

Ochrana ledvin před akutním poškozením – co lze použít v praxi?

prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

I. interní klinika FN Plzeň a LF v Plzni, Univerzita Karlova v Praze

Akutní poškození ledvin (AKI, acute kidney injury) je častou komplikací hospitalizovaných pacientů a je spojeno s významnou mortalitou a morbiditou. Prvním krokem v jeho prevenci je identifikace osob, které jsou ve vysokém riziku rozvoje AKI. Těmi jsou především pacienti s chronickým onemocněním ledvin, aterosklerózou, cukrovkou, chronickým srdečním selháním a/nebo malnutricí. Nejčastějšími vyvolávajícími faktory vzniku AKI v nemocnici jsou sepsa, velké chirurgické výkony (především kardiochirurgické a cévní), výrazná hypovolémie, těžká pankreatitida, nefrotoxické léky a radiokontrastní látky. Ochrana ledvin je založena především na včasné resuscitaci oběhu (tj. korekce hypovolémie), udržování dostatečného perfuzního tlaku a vyvarování se nefrotoxických látek.

Klíčová slova: akutní poškození ledvin, akutní selhání ledvin, prevence, resuscitace, diuretika.

Prevention of acute kidney injury: what is available in clinical practice

Acute kidney injury (AKI) is a complication that occurs frequently in hospitalized patients. AKI is associated with significant mortality and morbidity. The first step in prevention is to identify persons at high risk for AKI. In this context, patients with chronic kidney disease, atherosclerosis, diabetes mellitus, chronic heart failure and/or poor nutrition are at particular risk. The most common precipitating factors for the development of AKI include sepsis, major surgery (in particular cardiac and vascular surgery), marked hypovolemia, severe pancreatitis, nephrotoxic drugs and radiocontrast media. Renal protection should focus on prompt resuscitation of the circulation, maintaining adequate blood pressure, and avoidance of any nephrotoxins.

Key words: acute kidney injury, acute renal failure, prevention, resuscitation, diuretics.

Interní Med. 2010; 12(4): 220–222

Proč chránit ledviny před inzulty?

Akutní poškození ledvin (AKI, acute kidney injury) je rostoucím zdravotnickým problémem spojeným s výraznou krátkodobou i dlouhodobou morbiditou a mortalitou. AKI získané v nemocnici postihuje 5–7 % hospitalizovaných pacientů a jeho prevalence strmě narůstá. Stoupá počet AKI především v důsledku sepsy a působení nefrotoxinů (antibiotika, nesteroidní antirevmatika, chemoterapeutika, antivirotika, kontrastní látky aj.). V prostředí jednotek intenzivní péče (JIP) je rozvojem AKI postiženo 36–67 % pacientů. Mortalita izolovaného nekomplikovaného AKI, které může být léčeno mimo JIP, je významně nižší (10 %) než v případech, kdy je AKI součástí syndromu multiorgánové dysfunkce (50–70 %). Sepsa a septický šok jsou hlavní příčinou AKI na JIP (50 %). Dalšími nejčastějšími faktory vzniku AKI v nemocnici jsou velké chirurgické výkony, kardiogenní šok, hypovolémie a nefrotoxiny. AKI není pouhou koexistující patologií, ale přímo přispívá k mortalitě nemocných. Dnes víme, že i mírné akutní zhoršení funkce ledvin (vzestup sérového kreatininu o více než 26 $\mu\text{mol/l}$) je spojeno s vyšší mortalitou. Rostoucí incidence a závažné důsledky AKI jsou důvodem k intenzivnímu hledání a uplatňování opatření, která

brání jeho rozvoji, snižují míru již vzniklého poškození ledvin či urychlují jeho zotavení.

Prevence AKI

Preventivní opatření jsou tradičně dělena na nefarmakologická, farmakologická a dialyzační opatření. Z didaktických důvodů budou uvedeny pouze závěry odpovídající stavu poznání v roce 2010, bez podrobného rozboru jednotlivých důkazů. Diskutovaná opatření jsou určena především pacientům v prostředí JIP. Článek nerozebírá vyhraněné typy AKI a jejich prevenci (např. kontrastem indukovaná nefropatie, crush syndrom, hepatorenální či kardiorenální syndrom, primární nefropatie apod.).

Tekutinový a hemodynamický management

Základní principy prevence a léčby AKI jsou shodné bez ohledu na jeho etiologii (sepsa, ischemie, nefrotoxicita). Zásadní úlohu hraje časový faktor. Čím časnější je intervence, tím větší naděje, že nedojde k závažnějšímu strukturálnímu poškození ledvin. V první linii všech opatření stojí časná korekce prerenálních příčin. Hlavní „prerenální H“ faktory, které nejvíce ohrožují funkce ledvin, jsou **HYPOVOLÉMIE**, **HYPOTENZE** a nitrobřišní **HYPERTENZE**. Je nut-

né mít na paměti, že nepřítomnost skutečné hypotenze nevylučuje možnost skryté renální ischemie. Naopak, tzv. **normotenzní ischemické akutní selhání ledvin** vzniká u predisponovaných nemocných, u kterých je přehlédnutý „klinicky“ nevýznamný (ale renálně významný) pokles systémové perfuze. Tím může být pokles systolického krevního tlaku na hodnoty považované dle definice za stále „normotenzní“, např. 110–115 mm Hg. K tomuto typu poškození ledvin dochází typicky u pacientů s porušenou autoregulací renální perfuze. Ohroženou skupinou jsou staří nemocní s pokročilou aterosklerózou, hypertenzí, chronickou renální insuficiencí či se současnou léčbou nesteroidními antiflogistiky (NSAID, COX-2 inhibitory), ACE nebo ARB inhibitory, inhibitory kalcineurinu (cyklosporin, tacrolimus) a pacienti s pokročilou dysfunkcí jater či stenózou renální tepny. Všechny tyto faktory zvyšují náchylnost ledvin k ischemii a jejich znalost (např. chronické hodnoty krevního tlaku u hypertoniků) může sehrát důležitou úlohu při stanovení individuálních cílů (např. výše perfuzního tlaku). Renální venózní měštnání je další často opomíjenou proměnnou v patogenezi AKI. Je jedním z mechanismů rozvoje AKI za stavů nitrobřišní hypertenze. Hodnoty nitrobřišního tlaku 12–15 mm Hg již mohou být nezávislým

prediktivním faktorem rozvoje AKI, zejména u preexistující dysfunkce ledvin.

Tekutinová resuscitace

Ledviny jsou orgánem velmi citlivým k hypovolémii. Časná korekce hypovolémie tekutinovou resuscitací je klíčovým postupem v prevenci AKI. Objemovou léčbu je nutné titrovat k dosažení fyziologických cílů, které zahrnují krevní tlak, srdeční frekvenci, diurézu, hladinu laktátu, acidobazickou rovnováhu a event. saturaci hemoglobinu kyslíkem v centrální nebo smíšené žilní krvi. Diskutovanou otázkou ve vztahu k AKI zůstává volba roztoku. Izotonické krystaloidy, především balancované, jsou stále roztoky první volby. Velkoobjemová náhrada zejména fyziologickým roztokem je spojena s rizikem hyperchloremické acidózy, renální vazokonstrikcí a event. potenciací pro zánětlivou odpověď. Recentní studie připouštějí, že koloidní roztoky na bázi hydroxyethylškrobu (HES) mohou působit nefrotoxicky nejen u kriticky nemocných, ale i pacientů po transplantaci ledvin. I přes absenci definitivních důkazů je bezpečné, zejména při existenci jiných alternativ (tj. krystaloidních roztoků), doporučit omezení roztoků HES pro velkoobjemovou náhradu cirkulujícího objemu u kriticky nemocných. V případě plně rozvinutého akutního selhání ledvin s oligurií, anurií či potřebou náhrady funkce ledvin jsou roztoky HES kontraindikovány a nelze je bezpečně doporučit ani u transplantací ledvin. Zatímco agresivní tekutinová náhrada je plně indikovaná v rámci úvodní léčby akutních stavů spojených s hypovolémií, nekontrolované podávání tekutin s kumulativní pozitivní tekutinovou bilancí v dalším průběhu kritického stavu může být naopak spojeno s vyšší incidencí AKI, potřebou náhrady funkce ledvin a mortalitou.

Farmakologická podpora oběhu a ledviny

Otázka ideálního perfuzního tlaku je složitější a vyžaduje vždy individuální přístup. Klinické studie omezeného rozsahu a kvality zatím nepotvrdily, že by vyšší cíle pro střední arteriální tlak (MAP 85 mm Hg) byly spojeny s lepší funkcí ledvin, než je dnes doporučená minimální cílová hodnota MAP pro šokové stavy (65 mm Hg). Z předchozí diskuze však plyne, že tyto závěry nemusí a zřejmě ani nejsou jednoduše aplikovatelné na nemocné s předpokládaným selháním autoregulačních renálních mechanismů. Noradrenalin je základním vazopresorem, který je v klinické praxi vy-

užíván ke korekci hypotenze u stavů s nízkou systémovou cévní rezistencí. Dříve rozšířený názor, že noradrenalin je lékem, který vzhledem ke své vazokonstrikční aktivitě zhoršuje funkci ledvin, je dnes definitivně vyvrácen. Podobně do dnešní doby populární používání tzv. nefroprotektivních nízkých dávek (1–3 µg/kg/min) dopaminu nemá vědecké opodstatnění a podání dopaminu v této indikaci by mělo být v klinické praxi opuštěno.

Další vybrané farmakologické postupy

Klíčková diuretika

Používání klíčkových diuretik u AKI je velmi častou léčebnou intervencí, indikovanou z důvodu současného objemového přetížení, ve snaze zvrátit prognosticky méně příznivé oliguricko-anurické selhání do neoligurického či omezením reabsorpce solutů teoreticky snížit metabolické nároky renálních tubulárních buněk a udržením průtoku moči omezit případnou intratubulární obstrukci. Uvedená zdůvodnění a časté rutinní používání diuretik u AKI (67 % intenzivistů a nefrologů) jsou však v protikladu k výsledkům klinických studií a jejich metaanalýz: s výjimkou tekutinového přetížení nemají klíčková diuretika žádnou úlohu v prevenci AKI a v léčbě oligurie. Diuretika rovněž nesnižují (a možná nežádoucím způsobem jen oddalují) potřebu náhrady funkce ledvin. Pokud jsou diuretika použita u nemocných s oligurií, mělo by jejich použití být formou „testu“ s časným ukončením, pokud nejsou jednoznačně účinná. Některé studie dokonce naznačily trend k horší mortalitě nemocných léčených v rámci AKI klíčovými diuretiky. Vždy je na prvním místě léčit pacienta, ne diurézu.

Fenoldopam

Fenoldopam je selektivní dopamin-1-receptor agonista zvyšující renální krevní průtok a glomerulární filtraci. Dosud však neexistují dostatečné důkazy o jeho prospěšnosti v rámci prevence AKI. V současnosti jedinou potenciálně příznivou skupinou, která může mít z této léčby prospěch, jsou pacienti po kardiokirurgických výkonech se současným vysokým rizikem AKI.

Natriuretické peptidy

Natriuretické peptidy dosud nepřinesly jednoznačný prospěch kriticky nemocným v prevenci AKI a nemohou být zatím doporučeny. Výjimkou jsou malé studie u kardiokirurgických nemocných, kdy zejména nízké kontinuální dáv-

ky rekombinantního natriuretického peptidu snížily potřebu dialýzy a zlepšily dialysis-free survival.

N-acetylcystein

S výjimkou kontrastem indukované nefropatie (i zde však kontroverzní) nemá podávání N-acetylcysteinu v prevenci AKI opodstatnění.

Manitol

Ve světle chybějící kvalitní randomizované kontrolované studie a s přihlédnutím k možným nežádoucím účinkům nelze podání manitolu v prevenci AKI doporučit. Kontroverzní indikaci představuje rovněž prevence AKI u rabdomyolýzy. V případě, že je manitol v této indikaci podáván, jeho aplikace by měla být ukončena, pokud není dosaženo dostatečné diurézy nebo pokud osmolární gap (rozdíl mezi měřenou a vypočtenou osmolalitou) přesáhne 55 mOsm/kg.

Nefrotoxiny a AKI

Látky s nefrotoxickým působením je nutné indikovat velice uvážlivě, vždy v kontextu risk/benefit rozvahy. Nejčastěji se tato problematika týká aminoglykosidů, amfotericinu a radiokontrastních látek. V této souvislosti je nutné rovněž upozornit na rizika fosfátové nefropatie. Jde o ireverzibilní zhoršení ledvinových funkcí jako následku perorální přípravy tlustého střeva fosfátovými solemi před koloskopií nebo radio-diagnostickými metodami.

Není doporučeno používat fosfátové soli u nemocných s renální dysfunkcí stadia 3–5/5 a u pacientů s vysokým rizikem rozvoje fosfátové nefropatie (tj. věk nad 65 let + další přídatná rizika – hypertenze, diabetes, akutní kolitida, léčba diuretiky, ACE či ARB inhibitory). Každá instituce by měla mít vypracována vlastní doporučení k prevenci nefrotoxického AKI. Jejich detailní rozbor překračuje rámec tohoto sdělení.

Souhrn

Opatření doporučená k prevenci AKI

- Časná a na konkrétní fyziologické cíle orientovaná úvodní tekutinová léčba vedoucí k obnově cirkulujícího krevního objemu a tkáňové perfuze je opatřením, které i přísným měřítkem medicíny založené na důkazech zlepšuje mortalitu kriticky nemocných.
- Neexistuje doporučení založené na silných důkazech, které by umožnilo jednoznačnou volbu podávané tekutiny. Je však doporuče-

né vyvarovat se roztokům HES u pacientů s AKI (zejména při současné sepsi) a roztokům, které vedou k hyperchlorémii (fyziologický roztok).

- Po dosažení euvolémie je žádoucí zabránit neopodstatněné pozitivní tekutinové kumulativní bilanci, která je spojena s vyšší mortalitou a může přispívat k horšímu zotavení renálních funkcí z AKI.
- Je doporučeno udržovat střední arteriální tlak nad 60–65 mm Hg. Cílová hodnota však musí být individualizovaná, především při znalosti chronického krevního tlaku.
- V případě vazoplegické hypotenze jako důsledku sepse nebo systémové zánětlivé odpovědi je noradrenalin vazopresorem volby.
- Identifikace a časná léčba nitrobrášní hypertenze.
- Minimalizace působení nefrotoxinů.

Opatření, která nelze k empirické prevenci AKI doporučit

- Kličková diuretika
- Nízké dávky dopaminu
- Natriuretické peptidy
- Fenoldopam v prevenci kontrastem indukované nefropatie

Opatření vyžadující další zhodnocení

- Nízké dávky natriuretických peptidů u kardiocirurgických nemocných
- Nízké dávky fenoldopamu u septických nemocných
- Theofylin a profylaktická hemofiltrace u kontrastem indukované nefropatie
- Nízké dávky vazopresinu u septických forem AKI

*Podpořeno výzkumným záměrem
MSM 0021620819 „Náhrada a podpora funkce
některých životně důležitých orgánů“.*

Literatura

1. Novák I, Matějovič M, Černý V. Akutní selhání ledvin a eliminační techniky v intenzivní péči. Praha: Maxdorf, 2008.
2. Venkataraman R. Can we prevent acute kidney injury? Crit Care Med 2008; 36: S166–S171.
3. Kroužek A, Rokyta R jr, Matějovič M, Novák I. Akutní selhání ledvin u kriticky nemocných a jeho prevence. Cas Lek Cesk. 2003; 142: 19–23.
4. Joannidis M, Druml W, Forni LG, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: Expert opinion of the working group for nephrology, ESICM. Intensive Care Med, 2010, v tisku.

prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

*I. interní klinika FN Plzeň a LF v Plzni,
Univerzita Karlova v Praze
Alej svobody 80, 304 06 Plzeň
matejovic@fnplzen.cz*
