

Furosemidový test funkční renální rezervy v predikci vývoje akutního poškození ledvin

Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Furosemide stress test and biomarkers for the prediction of AKI severity. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2023–2031.

Stratifikace rizika a predikce vývoje akutních stavů je nezastupitelnou součástí správné klinické praxe. Například u syndromu plicní embolie určuje strategii léčby, podobná je situace u akutních koronárních syndromů bez zvýšení úseku ST. Analogicky jsme v posledních letech svědky explozivního hledání „renálního troponinu“, tedy biomarkeru s vysokou senzitivitou a specifitou pro včasnou identifikaci akutního poškození ledvin (AKI). Diskutuje se rovněž o konceptu „renální anginy“, tj. o schopnosti včas rozpoznat subklinické formy AKI (Chawla et al., 2015).

Další velmi žádanou oblastí intenzivního výzkumu je snaha rozpoznat pacienty s AKI, u kterých dojde k další progresi závažnosti AKI a u nichž bude nutná náhrada funkce ledvin. Autoři komentované studie zkoumali výpovědní hodnotu dvou přístupů v predikci progresu časného AKI: furosemidový zátěžový test a panel nových biomarkerů. Furosemidový zátěžový test, jehož validitu autoři nedávno ověřovali (Chawla et al., 2013), spočívá ve sledování dvouhodinové diurézy po podání standardizované dávky furosemidu u pacientů s euvolemií (1 mg furosemidu na 1 kg pacientům dosud neléčeným tímto léčivem; 1,5 mg/kg pacientům již léčeným furosemidem). Dvouhodinová diuretická odpověď menší než 200 ml (100 ml/h) byla v původní práci autorů stanovena jako ideální hraniční hodnota pro rozpoznání pacientů, u kterých dojde k progresi AKI do stadia 3 podle Acute Kidney Injury Network (AKIN) (senzitivita 87,1 %; specifická 84,1 %). V komentované práci byla prediktivní hodnota výsledku furosemidového funkčního testu porovnána s prediktivní hodnotou následujících biomarkerů: frakční exkrece sodíku, plazmatické a močové koncentrace neutrofilního lipokalinu asociovaného s gelatinázou (NGAL), poměr albumin/kreatinin v moči, močové koncentrace IL-18, molekula poškození ledvin 1 (KIM-1), tkáňový inhibitor metaloproteináz 2 (TIMP-2), protein 7 vázající inzulinu podobný růstový faktor (IGFBP-7) a uromodulin. Prediktivním sledovaným parametrem byla progresi AKI do vyšších stadií, potřeba náhrady funkce ledvin a hospitalizační mortalita. Do studie bylo zařazeno 77 pacientů splňujících kritéria časného AKI (stadium 1 nebo 2 podle AKIN). Do studie nebyli zařazeni nemocní s výchozí hodnotou odhadované glomerulární filtrace (eGF) nižší než 30 ml/min, s transplantovanou ledvinou, obstrukční uropatologií a pacienti s předchozí epizodou AKI v rámci jedné hospitalizace. Ze sledovaných pacientů byla u 32 % zaznamenána progresi do AKI stadia 3, 14 % nemocných vyžadovalo náhradu funkce ledvin a 21 % pacientů zemřelo. Dvouhodinová diuretická odpověď na furosemidový test s plochou pod křivkou (AUC) $0,87 \pm 0,09$ ($p < 0,0001$) predikovala progresi AKI významně lépe než jakýkoli z individuálně testovaných biomarkerů ($p < 0,05$). Furosemidový zátěžový test byl také jako jediný schopen předpovídat nutnost náhrady funkce ledvin (AUC $0,86 \pm 0,08$; $p < 0,001$). Žádná kombinace furosemidového testu s individuálním biomarkerem nezvýšila přesnost stratifikace rizika. Pokud byl test hodnocen pouze u skupiny pacientů se zvýšenými hodnotami analyzovaných biomarkerů, výpovědní hodnota furosemidového testu se ještě zvýšila (AUC 0,9). Autoři článku uzavírají, že furosemidový test je u stabilizovaných pacientů s časným AKI slibným nástrojem k posouzení funkční rezervy ledvin a k vyhodnocení rizika progresi AKI a celkové prognózy. Tento jednoduchý funkční test předčil panel všech moderních i tradičních biochemických biomarkerů ve všech sledovaných ukazatelích.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Použití bolusu furosemidu k prognostické stratifikaci představuje zajímavou, nikoli však zcela novou myšlenku. Silná souvislost mezi diuretickou odpovědí na bolusové podání furosemidu a přežitím byla prokázána původně u pacientů hospitalizovaných z důvodu akutní dekompenzace chronického srdečního selhání (Testani et al., 2014). Na rozdíl od nových biochemických biomarkerů, které odrážejí především strukturální poškození jednotlivých částí nefronu, představuje bolusové podání furosemidu jakýsi zátěžový test renální, zejména tubulární integrity a rezervy. Tubulární z následujícího důvodu: Furosemid je znám silnou vazbou na albumin, a glomerulární fil-

tracy tak představuje zcela zanedbatelný způsob dopravy kličkového diuretika k tubulárním buňkám. Naopak furosemid bude působit, pokud zůstávají neovlivněny následující fyziologické funkce: a) renální perfuze, především peritubulární mikrocirkulace, b) aktivní sekrece furosemidu transportním systémem proximálních tubulárních buněk, c) vlastní blokáda transportu Na^+ ve vzestupné části Henleovy kličky (inhibice kotransportéru Na-K-Cl) a absence intraluminální tubulární obstrukce. Jinými slovy, zvýšení diurézy po podání furosemidu vyžaduje funkčnost peritubulární mikrocirkulace a dvou segmentů nefronu. Vztah diuretické odpovědi ke glomerulární filtraci je komplikovanější. I velmi nízké hodnoty glomerulární filtrace nevylučují zachovanou diuretickou odpověď, a naopak ani normální glomerulární filtrace nevylučuje možnost špatné reakce na diuretikum. Ta je vždy výsledkem interakcí řady fyziologických dějů, zahrnujících systémovou hemodynamiku (srdeční výdej, cévní rezistenci, centrální a renální žilní tlak), stav volémie, výše uvedené intrarenální funkce a neurohormonální aktivitu. Identifikace přesného mechanismu rezistence k diuretikům je tak v klinické praxi obtížná.

Navzdory zmíněným nedostatům komentovaná práce dobře ukazuje, že výsledek klinicky jednoduše proveditelného testu může mít lepší prediktivní hodnotu s ohledem na odhad progresu AKI a predikci potřeby náhrady funkce ledvin než nové a drahé biochemické ukazatele renálního poškození. Hlavní limitací uvedené pilotní studie je malý počet pacientů. Nejasnou otázkou zůstává, jak se do spolehlivosti furosemidového testu promítají různé chronické komorbidity (chronické onemocnění ledvin [CKD], cirhóza, chronické srdeční selhání, diabetes mellitus) a různé etiologie AKI (seps, kardiorenální syndrom, hepatorenální syndrom, nefrotoxické AKI, pooperační AKI).

Komentář zasluhuje i skutečnost, že žádný z nových biomarkerů nebyl v předložené studii lepší v predikci vývoje AKI než jednoduchý diuretický test. Malý počet pacientů jistě neumožňuje činit žádné závazné závěry týkající se užitečnosti. Přesto výsledky studie vybízejí k řadě úvah s klinickou relevancí. Smyslem časného rozpoznání pacienta s rizikem rozvoje AKI je rychlejší uplatnění preventivních opatření. Přinejmenším na jednotkách intenzivní péče (JIP) je však každý pacient ohrožen vysokým rizikem, co se týče rozvoje AKI (u 40–50 % pacientů na JIP se rozvine AKI nějakého stupně). Znalost výsledku vyšetření biomarkeru rizika AKI tudíž nepřinese (přinejmenším u této populace pacientů) významnou přidanou hodnotu, protože preventivní opatření je nutné uplatňovat plošně u každého kriticky nemocného pacienta (optimalizace hemodynamiky, volémie, vyloučení nefrotoxických inzultů). Podobně limitována je případná časnější diagnostika AKI (tj. před vzestupem koncentrace kreatininu), která předpokládá časnější uplatnění léčebných intervencí. Vzhledem k uniformnímu balíčku podpůrné léčby a s ohledem na absenci kauzální terapie většiny forem AKI nelze v současnosti očekávat zlepšení prognózy časnější biochemickou diagnostikou AKI. Včasné rozpoznání pacientů, kteří se v dalším průběhu nevyhnou náhradě funkce ledvin, je další bezesporu správnou motivací k hledání nových biomarkerů. Bohužel nedostatek přesvědčivých argumentů k časnějšímu napojení pacienta na některou z forem náhrady funkce ledvin nepovede ke změně stávající klinické praxe i při znalosti biochemického prediktora potřeby náhrady funkce ledvin.

V neposlední řadě je nutno uvést, že studie s novými biomarkery se značně liší v jejich cut-off hodnotách, což s sebou nese riziko falešně negativních i falešně pozitivních výsledků a značného interindividuálního překryvu. Některé biomarkery (např. NGAL) navíc nejsou specifické pro poškození ledvin a více odrážejí obecnou

závažnost akutního stavu (např. sepse) či chronické komorbidity (např. CKD). V souhrnu lze tedy uzavřít, že žádný z nových biochemických biomarkerů zatím nepřináší do klinické praxe jednoznačnou nadhodnotu. Důvodem není selhání biomarkerů jako takových, ale především omezené možnosti prevence a kauzální léčby AKI, zejména u kriticky nemocných pacientů. Podobné úvahy lze přenést i na klinickou využitelnost popsání furosemidového záťažového testu. Poznatky z oblasti biomarkerů nás však posouvají v pochopení mechanismů AKI a mohou významně ovlivnit uspořádání studií a zařazování pacientů do budoucích klinických studií, stejně jako interpretaci získaných výsledků. Akutní poškození ledvin je klinický syndrom s mnoha zcela odlišnými a často se kombinujícími příčinami. Může se manifestovat poškozením pouze funkčním (pokles glomerulární filtrace bez morfologických změn), strukturálním s normální funkcí nebo kombinací obou složek. Z těchto důvodů je zřejmě nezbytné opustit iluzi nalezení uniformního „renálního troponinu“. Základním, byť nedokonalým standardem v diagnostice AKI tak v současné době nadále zůstávají stanovení sérové koncentrace kreatininu a diurézy, tradiční biochemická analýza moči a posouzení klinického kontextu.

Literatura

- Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care* 2013;17:R207.
- Chawla LS, Goldstein SL, Kellum JA, Ronco C. Renal angina: concept and development of pretest probability assessment in acute kidney injury. *Crit Care* 2015;19:93.
- Testani JM, Brisco MA, Turner JM, et al. Loop diuretic efficiency: a metric of diuretic responsiveness with prognostic importance in acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail* 2014;7:261–270.