

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-

venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000;356:26–30.

Sykora R, Chvojka J, Kroužek A, et al. Hemoeliminace metody v léčbě sepse: současný stav. *Vnitř Lék* 2008;54:1000–1005.

Sykora R, Chvojka J, Kroužek A, et al. High versus standard-volume haemofiltration in hyperdynamic porcine peritonitis: effects beyond haemodynamics? *Intensive Care Med* 2009;35:371–380

Výběr antihypertenzní léčby u nemocných s metabolickým syndromem – je čas pro změnu v doporučení?

Hilgers KF, Mann FE. The choice of antihypertensive therapy in patients with the metabolic syndrome – time to change recommendations? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3389–3391.

Nemocní s hypertenzí a metabolickým syndromem (MS) mají vysoké riziko rozvoje kardiovaskulárních, ale i renálních onemocnění. V této skupině nemocných nejsou dosud data z velkých randomizovaných studií, která by definovala nejhodnější výběr antihypertenzních léčiv. Většina autorů se však přiklání k preferenčnímu podávání inhibitorů ACE jakožto léků první volby. Blokátory kalciového kanálu jsou léky druhé volby a beta-blokátory spolu s thiazidy, jakožto léky nejméně vhodné, jsou až ve volbě třetí (např. guidelines Evropské společnosti pro hypertenzi z roku 2007). Uvedené doporučení vychází z vedlejšího metabolického účinku thiazidů a beta-blokátorů, které mohou ve srovnání s inhibitory ACE či beta-blokátory ovlivňovat koncentraci tuků v krvi a glykémii.

Wright a spol. recentně publikovali analýzy podskupiny probandů studie ALLHAT k objasnění otázky, zda v této studii léčba nemocných s hypertenzí a metabolickým syndromem thiazidy a beta-blokátory představuje riziko a měla by být užita spíše výjimečně. Autoři uzavírají, že v této studii tomu tak není, protože primární sledovaný ukazatel byl zaměřen na kardiovaskulární komplikace typu IM, a tady žádný rozdíl prokázán nebyl. Při podávání diuretik bylo navíc méně často přítomno chronické srdeční selhání (sekundární sledovaný ukazatel) než např. při podávání kalciových blokátorů či inhibitorů ACE.

Studie ALLHAT byla uskutečněna u více než 40 000 pacientů s použitím čtyř léčebných režimů: thiazidového diuretika chlortalidonu, kalciového blokátoru amlodipinu, inhibitoru ACE lisinoprilu a antagonisty α -adrenergního receptoru doxazosinu. Beta-blokátory a sympatolytika bylo možné doplnit jako léky druhé volby, hydralaziny jako volbu třetí.

Při interpretaci výsledků byl určitým problémem fakt, že režim spojený s podáváním diuretika snižoval systolický TK více než samotné podávání inhibitorů ACE či blokátorů kalciových kanálů. Jinak řečeno, i při významném poklesu TK nebyl dopad na kardiovaskulární komplikace rozdílný. Přes polemické diskuse o výběru léčiv v jednotlivých větvích a vedlejší metabolický účinek výsledky studie nepochybně dlouhodobě ovlivnily preskripci antihypertenziv a závěry doporučení antihypertenzní léčby s volbou thiazidů jakožto léků první volby (např. Guidelines US JNC 7 z roku 2003).

Wright a spol. analyzovali metabolické a kardiovaskulární nálezy vyplývající ze studie ALLHAT s ohledem na původ a přítomnost známek metabolického syndromu (definován jako hypertenze + alespoň dva další faktory: hyperglykémie či diabetes, obezita s BMI > 30, hypertriglyceridémie či snížená hodnota HDL cholesterolu). Potvrdili, že ve skupině léčené thiazidy byly menší, ale přetrvávající metabolické odchylky významně častější než v ostatních skupinách. Je však třeba konstatovat, že v protokolu studie nebyla plně zachy-

cena data používaná např. v definici MS dle IDF zohledňující dále obvod pasu (či poměr pas/boky), hodnota glykovaného hemoglobinu či LDL cholesterolu. Stejně zde nebyla systematicky zachycena mikroalbuminurie či proteinurie. Při srovnání výskytu rozvoje diabetu 2. typu u pacientů s MS (bez manifestního diabetu na začátku studie), byl zachycen jeho výskyt v rameni s chlortalidonem v 17,1 %, u amlodipinu v 16 % a u lisinoprilu ve 12,6 % ($p < 0,05$).

Přes výše uvedené názory Wrightovy skupiny je nepochybné, že porušený metabolický profil představuje dlouhodobě významné riziko rozvoje kardiovaskulárních komplikací, což platí především pro černošskou populaci. Studie ALLHAT sledovala nemocné v průměru 4,9 roku. Při delším sledování, jako tomu bylo např. ve studii SHEP (14,3 roku), byl výskyt diabetu při podávání chlortalidonu významně vyšší, i když zvýšení kardiovaskulárních komplikací zde prokázáno nebylo.

Závěry re-analýzy dat ze studie ALLHAT jasně prokázaly, že léčebný postup u nemocných s hypertenzí a s metabolickým syndromem by měl být změněn, a to bez podávání thiazidů jakožto léků první volby.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Arteriální hypertenze vykazuje celosvětově vysokou prevalenci a je jedním z nejvýznamnějších faktorů přispívajících ke vzniku a progresi kardiovaskulárních a renálních onemocnění. V poslední době je hypertenze popisována jako komplexní syndrom sdružující řadu abnormalit, od zvýšené srdeční frekvence a vyšší hematokrit až k obezitě, diabetu a dyslipidémii.

Velmi významnou roli hraje zvýšená aktivita sympatického nervového systému, která je také významnou součástí metabolického syndromu. Zvýšená sympatická aktivita porušuje všechny regulační mechanismy, které udržují TK v přiměřených hodnotách. V důsledku nejdříve centrální, následně i periferní stimulace se mohou rozvíjet či prohlubovat i metabolické poruchy spojené s inzulínovou rezistencí, obezitou, poruchou glukózové tolerance až diabetem, dyslipidemií a hyperleptinemií. V oblasti hypothalamu se zvýšená aktivita sympatiku přenáší do mozku kmene, kde dochází ke stimulaci sympatických oblastí, které regulují činnost kardiovaskulárního aparátu. Dochází k uvolnění neuropeptidu Y, ATP a noradrenalinu, které mohou kombinovaným účinkem vyvolávat endoteliální dysfunkci a remodelaci cév. Zvýšená aktivita sympatiku významně ovlivňuje i činnost ledvin spojenou s aktivací renin-angiotensin-aldosteronového systému. Angiotensin II má jednak přímý vazokonstrikční účinek, jednak na centrální či periferní úrovni zvyšuje aktivitu sympatiku. Dále vede ke zvýšené reabsorpci sodíku v proximálním tubulu, a tím k fixaci hypertenze i tímto mechanismem. Analýzou dat ze studie Tecumseh byl prokázán statisticky významný vztah zvýšené srdeční frekvence k hyperinzulinémií, hypertenzí, hyperglykemií, hypercholesterolémií, indexu tělesné hmotnosti a elevaci hematokritu.

Tak je proto třeba nahlížet na léčebné postupy u nemocných s hypertenzí a MS. Látky, které účinně blokují zvýšenou aktivitu sympatiku, musejí ovlivňovat nejenom krevní tlak, ale normalizovat i srdeční frekvenci. Je výhodné, pokud jsou zcela metabolicky inaktivní, či mají dokonce pozitivní metabolický vliv (např. na inzulínovou rezistenci).

Z toho hlediska bývají doporučovány následující látky:

- antagonisté receptorů AT₁ pro angiotensin II (sartany),
- blokátory β -adrenergních receptorů,
- blokátory kalciových kanálů non-dihydropyridinového typu,
- inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu.