pacientů (podobně jako ve studii 4D) ukončil užívání studijní medikace pro proběhlé nežádoucí účinky (většinou komplikace nesouvisející s léčbou) a kvůli renální transplantaci. Tato skutečnost současně ilustruje, jak obtížné je neodchýlit se od protokolu studie u tak rizikové populace, jakou nepochybně jsou hemodialyzovaní pacienti. Ze studie byli také vyloučeni mladí pacienti, jejichž kardiovaskulární riziko je vzhledem ke stejně starým osobám s normální renální funkcí ještě vyšší.

Podobně jako ve studii JUPITER (Ridker et al., 2008) snížil rosuvastatin i ve studii AURORA vysoce senzitivní CRP. Zatímco ve studii JUPITER byl tento účinek (pokles hsCRP o 37 %) provázen u převážně normocholesterolemické populace s normální renální funkcí výrazným poklesem výskytu kardiovaskulárních příhod (o 44 %), ve studii AURORA nebyl méně výrazný pokles hsCRP (o 11 %) spojen s poklesem kardiovaskulární mortality/morbidity a významný účinek rosuvastatinu na kardiovaskulární příhody nebylo možno zaznamenat ani u pacientů se vstupními vysokými hodnotami hsCRP (více než 5 mg/l). Podobně jako u hemodialyzovaných pacientů nevedlo podávání rosuvastatinu k poklesu kardiovaskulární morbidity/mortality ani u pacientů se srdečním selháním ve studii CORONA (Kjekshus et al., 2007) přes pokles sérového cholesterolu a hsCRP. U pacientů s příliš pokročilými a ireverzibilními změnami je zřejmě již léčba statiny neúčinná.

Musíme zdůraznit, že léčba rosuvastatinem byla i u hemodialyzovaných pacientů velmi bezpečná a výskyt nežádoucích účinků, včetně velmi vzácné rabdomyolýzy, byl stejný jako u pacientů užívajících placebo Na rozdíl od studie JUPITER (Ridker et al., 2008) a jiných statinových studií nebylo ve studii AURORA zaznamenáno zvýšené riziko vzniku nového diabetu a podobně jako ve studii 4D a v interim analýze (střednědobé hodnocení v polovině období) studie SHARP nebyl ani ve studii AURORA zaznamenán u pacientů léčených statiny zvýšený výskyt nádorů. Ačkoli celkový počet cévních mozkových příhod nebyl ve studii AURORA u pacientů léčených rosuvastatinem na rozdíl od studie 4D zvýšený, byl i ve studii AURORA zaznamenán marginálně vyšší výskyt hemoragických cévních příhod u diabetiků (12 vs. 2, $p < 0,07$).

Jakým způsobem ovlivní výsledky studie AURORA naši klinickou praxi? Je zřejmé, že na základě výsledků studií 4D i AURORA není indikováno zahájení léčby statiny u všech hemodialyzovaných pacientů. Na druhé straně obě tyto studie ukázaly, že léčba statiny je i u dialyzovaných pacientů velmi bezpečná a není důvod, aby byly statiny hemodialyzovaným pacientům paušálně vysazovány. Je pravděpodobné, že s jasněji formulovanými doporučeními si budeme muset počkat na výsledky studie SHARP a na následné analýzy a metaanalýzu všech velkých statinových studií (4D, AURORA, SHARP) u pacientů s CKD.

Literatura

Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. Lancet 2000;356:147–152.

Baigent C, Landray M. Study of Heart and Rena Protection (SHARP). Kidney Int 2003;84:S207–S210.

Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2003;361:2024–2031.

Kjeshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med 2007;357:2248–2261.

Liu Y, Coresh J, Eustace JA, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients. J Am Soc Assoc 2004;291:451–459.

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008;359: 2195–2207.

Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNF (Treating to New Targets) study. J Am Coll Cardiol 2008; 51:1448–1454.

Strippoli GFM, Craig JC. Sunset for statins after AURORA? N Engl J Med 2009;360:1455–1457.

Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. Circulation 2004;110:1557–1563.

Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2005;353:238–248.

Citrátová a jiná antikoagulace u nemocných s jaterním postižením na CRRT

Bouchard J, Madore F. Role of citrate and other methods of anticoagulation in patiens with severe liver failure requiring continuous renal replacement therapy. Nephrol Dial Transplant Plus 2009;2:11–19.

V průběhu aplikace kontinuálních metod náhrady funkce ledvin (CRRT) je potřebná antikoagulační léčba k tomu, aby zajistila filtrační funkci, zamezila srážení krve ve filtru a působila preventivně na ztráty krve v důsledku srážení v mimotělním oběhu. Některé skupiny pacientů s rizikem vzniku akutního poškození ledvin (AKI) jsou zvýšeně ohroženy komplikacemi antikoagulační léčby. Cílem přehledu bylo podat charakteristiku zvláštností pacientů s poškozením jater se zaměřením na poruchy koagulace a také rozbor údajů o bezpečnosti a účinnosti metod antikoagulační léčby u těchto pacientů podstupujících CRRT.

U pacientů s jaterním selháním bývá přítomna zvýšená náchylnost ke krvácivým komplikacím, současně však vznikají i trombotické příhody. U chronického onemocnění jater se tendence ke krvácení obvykle přičítá snížené tvorbě a funkční poruše trombocytů, snížené tvorbě koagulačních faktorů a nedostatku vitaminu K. U pacientů s akutním selháním jater bývá přítomen částečně reverzibilní deficit vitaminu K a snížená agregace destiček. Jako další přídatný mechanismus se může uplatnit diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC). Antikoagulační metody používané u CRRT jsou následující:

CRRT bez antikoagulancií. Metoda bývá aplikována u pacientů s vysokým rizikem krvácení a následujícími kritérii: počet trombocytů $< 60 \times 10^9$/l, aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) > 60 s, INR > 2, DIC a spontánní krvácení (Bellomo, 1993). Údaje o metodě u pacientů s jaterním selháním jsou nedostatečné.

Proplachy fyziologickým roztokem a prediluce. Metoda proplachů fyziologickým roztokem v periodách 30–60 min s cílem prevence trombotických příhod je jednoduchá, její účinnost u pacientů s jaterním selháním však nebyla prokázána. Podstatou prediluce je snaha snížit viskozitu krve a tím tendenci ke srážení podáním náhradního roztoku před filtrem. Zatímco výsledky klinických studií zabývajících se CRRT u pacientů bez jaterního selhání svědčí ve prospěch této metody, zkušenosti u nemocných s jaterním selháním chybějí.

Citrát. Regionální citrátová antikoagulace (RCA) je považována za vhodnou metodu antikoagulace u pacientů s rizikem krvácení, a to i v případě jaterního selhání (Bagshaw, 2005; Kramer, 2003). Z několika různých protokolů se nejčastěji používá 4% trisodium citrát podávaný před filtrem, méně často do dialyzátu. Citrát uplatňuje svůj antikoagulační účinek chelací ionizovaného vápníku (cílové hodnoty obvykle < 0,4 mmol/l), důležitého faktoru v kaskádě dějů krevní srážlivosti. Při použití citrátu vzniká riziko hypokalcémie a hypomagnesiémie. S cílem kompenzovat ztráty kalcia filtrem bývá kalcium dodáváno infuzemi do oběhu. Jelikož podáním citrátu dochází rovněž ke zvýšení koncentrací sodíku a cestou metabolizace citrátu rovněž k vzestupu bikarbonátu, je potřeba to zohlednit při volbě náhradního roztoku. Ve většině klinických studií zahrnujících pacienty na CRRT bez jaterního selhání byl pozorován příznivý účinek citrátu na krvácivé projevy, resp. životnost filtru ve srovnání s jinými antikoagulancii (zvl.

nefrakcionovaným heparinem). A jaké jsou možné nežádoucí účinky citrátu při jaterním selhání? Snížená funkce jater neumožňuje dostatečně rychlou metabolizaci kalcio-citrátových komplexů s následnou hypokalcémií a metabolickou acidózou. Pro akumulaci citrátu svědčí zvýšený poměr celkového kalcia k ionizovanému (> 2,5). Nezbytná je pečlivá monitorace hladin vápníku a hořčíku v průběhu a po ukončení CRRT. Podávání citrátu u selhání jater může být bezpečné, jsou-li provedena příslušná opatření. Mezi ty patří především vyhodnocení rizikových faktorů (závažnost poškození ledvin, hypoxémie a množství látek obsahujících citráty), monitorace řady laboratorních ukazatelů (pH, bikarbonátů, anion gapu, hodnoty celkového a ionizovaného kalcia a jejich poměru) a preventivní a léčebná opatření zaměřená na: a) pokles dodávaného citrátu (snížení rychlosti krevního průtoku, zvýšení cílové hodnoty kalcia za filtrem, vyloučení látek obsahujících kalcium), b) odstranění citrátu (zvýšení dialyzační dávky a léčba hypoxémie), c) léčbu hypokalcémie (zvýšený přívod vápníku) a metabolické acidózy (přívod bikarbonátu infuzně či náhradním roztokem).

Nefrakcionovaný heparin. Představuje nejrozšířenější metodu antikoagulace v rámci CRRT obecně. Heparinizaci lze monitorovat pomocí aPTT, přičemž při dodržení cílového aPTT v hodnotách 1–1,4násobku normy je riziko krvácení nízké. Zvláště u pacientů s jaterním selháním je třeba počítat s tím, že i v rámci normálních hodnot aPTT se může projevit částečný antikoagulační účinek. Kontinuální aplikace heparinu před filtrem a protaminu za filtrem navíc umožňuje regionální antikoagulaci. Názory na užití této alternativy se různí, zkušenosti s touto metodou u pacientů se selháním jater jsou velmi omezené.

Nízkomolekulární heparin. Mezi hlavní nevýhody patří prodloužený poločas a neúplné zrušení účinku protaminem. Proto se pro léčbu pacientů s jaterním selháním nedoporučuje.

Prostacyklin. U pacientů s jaterním selháním způsobuje prostacyklin vzestup nitrolebního tlaku a pokles mozkového prokrvení.

Antikoagulancia při heparinem indukované trombocytopenii (HIT). Nejužívanějšími látkami jsou argatroban, hirudin a danaparoid. Užití argatrobanu se zdá být relativně bezpečné i u pacientů s poškozením jater (Levine, 2006).

Závěrem tedy autoři u pacientů s jaterním selháním doporučují: a) použít prediluci u CRRT, b) jako první krok zahájit CRRT bez antikoagulancií a c) užít RCA při opakovaných trombózách filtru (avšak pouze v centrech, která mají zkušenost s podáním citrátu). Monitorace acidobazické rovnováhy a celkového a ionizovaného kalcia jsou nezbytné k záchytu akumulace citrátu.

■ KOMENTÁŘ
Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

U pacientů s jaterním selháním se poměrně často vyskytuje AKI a současně komplexní porucha koagulace vyznačující se kombinací krvácivé a trombotické diatézy. Krvácivé projevy jsou přítomny asi u jedné třetiny pacientů s jaterní cirhózou, přičemž zvýšené riziko krvácení představují následující faktory: vyšší věk, celkový špatný stav, recentní epizoda krvácení, porucha jaterních funkcí, sepse, koagulopatie a snížené počty trombocytů. U pacientů podstupujících CRRT navíc riziko krvácení zvyšuje dávka heparinu a poškození trombocytů navozené dialýzou. Predikce krvácivých (i trombotických) příhod u pacientů s jaterním selháním je proto velmi obtížná a zajištění antikoagulace představuje poměrně náročný úkol. Doposud nebyla stanovena optimální strategie pro prevenci srážení ve filtru, která by byla spojena s minimálním výskytem nežádoucích účinků. Situaci komplikuje skutečnost, že údajů o bezpečnosti a účinnosti antikoagulační léčby u pacientů s jaterní poruchou je omezené množství. Lze přitom předpokládat, že počet nemocných s jaterním selháním, u kterých se rozvine AKI s nutností CRRT, bude spíše narůstat, a tím také bude nabývat na významu schopnost volit optimální antikoagulační metodu.

V komentovaném přehledu byly rozvedeny různé možné varianty antikoagulační léčby u pacientů s jaterním selháním a navržen postup vedení antikoagulační léčby. Tento výběr má povahu odstupňovaných opatření, která vycházejí z toho nejjednoduššího a nejbezpečnějšího (CRRT bez antikoagulancií) a teprve v případě jeho nedostatečného účinku se přistupuje k účinnější metodě, samozřejmě spojené s poněkud vyšším rizikem krvácení či jiných komplikací (RCA). V článku je věnována pozornost tomu, jakými mechanismy může být metabolismus citrátu ovlivněn poruchou funkce jater. Snížená funkce jater zvyšuje riziko akumulace citrátu a vývoje průvodních nežádoucích komplikací. Bezpečnost léčby i v této složité klinické situaci lze výrazně zvýšit prostřednictvím monitorace vhodných parametrů (acidobáze, ionizovaného a celkového kalcia) a volbou některých preventivních a léčebných opatření. Rozsah přijatých opatření je do značné míry závislý na stupni jaterní poruchy. Tato porucha jaterních funkcí, resp. jaterní selhání představuje významné zvýšení rizika krvácivých a dalších komplikací v rámci CRRT, jejíž míru a přesný mechanismus lze však často jen obtížně odhadnout. Autoři proto oprávněně zdůrazňují, že CRRT s použitím citrátové antikoagulace by mělo být u pacientů s jaterním selháním prováděno pouze v těch centrech, která již získala určitou předchozí zkušenost s vedením RCA. Některé metody antikoagulační léčby nelze pro nemocné s jaterním selháním léčené CRRT na podkladě současných poznatků a zkušeností bezpečně doporučit – to se týká především užití nízkomolekulárního heparinu a do určité míry prostacyklinu. Značně rozšířená antikoagulační léčba prostřednictvím nefrakcionovaného heparinu má u této skupiny místo patrně především v případech mírného a středně vysokého rizika krvácení, v případech vysokého rizika je vhodné upřednostnit RCA. Pro skupinu pacientů s HIT lze stanovit optimální terapii velmi obtížně, přičemž největší zkušenosti jsou s užitím argatrobanu. Závěrem lze uvést, že díky specifickým rysům koagulační poruchy u pacientů s jaterním selháním si volba a vedení optimální antikoagulační léčby v průběhu CRRT zasluhuje mimořádnou pozornost.

Literatura

Bagshaw SM, Laupland KB, Boiteau PJ, Godinez-Luna T. Is regional citrate superior to systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy? A prospective observational study in an adult regional critical care system. J Crit Care 2005;20:155–161.

Bellomo R, Teede H, Boyce N. Anticoagulant regimens in acute continuous hemodiafiltration: a comparative study. Intensive Care Med 1993;19(6):329–332.

Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, et al. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. Crit Care Med 2003;31(10):2450–2455.

Levine RL, Hursting MJ, McCollum D. Argatroban therapy in heparin-induced thrombocytopenia with hepatic dysfunction. Chest 2006 May 129(5):1167–1175.

Intermitentní dialýza, či kontinuální metody u nemocných s AKI na JIP?

Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, Hoste E, Malbrain ML, Damas P, Devriendt J, for the SHARF investigators. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of randomized clinical trial. Nephrol Dial Transpl 2009;24:512–518.

Akutní ledvinové poškození (acute kidney injury, AKI) je jednou z nejdůležitějších částí multiorgánového selhávání u nemocných, kteří jsou přijímáni na jednotky intenzivní péče