

Tvorba kreatininu je redukována u nemocných při kontinuální veno-venózní hemodialýze a nezávisle predikuje mortalitu

Wilson F, Sheehan JM, Mariani L, et al. Creatinine generation is reduced in patients requiring continuous venovenous hemodialysis and independently predicts mortality. Nephrol Dial Transpl 2012;27:4088–4094.

Současné hodnocení stupně akutního poškození ledvin (AKI) dle klasifikace RIFLE a AKIN vychází ze sérové koncentrace kreatininu zjištěné v průběhu definované časové periody. Zvýšení koncentrace kreatininu je závislé na snížení renální funkce, ale současně je velmi významně ovlivněno tvorbou kreatininu (creatinine generation rate – CGR). Variace v tvorbě kreatininu pak mohou vést k významné chybě při stanovení stupně AKI, a mohou tak mít přímý dopad na další léčebné postupy. Změny mohou být ovlivněny i léčebnou metodou. Měření CGR při AKI je obtížné z několika důvodů. Nemocní nemají stabilní sérovou koncentraci kreatininu a sběr moči – a tedy hodnoty vyloučeného kreatininu v moči v měřené časové jednotce – mohou být nepřesné. Koncentrace kreatininu je ovlivněna objemovou expanzí a redistribucí vlastních tělních tekutin, ale současně i množstvím tekutin podaných. Diuretika naopak vedou k tekutinové restrikci, a tím ke zvýšení koncentrace kreatininu. Roli mohou hrát i roztoky aminokyselin, krve a plazmy, které mohou významně ovlivnit také metabolismus kreatininu, ale i příjem bílkovin per os. Kreatinin vzniká ze svalového kreatinfosfátu, produktu neenzymatické přeměny kreatininu v játrech.

V uvedené studii byli sledováni 103 pacienti léčení kontinuální veno-venózní hemodialýzou (CVVHD), a to během dvouletého období od 1. 7. 2008 do 30. 6. 2010, kdy trvala studie. Původní počet zařazených nemocných byl 525, z nichž však stanoveným podmínkám vyhovovalo pouze 103 nemocných. Všichni nemocní zařazení do kohorty byli anuricti a byli léčeni opakovanou nepřerušovanou metodou CVVHD při hospitalizaci na klinickém oddělení. Hodnota CGR byla měřena a počítána z hodnot kreatininu stanoveném v séru a v odtékajícím dialyzačním roztoku. Sérové koncentrace kreatininu u jednotlivých nemocných byly určeny jako průměry tří stanovení za sebou během 24 hodin. Nemocní s chronickým selháním ledvin byli ze studie vyřazeni. Zjištěné hodnoty CGR byly signifikantně nižší ve srovnání s vypočtenou eGF. Rozdíly při mnohorozměrné analýze byly významné především u nemocných dlouhodobě hospitalizovaných a u onkologických pacientů. Nižší hodnota CGR byla po adjustaci nezávisle spojena s tíží základního onemocnění a s intrahospitalizační mortalitou. Průměrné „steady state“ koncentrace kreatininu byly kolem 150 $\mu\text{mol/l}$ po 60 hodinách CVVHD (medián). Průměrná hodnota CGR v souboru činila 10,5 mg/kg/den při užití výpočtu ideální tělesné hmotnosti (IBW). Tyto hodnoty byly porovnávány se standardně stanovovanými výpočty pro eGF vztahenými k aktuální tělesné hmotnosti (ABW), a to dle Cockcrofta a Gaulta, Jelliffeho a Leveye (MDRD). Při adjustaci na věk, pohlaví a rasu stanovené hodnoty v CGR souboru byl nejbližší výpočet dle Jelliffeho, zatímco standardně užívaný výpočet eGF dle MDRD nadhodnocoval o více než 10 %, a to tím více, čím byl pacient v závažnějším klinickém stavu. Nemocní s nejnižšími hodnotami CGR měli současně nejvyšší mortalitu, což nebylo možné predikovat z běžně užívaných výpočtových formulí. Jelliffeho výpočtový vzorec, kdy se vkládá pouze sérový kreatinin, vystihuje zřejmě mnohem lépe metabolickou situaci tvorby kreatininu než vzorce s více proměnnými. (Oba užívané vzorce, tj. dle Cockcrofta a Gaulta a MDRD dle Leveye, byly vytvořeny pro nemocné s chronickým onemocněním ledvin a pro správný výpočet předpokládají dlouhodobě stabilní tvorbu kreatininu).

Je tedy zřejmé, že u nemocných s AKI může tvorba kreatininu široce kolísat. Za těchto podmínek mohou systémy RIFLE i AKIN hodnotit nemocné rozdílně se stejnou redukcí GF. Také vztahování tvorby kreatininu k ideální, nikoli aktuální tělesné hmotnosti lépe vystihuje reálnou tvorbu kreatininu, která je méně zkreslena při rozptýření kreatininu v celkové tělesné vodě.

Hlavní limity studie jsou v relativně malém počtu zařazených nemocných. Jde také o výsledky získané v jednom centru bez podrobnějšího hodnocení metabolicko-nutričního stavu nemocných. Neexistovala souběžná kontrolní skupina, ale výsledky byly srovnávány s výsledky výpočtových formulí užitými u historických skupin. Z hlediska metodického byla předpokládána – na základě předchozích prospektivních výsledků – plná ekvibrace kreatininu dialyzační membránou. Při výpočtu nebyla zohledněna sekrece malého množství kreatininu do gastrointestinálního traktu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Autoři ve své studii demonstrují závažné snížení CGR u kriticky nemocných s AKI. Doporučují výpočet, který může posoudit skutečnou tvorbu a vylučování kreatininu u anurických nemocných přesněji než současně užívané vzorce dle Cockcrofta a Gaulta a MDRD, tedy jeho clearance (spíše metabolickou či metabolicko-dialyzační než při renální afunkci clearance renální). Vztahují ji i k hospitalizační mortalitě a prokazují při mnohorozměrné analýze významnou korelaci: čím nižší tvorba kreatininu, tím horší přežívání.

O tvorbě kreatininu rozhoduje především množství kreatinfosfátu uloženého v příčně pruhovaném svalu a myokardu. Pokud je část kreatinfosfátu hydrolyzována na kreatin a fosfát, kreatin je dále ireverzibilně metabolizován na kreatinin, jehož množství odpovídá poolu kreatinfosfátu, a tedy i svalové hmotě. Výpočtové metody pro stanovení renální funkce využívají endogenního kreatininu jako základní proměnné. Je však známo, že malá chyba v hodnotě kreatininu přináší velkou chybu v odhadu GF. Tvorba kreatininu je ovlivněna nejen množstvím svalové hmoty (rozdílné hodnoty dané pohlavím, věkem, částečně i rasou), ale i možnou interferencí s některými léky a metabolity při samotném stanovení. (Původní výpočtové formule vycházely z hodnot tzv. chromogenu, tj. kreatinu včetně stanovení Jaffe pozitivních látek. Dnešní stanovení kreatininu je enzymatické a hodnoty jsou v průměru nižší).

Kreatinin je vylučován do moči glomerulární filtrací a z 5–10 % i tubulární sekrecí. U nemocných v katabolismu se předpokládá, že až 30 % kreatininu může být katabolizováno střevní flórou. Složení střevní flóry může být rozdílné v důsledku předchozího i současného onemocnění a tzv. bakteriom je významně ovlivněn i léčbou antibiotiky. Významně katabolizující roli mají i vyšší dávky kortikosteroidů, které jsou pravidelně podávány při multiorgánovém selhání. Ty spolu s metabolickou acidózou mohou nastartovat aktivaci ubiquitin-proteasomového systému vedoucího k svalové proteolýze. Sníží se i poměr myosin/aktin ve svalovém vláknu, tím i depo kreatin-fosfátu. Další možnou cestou katabolismu je aktivace některých prokatabolických genů vedoucích k tvorbě např. heat-shock proteinů. U onkologických nemocných je známa nádorová kachexie spojená se sarkopenií. Mohou se zde významně uplatňovat i četné kachektizující prozánětlivé cytokiny spojené se syndromem bolesti, poruchou hybnosti a atrofií svalových skupin. Multiorgánové selhání může být v počátečních stádiích spojeno s hyperkatabolismem. Je však známo, že déle trvající multiorgánové selhání vede naopak k hypometabolickému stavu spojenému s poklesem metabolické aktivity včetně mitochondrií. Tento stav je zřejmě adaptací umožňující ochranu integrity buněk a její reparaci a regeneraci.

Nedílnou součástí všech metabolických dějů je základní metabolicko-nutriční stav nemocných. Posouzení koncentrace albuminu, prealbuminu, transferinu a dalších parametrů může významně pomoci predikovat nejen metabolicko-nutriční stav, ale i stupeň probíhajícího katabolismu a tím prognózu nemocných. Kreatinin

představuje významnou část tvorby dusíku při sledování dusíkové bilance (jeho prekurzory jsou aminokyseliny glycin, metionin a arginin). Úbytek kreatinfosfátu znamená nejen snížení svalové aktivity, ale i kontraktilní schopnosti myokardu. Z tohoto aspektu lze vysvětlit přímou korelaci mezi hospitalizační morbiditou a mortalitou a sníženou tvorbou kreatininu.

Z hlediska klinického je hlavním přínosem komentované studie poznání, že metabolicko-dialyzační clearance kreatininu u anurických pacientů mohou být nejen přesnějším markerem funkce ledvin při AKI, ale současně i významným prognostickým faktorem přežívání nemocných. Ve srovnání se samotnými výpočty eGF tak představuje hodnota CGR přesnější marker pro clearance kreatininu.

Literatura

Clark WR, Mueller KA, Kraus MA, et al. Quantification of creatinine kinetic parameters in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 1998;54:554–560.

Bouchard J, Macedo E, Soroko S, et al. Comparison of methods for estimating glomerular filtration rate in critically ill patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transpl* 2010;25:102–107.

Ix JH, Wassel CL, Stevens LA, et al. Equations to estimate creatinine excretion rate: the CKD epidemiology collaboration. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:184–191.