kůry a dřeně umožnily sestavit R_2^* mapy. **Výsledky:** U všech pěti vyšetřených osob bylo metodou BOLD MRI prokázáno zlepšení oxygenace dřeně ledvin v období po navození vodní diurézy. Hodnoty dřeňového R_2^* se přibližovaly hodnotám korového R_2^* . Zprůměrované hodnoty R_2^* u všech pěti osob dosáhly u dřeně před a po navození vodní diurézy $303 \pm 1,11$ vs. $22,8 \pm 2,5$ 1/s ($p = 0,002$).