

Průměrná hodnota skóre SHARF II u nemocných, kteří přežili ARE, byla 36 v T0 a 32 v T48, u nemocných, kteří zemřeli, to pak bylo 63 (T0) a 67 (T48). Z toho také vyplynulo rozdělení rizikovitosti. Nemocní, kteří mají skóre SHARF II v T0 < 30, mají podstatně lepší prognózu než ti, kteří mají toto skóre > 60.

Literatura

Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002;28:29–37.

Lins RL, Elseviers MM, Daelemans R, et al. Prognostic value of a new scoring system for hospital mortality in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2000; 53:10–17.

Lins RL, Elseviers MM, Daelemans R, et al. Re-evaluation and modification of the Stuijvenberg Hospital Acute Renal Failure (SHARF) scoring system for the prognosis of acute renal failure: an independent multicentre, prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2282–2288.

Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, et al. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 2008;299:793–805.

Kardio-renální interakce: význam venózní kongesce v patogenezi renální dysfunkce

Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WH. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:589–596.

Přibližně 50 % nemocných s chronickým srdečním selháním trpí současně renální nedostatečností určitého stupně. Zhoršení funkce ledvin je u této skupiny nemocných silným a nezávislým prediktorem mortality (Forman et al., 2004). Přesná patofyziologie kardio-renálních a reno-kardiálních interakcí však zůstává nedostatečně objasněna. V komentované studii autoři testovali hypotézu, zda je zhoršení renálních funkcí u pokročilého dekompenzovaného srdečního selhání závislé na venózním městnání více než na snížení srdečního výdeje a zda může snížení centrálního žilního tlaku zabránit rozvoji renální dysfunkce.

Studie hodnotila 145 pacientů přijatých z důvodů pokročilé dekompenzace srdečního selhání, jejichž terapie byla vedena dle plicnicového arteriálního katétru. Zahrnuti byli nemocní, kteří měli a) ejekční frakci levé komory srdeční < 30 %, b) srdeční index $\leq 2,4$ l/min/m², c) tlak v zaklínění (PAOP) > 18 mm Hg a/nebo centrální žilní tlak (CVP) > 8 mm Hg. Sérové koncentrace kreatininu a urey byly měřeny denně od přijetí na jednotku intenzivní péče. Zhoršení renálních funkcí bylo definováno jako zvýšení sérového kreatininu ≥ 27 μ mol/l během hospitalizace. Glomerulární filtrace byla stanovena dle MDRD. V době přijetí mělo závažnou renální nedostatečnost (definovanou jako GFR < 30 ml/min/1,73 m²) 19 % nemocných, středně závažnou (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²) 45 % pacientů a 36 % mělo normální nebo lehce sníženou funkci ledvin (GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²). K předdefinovanému zhoršení renálních funkcí došlo u 40 % pacientů, predominantně v prvních pěti dnech hospitalizace. Tato skupina měla vyšší CVP v době přijetí (18 ± 7 mm Hg vs. 12 ± 6 mm Hg) i po intenzivní farmakoterapii (11 ± 8 mm Hg vs. 8 ± 5 mm Hg), ale nelišila se rozsahem ani skladbou medikace v době přijetí či v průběhu léčby od skupiny nemocných bez progresse renální dysfunkce. Riziko zhoršení funkce ledvin narůstalo proporcionálně s výší CVP v době přijetí. Na rozdíl od vstupního CVP neposkytl srdeční index v době přijetí žádnou prediktivní informaci ve vztahu k funkci ledvin. Paradoxně byl vyšší CI naměřen u pacientů (v době přijetí i po léčbě), u nichž došlo ke zhoršení funkce ledvin. K progresi renální dysfunkce došlo významně méně často u nemocných, u nichž byl dosažen CVP < 8 mm Hg. Naopak, přetrvávající vysoké CVP (> 8 mm Hg) v době odstranění plicnicového arteriálního

katétru bylo spojeno s významně vyšší incidencí zhoršené funkce ledvin (51 % vs. 18 %). Schopnost CVP stratifikovat renální riziko bylo zřetelné napříč spektrem srdeční frekvence, PAOP, CI, systolického krevního tlaku, kreatininu a hemoglobinu. Autoři uzavírají studii s tím, že venózní městnání je nejdůležitějším hemodynamickým faktorem, který determinuje zhoršení funkce ledvin u dekompenzovaného srdečního selhání.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Zhoršení funkce ledvin u pacientů s dekompenzovaným srdečním selháním je tradičně připisováno renální hypoperfuzi (tj. pre-renální azotémii) jako následku nízkého srdečního výdeje nebo objemové deplece navozené nadměrným používáním diuretik. Pozorování autorů komentované studie představuje významné zpochybnění výše uvedeného patofyziologického konceptu a současně otevírá nové otázky pro klinickou praxi, resp. pro definování léčebných cílů u pacientů s pokročilým srdečním selháním. Nejen výše CVP v době přijetí, ale i jeho nedostatečné snížení v průběhu léčby se ukazuje jako klíčový faktor pro progresi často již chronické renální insuficience. Nízký srdeční výdej v době přijetí či jeho zlepšení v průběhu léčby naopak překvapivě ovlivňuje funkci ledvin u této populace nemocných méně významně, než se předpokládalo. Jinými slovy, udržení či zlepšení srdečního výdeje bez současného ovlivnění systémové žilní kongesce se z pohledu funkce ledvin jeví jako nedostatečné. Téměř lineární vztah mezi výší CVP a incidencí zhoršené funkce ledvin by pochopitelně mohl být interpretován jako pouhý důsledek závažnějšího srdečního selhání. Nicméně běžné kardiovaskulární ukazatele závažnosti srdečního onemocnění (krevní tlak, sérová koncentrace natria, BNP, PAOP, tlak v plicnici, dávka diuretika) se mezi pacienty s progresí a bez progresse renální insuficience nelišily. Studie není prosta metodologických omezení: chybí přímé měření glomerulární filtrace a renální hemodynamiky, méně pacientů s rozvojem renální dysfunkce užívalo před přijetím spironolacton. Na druhou stranu mají uveřejněné závěry významnou oporu v dalších velmi recentních studiích. Retrospektivní analýza 2 557 pacientů se širokým spektrem kardiovaskulárních onemocnění zcela ve shodě s komentovanou studií prokázala nejen silnou asociaci mezi zvýšeným CVP a rizikem rozvoje renální dysfunkce (Damman et al., 2009), ale rovněž nezávislý vztah zvýšeného CVP k celkové mortalitě (zejména u CVP > 6 mm Hg). Význam renální kongesce v patogenezi akutního poškození ledvin pravděpodobně přesahuje rámec srdečního selhání. V experimentální studii jsme přímým měřením renální hemodynamiky prokázali dosud nepopsané významné zvýšení renálního venózního tlaku na modelu klinicky relevantního, resuscitovaného septického šoku (Chvojka et al., 2008).

Klinické důsledky uvedených studií jsou několikéřé: 1) rozvoj „kongestivního selhání ledvin“ v důsledku zvýšeného renálního žilního tlaku (zvýšení renálního afterloadu) může být dosud podhodnoceným mechanismem, který vede ke zhoršení funkce ledvin; 2) poznatky uvedených studií mohou přispět k objasnění mechanismů, které jsou zodpovědné za úspěch studie UNLOAD (Ultrafiltration vs IV Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure; Costanzo et al., 2007), demonstrující pozitivní vliv periferní ultrafiltrace na snížení rehospitalizace pacientů se srdečním selháním, 3) lze předpokládat koncepční posun zaměřený na rozvoj a zhodnocení léčebných strategií směřujících k selektivní redukci systémové žilní kongesce. Další výzkum, který vyhodnotí efektivitu a bezpečnost takových postupů a stanoví jasné léčebné cíle, je nezbytný a se zájmem očekáván.

Literatura

Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675–683.

Damman K, van Deursen VM, Navis G, et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:582–588.

Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:61–67.

Chvojka J, Sýkora R, Krouzecky A, et al. Renal haemodynamic, microcirculatory, metabolic and histopathological responses to peritonitis-induced septic shock in pigs. *Crit Care* 2008;12(6):R164.

Kontinuální hemofiltrace v léčbě sepse

Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, Fraisse F, Floriot C, Vicaud E; Hemofiltration and Sepsis Group of the Collège National de Réanimation et de Médecine d'Urgence des Hôpitaux extra-Universitaires. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009;37:803–810.

Sepse je hlavní příčinou úmrtí na nekoronárních jednotkách intenzivní péče. Základním patofyziologickým rysem je nekontrolovaná a deregulovaná systémová zánětlivá odpověď na infekci. Selhání klinických studií zaměřených proti jednotlivým vybraným mediátorům sepse stimulovalo výzkum cílený na neselektivní odstranění nadbytku mediátorů sepse. Tato „detoxifikace“ organismu tvoří základní biologické východisko a teoretický podklad pro využití hemoeliminačních metod jako podpurné léčby sepse (Sýkora et al., 2008). Přínos kontinuální hemofiltrace, nejčastěji používané hemoeliminační metody na jednotkách intenzivní péče u nemocných s akutním poškozením ledvin (AKI), je v léčbě sepse stále předmětem intenzivního vědeckého i klinického zájmu.

Prospektivní, randomizovaná, otevřená, multicentrická studie provedená na 12 pracovištích intenzivní péče ve Francii sledovala vliv časně kontinuální venovenózní hemofiltrace (CVVH) na závažnost orgánové dysfunkce a plazmatické koncentrace cytokinů u nemocných s těžkou sepsí nebo septickým šokem bez ohledu na přítomnost AKI. Nemocní byli zařazeni do studie do 24 hodin od rozvoje prvního orgánového selhání. Celkem 80 kriticky nemocných bylo randomizováno do skupiny léčené konvenčním způsobem, nebo do skupiny léčené časnou CVVH. Dávka filtrace byla 25 ml/kg/h a léčba trvala 96 hodin. Primárními parametry studie byl počet, závažnost a doba trvání dysfunkce orgánů. Na základě výsledků průběžné analýzy byla studie vzhledem k pochybnostem o bezpečnosti předčasně ukončena (původní plán počítal se 400 pacienty). Léčba časnou CVVH nezlepšila orgánovou dysfunkci (posuzováno skórovacím systémem SOFA – Sequential Organ Failure Assessment score). Naopak, v léčebné větvi se dysfunkce orgánů rozvíjela rychleji a CVVH byla spojena s déletrvajícím potřebou podpory orgánů. Pacienti léčení CVVH vyžadovali delší dobu mechanickou ventilaci a měli déletrvajícím potřebou podpory oběhu katecholaminy. Získané výsledky naznačují, že časná standardní kontinuální hemofiltrace může mít nepříznivé důsledky na léčbu těžké sepse a septického šoku.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Snaha zbavit organismus septických toxinů/mediátorů hemoeliminačními metodami vychází z pozitivních výsledků několika malých klinických a experimentálních studií (Sýkora et al., 2008). Autoři komentované studie vycházeli z předpokladu, že velmi časná napojení kriticky nemocných v sepsi může žádoucím způ-

sobem modifikovat systémovou zánětlivou odpověď a tím zabránit rozvoji či progresi multiorgánové dysfunkce. Přesto, že počet pacientů byl nízký a neumožnil zhodnotit mortalitní ukazatele, je tato studie zatím největší randomizovanou kontrolovanou studií hodnotící přínos hemofiltrace z non-renální indikace, tj. jako adjuvantní terapii sepse. Vzhledem k tomu, že odstraňování prozánětlivých cytokinů je považováno za hlavní teoretický mechanismus působení hemoeliminačních metod, je možné považovat volbu polysulfonové membrány v komentované studii za méně vhodnou. Tyto membrány mají ve srovnání např. s AN69 nejmenší kapacitu eliminovat cytokiny (Bouman et al., 1998). Lze pouze spekulovat, zda by novější membrány s vyšším cut-off koeficientem (tj. membrány s předpokládanou vyšší detoxifikační kapacitou) v daném uspořádání studie přinesly jiné, tj. pozitivní výsledky. Další významnou proměnnou, která může ovlivnit výsledky podobných studií, je dávka samotné filtrace. Již dřívější studie s obdobnou dávkou (tj. kolem 2 l/h) nebyla schopna prokázat příznivé ovlivnění jak plazmatické koncentrace cytokinů, tak ani průběhu orgánové dysfunkce septických nemocných (Cole et al., 2002). Východiskem pro tuto kritiku je studie Ronca et al., která odstartovala nový a intenzivní zájem o koncept intenzity hemoeliminačních metod v léčbě kriticky nemocných s AKI. Zvýšení dávky filtrace v této monocentrické studii z 20 ml/kg/h na 35 ml/kg/h bylo spojeno s významným zlepšením přežití u kriticky nemocných s AKI. Je však nutné zmínit, že pouze 13 % pacientů v této studii mělo sepsi, a její výsledky proto nelze spolehlivě extrapolovat na skupinu pacientů v komentované studii (tj. na populaci pacientů se sepsí bez AKI). Ovšem ani koncept vysokoobjemové hemofiltrace (tj. ≥ 35 ml/kg/h), v literatuře velmi často prosazovaný, nemá v současnosti silnou vědeckou oporu: recentní a dosud jediná publikovaná multicentrická studie zkoumající vztah dávky ultrafiltrace a mortality u kriticky nemocných s akutním selháním ledvin (Acute Renal Failure Trial Network), která randomizovala 1 124 kriticky nemocných pacientů s AKI do skupiny léčené intenzivní nebo méně intenzivní náhradou funkce ledvin, neprokázala přínos intenzivní hemopurifikace na mortalitu či renální a non-renální orgánovou dysfunkci. Závěry této studie podporují nepřímě i výsledky naší experimentální patofyziologické studie: vysokoobjemová hemofiltrace v modelu septického šoku nezabránila rozvoji endoteliální a mikrovaskulární dysfunkce, koagulopatie, oxidačního stresu a progresi multiorgánového selhání (Sýkora et al., 2009).

Komentované výsledky výzkumu hemoeliminačních metod v léčbě sepse umožňují dle současných znalostí formulovat následující závěry pro klinickou praxi: izolovaná snaha o eliminaci potenciálních toxických mediátorů sepse s využitím hemoeliminačních metod není v současné době indikována. Nové technologické postupy však mohou v budoucnosti tyto závěry změnit. Účinná a flexibilní kontrola metabolické homeostázy při akutním selhání ledvin, kterou v současnosti používané kontinuální eliminační metody (tj. hemofiltrace, hemodiafiltrace) umožňují, zůstává hlavním argumentem pro jejich využití v léčbě sepse prováděné akutním selháním ledvin.

Literatura

Bouman CS, van Olden RW, Stoutenbeek CP. Cytokine filtration and adsorption during pre- and postdilution hemofiltration in four different membranes. *Blood Purif* 1998;16:261–268.

Cole L, Bellomo R, Hart G, et al. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 2002;30:100–106.

Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359:7–20.

Ronca C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-