

Ukazatele pre-renálního akutního poškození ledvin – konec paradigmatu?

Pons B, Lautrette A, Oziel J, Dellamonica J, Vermesh R, Ezingard E, Mariat C, Bernardin G, Zeni F, Cohen Y, Tardy B, Souweine B, Vincent F, Darmon M. Diagnostic accuracy of early urinary index changes in differentiating transient from persistent acute kidney injury in critically ill patients: multicenter cohort study. *Crit Care* 2013;17:R56.

Rachoin JS, Daher R, Moussallem C, Milcarek B, Hunter K, Schorr C, Abboud M, Henry P, Weisberg LS. The fallacy of the BUN: creatinine ratio in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2248–2254.

Změny v pre- a post-glomerulární arteriální rezistenci zajišťují konstantní krevní průtok a glomerulární filtraci v relativně širokém rozmezí změn středního arteriálního tlaku. Proces renální autoregulace je řízen kombinací preglomerulární vazodilatace a postglomerulární vazokonstrikce. Pokles tkáňového perfuzního tlaku na hodnotu, kdy se průtok orgánem stává lineárně závislým na perfuzním tlaku, se nazývá autoregulační práh. Jeho hodnota je značně individuální, u zdravých ledvin se pohybuje na úrovni středního arteriálního tlaku kolem 70 mm Hg. Ztráta renální autoregulace a zvýšená intrarenální vazokonstrikce vedou k poklesu glomerulární filtrace a je hlavním mechanismem tzv. pre-renální azotémie (PRA). Pokud je vyvolávající příčina včas korigována, jde o čistě funkční a reverzibilní dysfunkci, strukturální integrita ledvinné tkáně je neporušena. Pokud však vyvolávající inzult není eliminován, vede perzistující renální hypoperfuze k ischemické akutní tubulární nekróze (ATN). Akutní pre-renální dysfunkci ledvin mohou kromě hypovolémie, hypotenze či nízkého srdečního vývoje vyvolat či potencovat léky, které interferují s renální autoregulací. Příkladem jsou nesteroidní antiflogistika, inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu či blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II. Tyto látky mohou vést k akutnímu poškození ledvin (AKI) zejména za stavů hypovolémie, hypotenze, u starších nemocných s pokročilou aterosklerózou, intrarenální nefrosklerózou, u pacientů s preexistující renální nedostatečností či u nemocných s pokročilým srdečním selháním, jaterní cirhózou, nefrotickým syndromem a stenózou renálních tepen.

Včasné rozlišení mezi PRA a ATN, které společně představují až 75 % všech případů AKI, je důležité z hlediska léčebného přístupu. Časná detekce a korekce pre-renálních příčin AKI může zabránit rozvoji strukturálního poškození tubulů, a tím i progresi AKI, a naopak, nepřiměřená tekutinová resuscitace může přispět k otoku renálního parenchymu a ve svém důsledku ke zhoršení ATN. Rozlišení obou diagnostických skupin v sobě navíc nese důležitou prognostickou informaci, kdy ATN má podstatně horší prognózu a rizika komplikací (Esson a Schrier, 2002). Historicky všechny učebnice uvádějí jako dvě základní diagnostické pomůcky, doporučované společně s klinickým úsudkem k odlišení funkčních forem AKI (tj. PRA) od strukturálních (tj. ATN), frakční exkrece sodíku do moči (FENa) a poměr sérových koncentrací urey a kreatininu. Teoreticky, pokud nejsou tubulární funkce poškozeny, je renální vazokonstrikce spojena se zvýšenou tubulární reabsorpcí sodíku, tj. FENa je nižší než 1 %. Podobně disproporce mezi relativně nižší sérovou koncentrací kreatininu a nepřiměřeně zvýšenou sérovou koncentrací urey signalizuje hypoperfuzi zvýšenou reabsorpcí urey, tj. pre-renální etiologii AKI. V české literatuře je obvykle poměr koncentrací kreatininu (v $\mu\text{mol/l}$) k uree (v mmol/l) ≤ 10

považován za indikátor PRA. V zahraniční literatuře je za ukazatel PRA zakotven poměr blood urea nitrogen (BUN) (mg/dl) k sérové koncentraci kreatininu (mg/dl) > 20 . Spolehlivost obou tradičně uváděných indikátorů PRA testovaly dvě recentní studie, které budou níže společně komentovány.

V první studii Pons a spol. testovali diagnostický přínos časných změn močových nálezů pro rozlišení mezi přechodným (tj. pre-renálním) a perzistentním AKI. Studie se zúčastnilo šest center a u 244 kriticky nemocných autoři prospektivně stanovovali v moči natrium, ureu a kreatinin každých šest hodin v prvních 24 hodinách od přijetí na jednotku intenzivní péče. PRA byla definována jako AKI, jehož příčinou je renální hypoperfuze a které je reverzibilní do tří dnů ($\geq 50\%$ pokles S-kreatininu nebo jeho normalizace nebo obnova diurézy bez použití diuretik). Dle definice mělo z kohorty pacientů 54 PRA (22 %), 93 perzistentní AKI (38 %) a 97 nemocných bylo bez AKI (40 %). Žádný ze sledovaných ukazatelů (frakční exkrece sodíku, frakční exkrece urey, poměr koncentrace urey v moči a séru, poměr koncentrace kreatininu v moči a séru) nerozlišil v době přijetí PRA od perzistentního AKI (plocha pod ROC 0,5–0,59), včetně podskupiny pacientů bez diuretik a sepsy. Výpovědní hodnota těchto ukazatelů se nezlepšila ani při dynamickém hodnocení jejich změn v čase (plocha pod ROC ≤ 65 pro všechny parametry). Autoři uzavírají, že žádný z testovaných parametrů není vhodný pro rozlišení mezi transitorními a perzistentními formami AKI.

Ve druhé studii Rachoin a spol. retrospektivně analyzovali vztah mezi hodnotami poměru BUN/kreatinin (BCR) a prognózou u 1 010 kriticky nemocných. Pacienti s BCR > 20 byli obecně starší, měli vyšší tíži akutního stavu a měli vyšší prevalenci diabetu, hypertenze, chronického srdečního selhání a CHOPN. Vztah mezi mortalitou a BCR měl tvar křivky J. BCR > 20 byl spojen s vyšší mortalitou a nižší pravděpodobností potřeby náhrady funkce ledvin. Závěr autorů je, že poměr BCR by neměl být používán k posouzení pre-renální etiologie AKI u kriticky nemocných.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Děle než 70 let používáme tradiční dělení AKI na pre-renální, renální a post-renální (Fishberg, 1937). Zatímco diagnostika post-renální příčiny AKI nečiní v klinické praxi potíže, rozlišení mezi PRA a ATN je z řady důvodů problematické. Konceptně je nutno na tyto skupiny pohlížet jako na pracovní diagnózy, nikoli jako na choroby. PRA a ATN mohou koexistovat u stejného pacienta, kdy některé oblasti ledvin mohou vykazovat známky ATN, zatímco v jiných částech parenchymu jsou tubuly morfologicky zcela normální. Chybějící důkazy o existenci ATN jako patomorfologického substrátu perzistentního AKI dále komplikují diskutovanou problematiku (Takasu et al., 2013). Z tohoto pohledu lze patofyziologické dělení považovat za nepřínosné či dokonce kontraproduktivní. Na druhou stranu je rozpoznání a včasná léčba extra-renálních příčin AKI zcela zásadní (korekce hypovolémie, hypotenze, nitrobršňní hypertenze apod.). Komentované práce však doplňují řadu recentních studií, poukazujících na velmi omezenou diagnostickou a prognostickou spolehlivost tradičních vyšetření močového biochemismu (Bagshaw et al., 2006, 2013; Claire-Del Granada et al., 2011). Kromě této skutečnosti uvedené studie potvrzují absenci obecně akceptované definice PRA (Macedo a Mehta, 2009). Bez existence zlatého diagnostického standardu je obtížné posuzovat spolehlivost jakéhokoli diagnostického testu. Z těchto důvodů zatím selhaly i studie testující schopnost nových biomarkerů

(NGAL) rozlišit mezi transitorními a perzistujícími formami AKI (Nickolas et al., 2012). Problematickou je i pragmatická definice PRA, založená na době trvání AKI. Chybějí totiž podklady pro určení konkrétní časové hranice (cut-off). Není tudíž jasné, zda to má být 72 hodin (jako v případě studie Ponce a spol.), 24 nebo 48 hodin. Ve velké epidemiologické studii (více než 3 000 pacientů s AKI) Uchino a kol. zjistili, že pravděpodobnost úmrtí je ve srovnání s pacienty bez AKI dvojnásobně vyšší u nemocných s krátkodobým trváním AKI (< 3 dny) a šestkrát vyšší u perzistujících forem AKI (> 3 dny) (Uchino et al., 2010). Problém však je, že mortalita se v této studii zvyšovala bez existence konkrétního cut-off. AKI se tak jeví jako kontinuum, kdy jeho trvání, následky a reverzibilita jsou pravděpodobně více závislé na závažnosti a trvání vyvolávajícího inzultu než na různých patofyziologických mechanismech (Schneider a Bellomo, 2013).

Existuje mnoho důvodů, proč konvenční testy původně určené k rozlišení hlavních kategorií AKI vykazují malou výpovědní hodnotu. FENa je ovlivněna řadou faktorů, například tekutinovou resuscitací, katecholaminy, diuretiky, aminoglykosidy. Fyziologická odpověď na renální hypoperfuzi je rovněž narušena za přítomnosti glykosurie, u pokročilé renální nedostatečnosti nebo u transplantovaných ledvin. Nízké hodnoty FENa jsou rovněž přítomny u septických forem AKI, rhabdomyolýzy nebo kontrastem indukovaného AKI, aniž by reflektovaly globální renální hypoperfuzi (Prowle et al. 2012). Kolektivně studie ukazují, že FENa nekoreluje se závažností AKI a selhává v predikci rozvoje či progresu AKI, potřeby náhrady funkce ledvin nebo mortality (Bagshaw et al., 2012).

Nepřiměřený poměr urey a kreatininu je rovněž desítky let pokládán za pomocného ukazatele funkční PRA, která je obecně považována jako forma AKI s lepší prognózou ve srovnání s pokročilými formami AKI. Komentovaná studie Rachoia a spol. paradoxně ukazuje výsledky opačné – vysoký poměr BCR předurčuje vyšší mortalitu. Podobně jako FENa je i BCR fyziologicky odůvodněný biochemický marker renální hypoperfuze, avšak za předpokladu, že ostatní determinanty BCR jsou konstantní. To však není případ akutně nemocných. Kritický stav je spojen s významným proteinovým katabolismem a zvýšenou produkcí urey. Hodnoty urey jsou významně ovlivněny i dalšími faktory (parenterální výživa, krvácení do GIT, exogenní přívod steroidů apod.). Vztah mezi závažností akutního stavu a proteinovým katabolismem může zčásti vysvětlovat v komentované studii pozorovanou asociaci mezi BCR a mortalitou. Spojitost vyššího věku s vyššími hodnotami BCR může být také odůvodněna menší svalovou hmotou starších pacientů, a tudíž nižší produkcí kreatininu. Navíc produkce kreatininu je inverzně spojena se závažností stavu a mortalitou. Čili jak vyšší urea, tak nižší kreatinin jsou v kritických stavech samy o sobě faktory asociované s mortalitou. Z toho také vyplývá, že jejich poměr je determinován řadou dalších faktorů, nejen hemodynamickými renálními poruchami.

Jaké z uvedených studií plynou závěry? Izolované hodnocení FENa či BCR je nedostatečné pro hodnocení patofyziologie AKI. Špatná, od klinického kontextu oddělená interpretace FENa či BCR může znamenat nesprávné klinické rozhodnutí, například nevhodně zahájené podávání infuzních roztoků, vedoucí ke zhoršení funkcí mimoreálních orgánů a nepřiměřené pozitivní kumulativní bilanci tekutin se všemi jejími negativními důsledky.

Literatura

Bagshaw SM, Langenberg C, Bellomo R. Urinary biochemistry and microscopy in septic acute renal failure: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2006;48:695–705.
Bagshaw SM, Bennett M, Devarajan P, Bellomo R. Urine biochemistry in septic and non-septic acute kidney injury: a prospective observational study. *J Crit Care* 2012, Nov 14. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.10.007
Claire-Del Granado R, Macedo E, Mehta RL. Urine microscopy in acute kidney injury: time for a change. *Am J Kidney Dis* 2011;57:657–660.

Esson ML, Schrier RW. Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Ann Intern Med* 2002;137:744–752.

Fishberg AM. Prerenal azotemia and the pathology of renal blood flow. *Bull N Y Acad Med* 1937;13:710–732.

Macedo E, Mehta RL. Prerenal failure: from old concepts to new paradigms. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:467–473.

Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:246–255.

Prowle J, Bagshaw SM, Bellomo R. Renal blood flow, fractional excretion of sodium and acute kidney injury: time for a new paradigm? *Curr Opin Crit Care* 2012;18:585–592.

Schneider AG, Bellomo R. Urinalysis and pre-renal acute kidney injury: time to move on. *Crit Care* 2013;17:141.

Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato B, Jarman S, Efimov IR, Janks DL, Srivastava A, Bhayani SB, Drewry A, Swanson PE, Hotchkiss RS. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:509–517.

Uchino S, Bellomo R, Bagshaw SM, Goldsmith D. Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1833–1839.