

*Current Opinion in*  
**Nephrology  
and Hypertension**

ČESKÉ VYDÁNÍ

**Vedoucí redaktoři:**

Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

Prof. MUDr. Jiří Widimský, jr., CSc.

 Wolters Kluwer | Lippincott  
Health Williams & Wilkins

Vychází za podpory  
edukačního grantu

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**

 **Abbott**  
A Promise for Life

*Current Opinion in*

# **Nephrology and Hypertension**

ČESKÉ VYDÁNÍ

---

- 25      Albuminová dialýza – současný stav**  
Steffen R. Mitzner
- 32      Aldosteron a progrese onemocnění ledvin**  
Ulrich Wenzel
- 38      Biomarkery u akutního a chronického onemocnění ledvin**  
Thomas L. Nickolas, Jonathan Barasch a Prasad Devarajan
- 44      Hemodynamika ledvin u srdečního selhání – důsledky pro léčbu**  
Mark E. Rea a Mark E. Dunlap

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**

 **Abbott**  
A Promise for Life

---

**Current Opinion in Nephrology and Hypertension**

© 2008 Lippincott Williams & Wilkins  
www.co-nephrolhypertens.com

**Editor:** Barry M. Brenner, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

České vydání

Licence poskytnuta vydavatelstvím Lippincott Williams & Wilkins

**Výběr článků a odborná redakce:** Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, a prof. MUDr. Jiří Widimský, jr., CSc.

**Vydavatel:** MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., Na Moráni 5, 128 00 Praha 2  
IČ: 26158299; tel.: 224 916 916, fax: 224 922 436; e-mail: mt@medical-tribune.cz, www.medical-tribune.cz

**Datum vydání:** červen 2008

**Periodicita:** třikrát ročně

**Výkonný ředitel:** Mgr. Jaroslav Hořejší

**Ředitel redakcí:** MUDr. Martin Vaněk

**Redakce:** Mgr. René Prahel a Mgr. Hana Kučerová

**Grafická úprava a zlom:** Radka Pojkarová

**Tisk:** TISKÁRNA REPROPRINT, s. r. o.

Vychází za podpory edukačního grantu společnosti Abbott Laboratories, s.r.o.

MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., má výhradní právo na překlady a publikaci článků z časopisu Current Opinion in Nephrology and Hypertension.

Požádání kopii jakéhokoliv článku nebo jeho části a jejich šíření v jakékoli formě bez předchozího souhlasu nakladatelství Lippincott Williams & Wilkins a MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., je zakázáno.

Články obsažené v této publikaci jsou názorem autorů a Abbott Laboratories neodpovídá za jejich obsah.

© 2008 MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

ISSN 1802-3827

Registrováno pod č. MK ČR E 17375

# Albuminová dialýza – současný stav

Steffen R. Mitzner

Division of Nephrology, Department of Medicine,  
University of Rostock, Rostock, Německo

Adresa pro korespondenci: Steffen R. Mitzner,  
MD, Division of Nephrology, Department of  
Medicine, University of Rostock, E. Heydemann  
Strasse 6, 18055 Rostock, Germany  
E-mail: steffen.mitzner@med.uni-rostock.de

Albumin dialysis: an update  
**Curr Opin Nephrol Hypertens** 2007;16:589–595  
© 2007 Wolters Kluwer Health | Lippincott  
Williams & Wilkins

## Účel přehledu

Cílem článku je přehled současné literatury o podpoře funkce jater pomocí albuminové dialýzy.

## Nové poznatky

Systém recirkulace molekulárního adsorbentu u albuminové dialýzy je podle současné literatury užitečným nástrojem pro léčbu akutního selhání jater a dekompenzovaného chronického onemocnění jater a umožňuje překlenuvat období do transplantace jater. Mezi popisované klinické výhody patří zlepšení centrální a lokální hemodynamiky i funkce orgánů (játra, mozek, ledviny). Léčba může přispět k obnově funkce jater a prodloužit přežití pacientů.

## Souhrn

Princip regenerace albuminu se časem stal hlavní součástí moderních metod podpory funkce jater. Albuminová dialýza využívající systém recirkulace molekulárního adsorbentu je v současné době nejčastěji používanou a nejdůkladněji popsanou metodou podpory funkce jater. Probíhající a budoucí klinické studie pomohou definovat postavení albuminové dialýzy v léčbě selhání jater.

## Klíčová slova

akutní selhání jater, albuminová dialýza, podpora funkce jater, systém recirkulace molekulárního adsorbentu

## Úvod

Mimotělní podpora funkce jater, spočívající v odstranění hepatotoxických látek, umožňuje obnovu jater samotným organismem. K vývoji albuminové dialýzy vedlo poznání, že většina potenciálně hepatotoxických látek, jako například hydrofobní žlučové kyseliny, bilirubin či plazmatický oxid dusnatý, využívá albumin jako svůj transportní protein. Řečeno v kostce, jedná se o modifikovanou hemodialýzu s membránou s vysokou propustností, umožňující průchod cílových hydrofobních látek (toxinů vázaných na albumin; albumin-bound toxins, ABT) a dialyzátu s vyšším obsahem albuminu. V případě systému recirkulace molekulárního adsorbentu (Molecular Adsorbent Recycling System, MARS®) je tento albuminový dialyzát regenerován přímo průchodem přes druhý dialyzátor a dvě adsorpční kolony (uhlíkový a aniontový výměník) [1]. Cílem je odstranit ABT i toxiny rozpustné ve vodě, aniž by došlo ke ztrátě hodnotných složek plazmy.

Systém MARS® byl vyvinut na univerzitě v německém Rostocku počátkem 90. let 20. století. Doposud byl použit k léčebnému výkonu přibližně ve 20 000 případech u více než 5 000 pacientů. Prostudovali jsme přes 200 experimentálních a klinických prací uvedených v databázi PubMed. Cílem tohoto přehledu je shrnout přibývající poznatky a popsat nové významné výsledky a trendy.

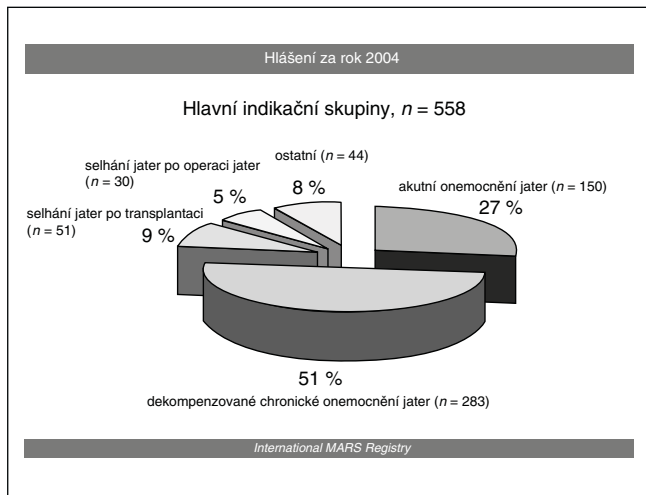
## Indikace albuminové dialýzy

Během více než 10 let klinických zkušeností se systémem MARS® se vytříbilo stabilní spektrum indikací. Více než tři čtvrtiny případů, kdy byl tento systém použit k léčbě, představuje akutní selhání jater nasedající na chronické selhávání jater (acute on chronic liver failure, AoCLF) a akutní selhání jater (acute liver failure, ALF) (obr. 1). Dekompence byla nejčastěji způsobena krvácením, infekcí, nežádoucími účinky léků či akutním alkoholickým excesem (alkoholická hepatitida). Mezi typické komplikace AoCLF patří progredující ikterus, hepatorenální syndrom (HRS) a jaterní encefalopatie.

K vyvolávajícím faktorům ALF patří akutní infekce (hepatitida B/C či jiné) [2\*,3\*,4], předávkování léky [5\*,6], otrava chemikáliemi či jedovatými houbami [7,8\*], idiosynkratická léková reakce, Wilsonova nemoc nebo zůstává příčina ALF neznámá [1].

Ověřují se i další indikace, například primární afunkce či hypofunkce u pacientů po transplantaci jater [9\*\*], selhání jater po jejich resekcii [10] a ischemické selhání jater v důsledku srdečního selhání [11]. Další indikací představuje selhání jater v důsledku multiorgánového selhání a sepse [12,13\*,14], popřípadě se léčba zahajuje s cílem zlepšení kvality života u chronických cholestatických syndromů. Nově se rýsující indikací pro podporu funkce jater je zvláště

**Obrázek 1** Skupiny indikací pro albuminovou dialýzu využívající systém recirkulace molekulárního adsorbentu (MARS®) (převzato z hlášení International MARS Registry z roku 2004)



léčba úporného hepatálního pruritu (podrobnosti dále). U dětských pacientů se selháním jater byla úspěšně použita zmenšená verze systému MARS® s menším mimotělním objemem krve [1,13\*,15,16\*,17\*,18,19\*\*].

### Překlenutí období do transplantace jater

U pacientů s ALF a dalších pacientů na čekací listině pro transplantaci je hlavním cílem bezpečně překlenout období do transplantace jater. Nejenže se tato metoda ukázala jako bezpečná, ale u značné části pacientů došlo k takovému zlepšení stavu, že bylo dosaženo trvalé obnovy jater. Ve vzácných případech byly pomocí systému MARS® dovezeni k transplantaci i pacienti bez jater [1,20]. Koivusalo a spol. [21] publikovali výsledky 56 pacientů s ALF (29 toxické etiologie, 22 idiopatických, 5 z jiných příčin). Všichni nemocní splňovali kritéria pro transplantaci jater nebo požíli letální dávku známé toxické látky (např. paracetamol či jed houby *Amanita phalloides*). U každého pacienta byly provedeny průměrně tři dialýzy pomocí systému MARS®, přičemž cílová délka jedné dialýzy se pohybovala kolem 22 hodin. Roční přežití pacientů dosáhlo 84%. K obnově funkce jater došlo u 30 pacientů (roční přežití 79%). Ve skupině transplantovaných přežilo jeden rok 94% pacientů. K uzdravení došlo u 76% pacientů s toxickým ALF a u 23% ve skupině s idiopatickým ALF [21]. K podobným závěrům dospěli Camus a spol. [22\*\*] u kandidátů transplantace jater. Používali průměrně dvě dialýzy na pacienta o délce 8 hodin na jednu dialýzu; bylo dosaženo 29% přežití bez transplantace jater [22\*\*]. O bezpečném a úspěšném překlenutí období do transplantace jater či dokonce o obnově funkce jater u dospělých [8\*,20,23\*\*,24,25\*,26\*] i dětských pacientů [19\*\*] informovalo mnoho dalších skupin autorů. Obnovu funkce jater však nepopsaly všechny skupiny [26\*,27\*]. V současné době probíhá ve Francii multicentrická randomizovaná klinická studie, která hodnotí využití systému MARS® k překlenutí období do transplantace jater.

### Odstraňování toxinů

Systém MARS® ve významné míře odstraňuje toxiny vázané na albumin [19\*\*,23\*\*,26\*,28,29\*,30–32]. Zjistilo se, že kromě odstraňování celkových žlučových kyselin vede použití systému MARS® ke změně spektra žlučových kyselin ve smyslu zvýšení podílu hydrofilních žlučových kyselin v krvi pacienta [33\*\*]. Odstraňovány jsou také aromatické aminokyseliny a následně se zvyšuje Fischerův index [1,16\*]. Oxid dusnatý, přenášený v plazmě jako nitrosothiol na albuminu, je klíčovým zprostředkovatelem typických hemodynamických změn u pacientů se selháním jater (hyperdynamická hypotenze). Jeho odstraňování lze při použití systému MARS® v klinické praxi pravidelně pozorovat [34,35,36\*\*]. Značná pozornost byla věnována i odstraňování cirkulujících cytokinů. V četných studiích byl sice popsán významný stupeň odstranění prozánětlivých a protizánětlivých cytokinů [12,15,23\*\*,35,37,38], avšak ne vždy došlo i ke snížení jejich plazmatických koncentrací [34,39,40\*]. V nedávno publikovaných studiích [41\*,42] bylo popsáno i úspěšné odstranění protoporfyrinu, který se kumuluje u erythropoetické protoporfirie.

V podstatě lze zajistit odstranění látek rozpustných ve vodě i látek vázaných na albumin, což je nutné vzít v úvahu například při plánování léčby antibiotiky. Mezi základní doporučení patří podávání dávky léku až po dialýze a sledování sérové koncentrace užívaných léků [1]. Zjistilo se, že systém MARS® některé léky z organismu neodstraňuje [43\*].

### Vazebná kapacita albuminu

U pacientů se selháním jater je albumin vyvázan toxickými látkami. Aby bylo možné tento stav popsat a kvantifikovat, zavedli Klammt a spol. [44\*\*] parametr nazvaný „vazebná kapacita albuminu“ (albumin binding capacity, AbiC). Parametr AbiC charakterizuje vazebnou funkci albuminu, specifickou pro vazebné místo II. Princip spočívá ve stanovení a porovnání volného (nenavázaného) množství dansylsarkosinu – ligandu vazebného místa diazepamu – s volným (nenavázaným) dansylsarkosinem v referenčním roztoku albuminu (100%). Ve skupině pacientů s AoCLF byl medián AbiC 63% oproti 98% u zdravých kontrolních osob ( $p < 0,001$ ). Hodnota AbiC silně korelovala se skóre modelu terminálního selhání jater (model for end-stage liver disease, MELD) ( $r = 0,783$ ;  $p < 0,001$ ). Léčba pomocí systému MARS® vedla ke statisticky významnému vzestupu hodnoty AbiC (S. Klammt a spol., 2007).

### Vliv albuminové dialýzy na komplikace selhání jater

Mezi typické komplikace selhání jater patří oběhová nedostatečnost, jaterní encefalopatie, selhání ledvin a snížení proteosyntézy v játrech, které vede k poruchám srážlivosti. Pacienti s chronickými cholestatickými syndromy trpí sníženou kvalitou života především kvůli únavě a svědění kůže.

Vliv léčby systémem MARS® na různé komplikace byl podrobně hodnocen a poznatky z poslední doby jsou shrnuty níže.

#### *Selhání jater s oběhovou nedostatečností/ /hyperdynamickou hypotenzí*

Jednou z hlavních vlastností systému MARS® je schopnost zlepšit hemodynamický stav pacientů s ALF i s AoCLF. Nedávno byly potvrzeny [23\*\*,36\*\*] původní nálezy zvýšení indexu systémové cévní rezistence během léčby s použitím systému MARS® [1]. Tito i jiní autoři popsali vzestup středního arteriálního tlaku [1,9\*\*,29\*,31,36\*\*]. Schmidt a spol. [45] našli u ALF statisticky významné zvýšení indexu systémové cévní rezistence a středního arteriálního tlaku, vedoucí k významnému poklesu srdečního indexu a srdeční frekvence.

Během léčby pomocí systému MARS® se rovněž značně zlepšilo prokrvování jednotlivých orgánů. Hlavním mechanismem je snížení portální tlaku u AoCLF [46] a zvýšení průtoku krve ledvinami [1]. U AoCLF bylo popsáno i zvýšení mozkového perfuzního tlaku [47].

#### *Selhání jater s jaterní encefalopatií nebo edémem mozku*

Již od prvního použití albuminové dialýzy bylo u pacientů s chronickým i akutním selháním jater hlášeno významné zlepšení jaterní encefalopatie. Významně se zlepšilo i skóre na stupnici Glasgow Coma Scale (GCS) [47]. Multicentrická randomizovaná klinická studie (T. Hassanein a spol., 2007) sledující léčbu systémem MARS® u 70 pacientů s AoCLF a s jaterní encefalopatií III. a IV. stupně prokázala u skupiny léčené pomocí systému MARS® významné zlepšení – o dva stupně – v porovnání s kontrolní skupinou. Výsledky potvrdila i další randomizovaná studie [34] a některé kazistiky [9\*\*,22\*\*,23\*\*,26\*,29\*,31,32].

Různé skupiny autorů popsaly u léčby pomocí systému MARS® pokles nitrolebního tlaku [1]. Tento jev byl v poslední době zkoumán v randomizované studii s použitím ischemického modelu ALF vyvolaného u prasat. Použití systému MARS® dvě hodiny po zaskvrtnutí cév významně omezilo vzestup nitrolebního tlaku. Skupina prasat, nichž byl systém MARS® použit, vykazovala významně nižší obsah vody a koncentraci amoniaku v mozku [48\*\*,49\*].

#### *Porucha jaterní proteosyntézy*

Četné studie [22\*\*,23\*\*,31,50] našly během léčby významné zlepšení syntetické funkce jater. Tento nálezy sice nepotvrdily všechny studie, nicméně žádné studie nepopsaly další pokles parametrů proteosyntézy [1]. Plazmatická clearance indocyaninové zeleně se po léčbě systémem MARS® významně zvýšila [9\*\*].

#### *Porucha funkce ledvin/hepatorenální syndrom*

Několik skupin popsalo v průběhu léčby systémem MARS® zlepšení funkce ledvin. Jednalo se o snížení koncentrací urey a kreatininu, zvýšení diurézy a ústup HRS

[1,9\*\*,31,32,50,51\*]. Tyto výsledky potvrdila randomizovaná kontrolovaná studie [52] u pacientů s HRS I. typu. Příčina zlepšení funkce ledvin zatím není zcela jasná. U pacientů s AoCLF při selhání ledvin léčených s použitím systému MARS® byl zjištěn významný pokles plazmatické koncentrace reninu. Přitom se nejedná o důsledek odstranění reninu uvedeným zařízením, spíše by se mohlo uplatňovat zlepšení perfuze ledvin. V některých přehledech je systém MARS® uváděn u HRS jako léčba volby [1,53\*,54\*,55\*].

#### *Úporný hepatální pruritus*

Pacienti s nesnesitelným pruritem rezistentním vůči farmakoterapii dobře reagují na léčbu systémem MARS®. Základním onemocněním jater jsou u nich cholestatické formy, jako je primární biliární cirhóza, primární sklerozující cholangitida a chronická virová hepatitida. Intenzita svědění, hodnocená pomocí vizuální analogové škály, se pozoruhodně snížila již po dvou sezeních. Úleva přetrvávala po dobu několika týdnů až tří měsíců. V řadě případů však pacienti na tuto léčbu nereagovali [26\*,50,56,57\*,58]. Pro tuto skutečnost zatím nebylo nalezeno uspokojivé vysvětlení; pravděpodobně se zde uplatňuje selektivní odstraňování hydrofobních žlučových kyselin vedoucí k dlouhodobější změně poměrů žlučových kyselin [33\*\*].

#### **Profil bezpečnosti**

Řada autorů [9\*\*,22\*\*,25\*,26\*,29\*,30–32,50,57\*] uvádí, že léčba systémem MARS® je bezproblémová a bezpečná i u kriticky nemocných pacientů. Rizika albuminové dialýzy jsou podobná jako u hemodialýzy, včetně mírného, nicméně klinicky významného poklesu počtu krevních destiček během léčebné procedury [1]. Vzácně se vyskytující komplikací bylo krvácení [59\*]. Pro správný výběr pacientů je zásadní určit etiologii selhání jater. U ALF lze zřejmě při zahájení podpory funkce jater tolerovat horší koagulační stav než u AoCLF. Přítomnost infekce a sepse navíc negativně ovlivňuje koagulační stav a může vést k dalším komplikacím spojeným s mimotělními metodami léčby. Celkový počet dialýz za časovou jednotku nejspíše koreluje s pozorovaným výskytem krvácení. Dnes již nelze považovat za vhodný léčebný režim s pevně stanoveným počtem sezení (např. sedm dialýz týdně). Jsou zapotřebí jasná pravidla, podle nichž by u pacientů s AoCLF s akutním krvácením či trombocytopenií pod 50 000/ml byla vyloučena možnost zahájení léčby nebo jejího pokračování.

V neposlední řadě má na výskyt krvácivých komplikací nepochybně vliv i způsob antikoagulace [60\*\*,61]. Vynechání antikoagulace u pacientů s AoCLF by mohlo znamenat vyšší riziko krvácení [21], zatímco podávání citrátu v upravené dávce s přísným sledováním hodnot ionizovaného kalcia je zřejmě možné a výhodné (v porovnání s heparinem) i u pokročilé cirhózy [62].

## Údaje o přežití

Údaje o přežití již hodnotila řada randomizovaných kontrolovaných studií. Ve studii s HRS I. typu, do níž bylo zařazeno 13 pacientů [52], bylo pozorováno významné zlepšení přežití jedinců v podskupině léčené pomocí systému MARS<sup>®</sup>, ve skupině léčené pomocí systému MARS<sup>®</sup> bylo týdenní přežití 67% a 30denní přežití 25%, zatímco v kontrolní skupině bylo přežití nulové [52].

V jiné randomizované studii [11] byl systém MARS<sup>®</sup> použit u pacientů s pooperačním selháním jater po kardiokirurgickém výkonu na koronární jednotce. Předběžné výsledky ukazují na jasný trend lepších hodnot přežití při léčbě pomocí systému MARS<sup>®</sup> (ve skupině léčené pomocí systému MARS<sup>®</sup> přežilo sedm pacientů z osmi, zatímco v kontrolní skupině přežil jeden pacient ze čtyř).

U 24 pacientů s AoCLF a s těžkou cholestázou (průměrná koncentrace bilirubinu vyšší než 30 mg/dl) došlo k významnému zlepšení 30denního přežití (92% ve skupině léčené pomocí systému MARS<sup>®</sup> oproti 50% v kontrolní skupině;  $p < 0,05$ ) [31].

V klinických kohortových studiích pacientů s AoCLF vykazovala skupina léčená pomocí systému MARS<sup>®</sup> lepší tříměsíční výsledky v porovnání s modelem terminálního selhání jater [32] a lepší tříleté přežití s příznivým poměrem nákladů a přínosu v porovnání se standardní péčí [63\*\*].

Analýza údajů z databáze Cochrane Biliary Group týkající se systémů podpory funkce jater z roku 2003 [64] nalezla statisticky významné 33% snížení mortality pacientů s AoCLF. Tohoto výsledku bylo dosaženo převážně díky zařazení studií s použitím systému MARS<sup>®</sup> [64].

## Systém recirkulace molekulárního adsorbentu (MARS<sup>®</sup>) a další systémy podpory funkce jater

Během posledních několika let byly vyvinuty další systémy podpory selhávající funkce jater, jejichž hlavním léčebným cílem je regenerace albuminu. Mezi tyto nové metody patří albuminová dialýza jednoho průchodu (single pass albumin dialysis), modulární systém mimotělní podpory funkce jater, selektivní léčba výměnou plazmy a zatím nejdůkladněji ověřený systém Prometheus<sup>®</sup> [65\*]. V systému Prometheus<sup>®</sup> jsou v mimotělním okruhu uloženy za sebou dva filtry. Jeden je prostupný pro albumin, druhý je běžný filtr s vysokou propustností. V prvním filtru je plazmatická frakce obsahující albumin separována, dále prochází přes dvě adsorpční kolony a vrací se do krevního oběhu. Druhý filtr odstraňuje toxiny rozpustné ve vodě [66\*]. Tento systém vykazuje vysokou schopnost odstraňovat jak toxiny rozpustné ve vodě, tak i ABT [67\*]. Klinické studie [68\*] porovnávající systémy Prometheus<sup>®</sup> a MARS<sup>®</sup> odhalily rozdíly v odstraňování látek i v klinických účincích. Obě metody měly srovnatelné výsledky v odstraňování ABT nebo cytokinů [33\*\*,40\*]. Systém Prometheus<sup>®</sup> odstraňoval dokonaleji amoniak, ureu a kreatinin [69\*], zatímco systém MARS<sup>®</sup> účinněji odstra-

ňoval hydrofobní žlučové kyseliny [33\*\*]. U pacientů léčených pomocí systému MARS<sup>®</sup> bylo pozorováno zlepšení hemodynamických parametrů, avšak ve skupině pacientů léčených pomocí systému Prometheus<sup>®</sup> toto zlepšení pozorováno nebylo [36\*\*]. Další rozdíl spočíval ve stupni selektivity odstraňování látek. Zatímco Rifai a spol. [70] popsali přiměřenou selektivitu systému Prometheus<sup>®</sup> i přes přítomnost membrány prostupné pro albumin, jiní autoři pozorovali statisticky významný úbytek prokoagulačních i antikoagulačních faktorů [71].

## Doporučení pro léčbu

Za současného pohledu je pro úspěch léčby v klinické praxi nejdůležitější správné načasování podpurné léčby při selhávající funkci jater. Není pochyb o tom, že albuminovou dialýzu nelze provádět u každého pacienta s AoCLF. Dnes se teprve učíme rozpoznávat klinické a laboratorní parametry, s jejichž pomocí by bylo možné spolehlivě určovat kritéria pro indikování léčby u jednotlivých pacientů, ukazatele pro sledování léčby a zásady pro její ukončení. Tento stav však bude trvat ještě několik let.

Celkově lze tedy konstatovat, že o použití podpory funkce jater je třeba uvažovat u pacientů s AoCLF, kteří neodpovídají na několikadenní standardní léčbu. V případě ALF s předpokládanou vysokou mortalitou se doporučuje léčbu pomocí systému MARS<sup>®</sup> zahájit ihned po stanovení diagnózy. Kromě indikací, jimiž jsme se podrobně zabývali výše, je třeba zvážit následující skutečnosti: ALF a AoCLF představují poměrně rozdílné indikace pro podporu funkce jater, a proto jsou zapotřebí také rozdílná indikační kritéria. Vhodným parametrem, který dělí pacienty s AoCLF na vhodné a nevhodné kandidáty pro použití systému MARS<sup>®</sup>, by mohla být přítomnost nebo nepřítomnost sepse či těžké diseminované intravaskulární koagulopatie. U dosud neinfikovaných pacientů doporučujeme časně zahájit dostatečně razantní antibiotickou léčbu infekce a profylaxi antibiotiky. Mezi pacienty s AoCLF jsou vysoce riziková jedinci s velmi nízkým počtem trombocytů (<50 000/ml), s vysokým mezinárodním normalizovaným poměrem (international normalized ratio, INR) (> 2,3) a s pokročilým renálním selháním vyžadujícím dialýzu či hemofiltraci, pro které by léčba nemusela být přínosná. U pacientů s AoCLF je nutné celkovou podanou dávku pružně upravovat podle odstupu mezi léčebnými procedurami, zvláště v případech, kdy počet destiček klesne pod 50 000/ml nebo hodnota INR stoupne nad 2,3. Dialyzační režim by měl být spíše intermitentní než kontinuální, s délkou sezení 6–8 hodin denně. U pacientů s ALF existuje větší potřeba léčby a nejučinnější je pravděpodobně kontinuální léčba s několika přestávkami. U pacientů s ALF lze tolerovat daleko vyšší hodnoty INR než u pacientů s AoCLF, nejspíše vzhledem k odlišné patogenezi vzestupu INR (porucha proteosyntézy oproti hyperkoagulaci). Doporučuje se opatrná antikoagulace malými dávkami heparinu či citrátem.

## Závěr

Systému MARS® a úloze albuminu při selhání funkce jater věnuje v posledních letech velkou pozornost řada oborů, například nefrologie, hepatologie, intenzivní medicína, chirurgie jater a transplantace jater [17°,18,53°,54°,55°,72–75, 76°,77,78°,79,80°,81°,82].

Na základě údajů, které jsou dnes k dispozici, lze soudit, že albuminová dialýza je bezpečnou metodou překlenutí období do transplantace jater a že má lepší výsledky u primární afunkce po transplantaci jater. Slibným zjištěním je, že obnova přirozené funkce jater do stavu před transplantací byla popsána u poměrně velkého počtu nemocných. Navíc bylo přesvědčivě prokázáno, že vhodnou indikací pro použití této metody je těžká dekompenzace chronického onemocnění jater.

Hlavním faktorem klinické úspěšnosti je zřejmě použití syntetické membrány neprostupné pro albumin, která zajišťuje dobrou hemokompatibilitu a selektivitu celého detoxikačního výkonu.

Závěrem lze konstatovat, že systém MARS® představuje v současnosti nejčastěji používanou metodu podpory funkce jater. Umožňuje bezpečně a účinné odstranění látek vázaných na albumin i látek rozpustných ve vodě. Z pohledu klinické praxe dochází současně ke zlepšování či stabilizaci funkce orgánů a zlepšení celkového stavu pacienta. Několik malých randomizovaných kontrolovaných studií a studií typu „případ–kontrola“ prokázalo statisticky významně vyšší hodnoty přežití pacientů léčených systémem MARS® oproti standardní léčbě. K rozšíření dosavadních poznatků významnou měrou přispějí rozsáhlé randomizované studie, které v současné době probíhají [83].

## Odkazy a doporučená literatura

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, *et al.* Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. *J Am Soc Nephrol* 2001;12 (Suppl 17):S75–S82.
2. Covic A, Maftai ID, Gusbeth-Tatomir P. Acute liver failure due to leptospirosis successfully treated with MARS (molecular adsorbent recirculating system) dialysis. *Int Urol Nephrol* 2007;39:313–316.
  - První publikace o použití podpory funkce jater u akutního selhání jater (ALF) spojeného s leptospirozou.
3. Penafiel A, Devanand A, Tan HK, Eng P. Use of molecular adsorbent recirculating system in acute liver failure attributable to dengue hemorrhagic fever. *J Intens Care Med* 2006;21:369–371.
  - První publikace o použití podpory funkce jater u ALF spojeného s hemoragickou horečkou dengue.
4. Tsai SH, Chang HM, Hsieh CB, *et al.* Acute fulminant hepatitis B in a patient with diabetic nephropathy treated successfully with concomitant lamivudine and molecular adsorbents recirculating system. *J Infect* 2006;53e19–e23.
5. Pichon N, François B, Chevreuil C, Gaulier JM. Albumin dialysis: a new therapeutic alternative for severe diltiazem intoxication. *Clin Toxicol (Phil)* 2006;44:195–196.
  - První publikace o použití podpory funkce jater u intoxikace blokátory kalciových kanálů.
6. Lee KH, Lee MK, Sutedja DS, Lim SG. Outcome from molecular adsorbent recycling system (MARS) liver dialysis following drug-induced liver failure. *Liver Int* 2005;25:973–977.
7. Lionte C, Sorodoc L, Simionescu V. Successful treatment of an adult with Amanita phalloides-induced fulminant liver failure with molecular adsorbent recirculating system (MARS). *Rom J Gastroenterol* 2005;14:267–271.

8. Braun C, Birck R, Singer MV, *et al.* Life-threatening intoxication with methylene bis(thiocyanate): clinical picture and pitfalls: a case report. *BMC Emerg Med* 2006;6:5.
  - První publikace o použití podpory funkce jater u intoxikace thiokyanátem.
9. Hetz H, Faybik P, Berlakovich G, *et al.* Molecular adsorbent recirculating system in patients with early allograft dysfunction after liver transplantation: a pilot study. *Liver Transpl* 2006;12:1357–1364.
  - Průkopnická studie týkající se dalšího výzkumu úlohy podpory funkce jater při jejich dysfunkci po transplantaci.
10. Inderbitzin D, Muggli B, Ringger A, *et al.* Molecular adsorbent recirculating system for the treatment of acute liver failure in surgical patients. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1155–1161.
11. El Banayosy A, Kizner L, Schueler V, *et al.* First use of the molecular adsorbent recirculating system technique on patients with hypoxic liver failure after cardiogenic shock. *ASAIO J* 2004;50:332–337.
12. Guo LM, Liu JY, Xu DZ, *et al.* Application of molecular adsorbents recirculating system to remove NO and cytokines in severe liver failure patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Liver Int* 2003;23 (Suppl 3): 16–20.
13. Tiruvoipati R, Moorthy T, Balasubramanian SK, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation and extracorporeal albumin dialysis in pediatric patients with sepsis and multiorgan dysfunction syndrome. *Int J Artif Organs* 2007; 30:227–234.
  - První publikace o současném použití mimotělní membránové oxygenace a systému MARS® u dětí.
14. Kurtovic J, Boyle M, Bihari D, Riordan SM. An Australian experience with the molecular adsorbents recirculating system (MARS). *Ther Apher Dial* 2006;10:2–6.
15. Auth MK, Kim HS, Beste M, *et al.* Removal of metabolites, cytokines and hepatic growth factors by extracorporeal liver support in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:54–59.
16. Trittenwein G, Boigner H, Mostafa G, *et al.* Bridging to transplantation in acute liver failure in a 7-month-old infant. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118: 298–301.
  - Jedna z prvních publikací popisující bezpečné překlenutí období do transplantace jater u kojenců.
17. Debray D, Yousef N, Durand P. New management options for end-stage chronic liver disease and acute liver failure: potential for pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2006;8:1–13.
  - Přehled zasazující systém MARS® do kontextu současných přístupů léčby selhání jater u dětí.
18. Tissières P, Sasbón JS, Devictor D. Liver support for fulminant hepatic failure: is it time to use the molecular adsorbents recycling system in children? *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:585–591.
19. Nadalin S, Heuer M, Wallot M, *et al.* Paediatric acute liver failure and transplantation: the University of Essen experience. *Transpl Int* 2007;20:519–527.
  - Práce popisující jednu z největších skupin s podporou funkce jater u dětí se selháním jater.
20. Liu YH, Wang Y, Yu LX, *et al.* Artificial liver support molecular adsorbents recirculating system therapy as a bridge to re-transplantation in two cases of long anhepatic duration. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004;3:316–317.
21. Koivusalo AM, Vakkuri A, Höckerstedt K, Isoniemi H. Experience of MARS therapy with and without transplantation in 101 patients with liver insufficiency. *Transplant Proc* 2005;37:3315–3317.
22. Camus C, Lavoué S, Gacouin A, *et al.* Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation. *Intens Care Med* 2006;32:1817–1825.
  - Tato práce – společně s prací citovanou v [21] – popisuje největší skupinu kandidátů transplantace jater, u níž byl použit systém MARS®. Práce uvádí významné zotavení funkce vlastních jater pacientů.
23. Yuan JZ, Ye QF, Zhao LL, *et al.* Preoperative risk factor analysis in orthotopic liver transplantation with pretransplant artificial liver support therapy. *World J Gastroenterol* 2006;12:5055–5059.
  - První studie, která popisuje vliv léčby pomocí systému MARS® na předoperační rizikové faktory transplantace jater ve vztahu k přežití bez transplantace a po transplantaci.
24. Choi JY, Bae SH, Yoon SK, *et al.* Preconditioning by extracorporeal liver support (MARS) of patients with cirrhosis and severe liver failure evaluated for living donor liver transplantation: a pilot study. *Liver Int* 2005;25:740–745.
25. Doria C, Mandalá L, Scott VL, *et al.* Fulminant hepatic failure bridged to liver transplantation with a molecular adsorbent recirculating system: a single-center experience. *Dig Dis Sci* 2006;51:47–53.
  - Studie jednoznačně prokazující vliv použití systému MARS® na průběh a výsledek u ALF.
26. Gaspari R, Avolio AW, Zileri Dal Verme L, *et al.* Molecular adsorbent recirculating system in liver transplantation: safety and efficacy. *Transplant Proc* 2006;38:3544–3551.
  - Studie z jednoho centra hodnotící bezpečnost a účinnost systému MARS® u transplantace jater.
27. Wai CT, Lim SG, Aung MO, *et al.* MARS: a futile tool in centres without active liver transplant support. *Liver Int* 2007;27:69–75.
  - Jedna z mála studií popisujících smíšenou populaci pacientů, u nichž nedošlo k obnově funkce vlastních jater.
28. Chiu A, Chan LM, Fan ST. Molecular adsorbent recirculating system treatment for patients with liver failure: the Hong Kong experience. *Liver Int* 2006;26:695–702.
29. Stefoni S, Colí L, Bolondi L, *et al.* Molecular adsorbent recirculating system (MARS) application in liver failure: clinical and hemodepurative results in 22 patients. *Int J Artif Organs* 2006;29:207–218.

- Důkladný popis souboru případů z jednoho centra, v němž byla použita léčba systémem MARS® u různých forem selhání jater.
- 30. Novelli G, Rossi M, Pretagostini M, *et al.* One hundred sixteen cases of acute liver failure treated with MARS. *Transplant Proc* 2005;37:2557–2559.
- 31. Heemann U, Treichel U, Looock J, *et al.* Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology* 2002;36:949–958.
- 32. Di Campi C, Santoro MC, Gaspari R, *et al.* Catholic university experience with molecular adsorbent recycling system in patients with severe liver failure. *Transplant Proc* 2005;37:2547–2550.
- 33. Stadlbauer V, Krisper P, Beuers U, *et al.* Removal of bile acids by two different extracorporeal liver support systems in acute-on-chronic liver failure. *ASAIO J* 2007;53:187–193.
- První studie popisující rozdíly v odstraňování hydrofobních žlučových kyselin pomocí systémů MARS® a Prometheus®.
- 34. Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, *et al.* Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study. *Liver Transpl* 2004;10:1109–1119.
- 35. Kurtovic J, Boyle M, Bihari D, *et al.* Nitric-oxide-lowering effect of terlipressin in decompensated cirrhosis: comparison to the molecular adsorbent recirculating system and correlation with clinical status. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1335–1338.
- 36. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, *et al.* Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Crit Care* 2006;10:R108.
- První studie popisující lepší výsledky při použití systému MARS® oproti systému Prometheus® z hlediska odstraňování oxidu dusnatého a zlepšení hemodynamiky u pacientů s akutním selháním jater nasedajícím na chronické selhávání jater (AoCLF).
- 37. Isoniemi H, Koivusalo AM, Repo H, *et al.* The effect of albumin dialysis on cytokine levels in acute liver failure and need for liver transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:1088–1090.
- 38. Di Campi C, Zocco MA, Gaspari R, *et al.* The decrease in cytokine concentration during albumin dialysis correlates with the prognosis of patients with acute on chronic liver failure. *Transplant Proc* 2005;37:2551–2553.
- 39. Itonen I, Koivusalo AM, Höckerstedt K, Isoniemi H. Albumin dialysis has no clear effect on cytokine levels in patients with life-threatening liver insufficiency. *Transplant Proc* 2006;38:3540–3543.
- 40. Stadlbauer V, Krisper P, Aigner R, *et al.* Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure. *Crit Care* 2006;10:R169.
- Studie porovnávací odstraňování cytokinů pomocí systémů MARS® a Prometheus®.
- 41. Eefsen M, Rasmussen A, Wulf HC, *et al.* Erythropoietic protoporphyria and pretransplantation treatment with nonbiological liver assist devices. *Liver Transpl* 2007;13:655–657.
- První studie popisující použití podpory funkce jater u erythropoetické protoporfyrie.
- 42. McGuire BM, Bloomer JR. Use of extracorporeal albumin dialysis for erythropoietic protoporphyria. *Liver Transpl* 2007;13:639–640.
- 43. Vogelsinger H, Joannidis M, Kountchev J, *et al.* Pharmacokinetics of liposomal amphotericin B during extracorporeal albumin dialysis. *Artif Organs* 2006;30:118–121.
- První studie hodnotící odstraňování amfotericinu B pomocí albuminové dialýzy.
- 44. Klammt S, Mitzner S, Stange J, *et al.* Albumin-binding function is reduced in patients with decompensated cirrhosis and correlates inversely with severity of liver disease assessed by model for end-stage liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:257–263.
- Práce popisující nové vyšetření, které by mohlo být velmi užitečné při zjišťování potřeby albuminové dialýzy u pacientů se selháním jater.
- 45. Schmidt LE, Wang LP, Hansen BA, Larsen FS. Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial. *Liver Transpl* 2003;9:290–297.
- 46. Sen S, Mookerjee RP, Cheshire LM, *et al.* Albumin dialysis reduces portal pressure acutely in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005;43:142–148.
- 47. Mitzner S, Looock J, Peszynski P, *et al.* Improvement in central nervous system functions during treatment of liver failure with albumin dialysis MARS: a review of clinical, biochemical, and electrophysiological data. *Metab Brain Dis* 2002;17:463–475.
- 48. Sen S, Rose C, Ytrebø LM, *et al.* Effect of albumin dialysis on intracranial pressure increase in pigs with acute liver failure: a randomized study. *Crit Care Med* 2006;34:158–164.
- První kontrolovaná studie sledující na zvířecím modelu vliv použití systému MARS® na nitrolební tlak. V rámci této studie se měřilo množství vody a amoniaku v mozku; pomocí získaných hodnot by snad bylo možné vysvětlit statisticky významně nižší nitrolební tlak u pacientů léčených pomocí systému MARS®.
- 49. Mitzner SR. Drain the brain: albumin dialysis for intracranial hypertension. *Crit Care Med* 2006;34:254–255.
- Aktuální přehled klinických poznatků o účincích systému MARS® na nitrolební tlak.
- 50. Saich R, Collins P, Ala A, *et al.* Benign recurrent intrahepatic cholestasis with secondary renal impairment treated with extracorporeal albumin dialysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:585–588.
- 51. Schött U, Henriksson BA, Hansson P. Exertional heat stroke caused severe hepatic and renal failure: liver dialysis by means of MARS tested for the first time in this setting [in Swedish]. *Lakartidningen* 2006;103:2050–2053.
- První zpráva o použití podpory funkce jater u selhání jater spojeného s úžechem.
- 52. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, *et al.* Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000;6:277–286.
- 53. Cárdenas A, Ginès P. Therapy insight: management of hepatorenal syndrome. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:338–348.
- Aktuální přehled postavení systému MARS® mezi ostatními metodami léčby hepatorenálního syndromu.
- 54. Moreau R, Lebrech D. Diagnosis and treatment of acute renal failure in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:111–123.
- Aktuální přehled postavení systému MARS® mezi ostatními metodami léčby hepatorenálního syndromu.
- 55. Wong F. Drug insight: the role of albumin in the management of chronic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:43–51.
- Aktuální přehled týkající se úlohy albuminu a systému MARS® mezi ostatními metodami léčby selhání jater.
- 56. Bellmann R, Graziadei IW, Feistritz C, *et al.* Treatment of refractory cholestatic pruritus after liver transplantation with albumin dialysis. *Liver Transpl* 2004;10:107–114.
- 57. Montero JL, Pozo JC, Barrera P, *et al.* Treatment of refractory cholestatic pruritus with molecular adsorbent recirculating system (MARS). *Transplant Proc* 2006;38:2511–2513.
- Další práce popisující bezpečné a účinné použití systému MARS® v léčbě refrakterního pruritu.
- 58. Parés A, Cisneros L, Salmerón JM, *et al.* Extracorporeal albumin dialysis: a procedure for prolonged relief of intractable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1105–1110.
- 59. Bachli EB, Schuepbach RA, Maggiorini M, *et al.* Artificial liver support with the molecular adsorbent recirculating system: activation of coagulation and bleeding complications. *Liver Int* 2007;27:475–484.
- Práce pojednávající o chybném výběru pacientů nevhodných pro léčbu mimotělní metodou vzhledem k vysokému riziku krvácení.
- 60. Faybik P, Bacher A, Kozek-Langenecker SA, *et al.* Molecular adsorbent recirculating system and hemostasis in patients at high risk of bleeding: an observational study. *Crit Care* 2006;10:R24.
- Důkladná analýza (pomocí tromboelastografie) stavu koagulace u pacientů léčených s použitím systému MARS®. Tento článek objasňuje poruchy srážlivosti při selhání jater a poskytuje orientaci pro vedení antikoagulace u pacientů léčených pomocí systému MARS®.
- 61. Tan HK, Yang WS, Chow P, *et al.* Anticoagulation minimization is safe and effective in albumin liver dialysis using the molecular adsorbent recirculating system. *Artif Organs* 2007;31:193–199.
- 62. Mitzner S. Anticoagulation in liver support. *Liver Int* 2007 (v tisku).
- 63. Hessel FP. Economic evaluation of the artificial liver support system MARS in patients with acute-on-chronic liver failure. *Cost Effectiveness & Resource Allocation* 2006;4:16.
- Nejrozsáhlejší zdravotně-ekonomická studie s použitím systému MARS® u AoCLF. Uvádí výsledky tříletého sledování rozdílů v mortalitě a nákladech mezi systémem MARS® a standardní léčbou.
- 64. Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *JAMA* 2003;289:217–222.
- 65. Mitzner S, Klammt S, Stange J, Schmidt R. Albumin regeneration in liver support-comparison of different methods. *Ther Apher Dial* 2006;10:108–117.
- Systematické porovnání dosud známých metod podpory funkce jater založených na regeneraci albuminu.
- 66. Vienken J, Christmann H. How can liver toxins be removed? Filtration and adsorption with the Prometheus system. *Ther Apher Dial* 2006;10:125–131.
- Technický popis systému Prometheus®.
- 67. Rifai K, Manns MP. Review article: clinical experience with Prometheus. *Ther Apher Dial* 2006;10:132–137.
- První publikovaný klinický soubor kazuistik o použití systému Prometheus® u AoCLF.
- 68. Krisper P, Stauber RE. Technology insight: artificial extracorporeal liver support: how does Prometheus compare with MARS? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:267–276.
- Porovnávací dosud publikovaných článků pojednávajících o systémech Prometheus® a MARS®.
- 69. Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, *et al.* Prometheus versus molecular adsorbents recirculating system: comparison of efficiency in two different liver detoxification devices. *Artif Organs* 2006;30:276–284.
- Porovnání údajů o odstraňování látek pomocí systémů Prometheus® a MARS®.
- 70. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, *et al.* Removal selectivity of Prometheus: a new extracorporeal liver support device. *World J Gastroenterol* 2006;12:940–944.
- 71. Evenepoel P, Meijers B, Verhamme P, *et al.* Fractionated plasma separation and adsorption in acute-on-chronic liver failure patients results in loss of pro and anticoagulant factors. *Am J Transplant* 2007 (v tisku).
- 72. Berry PA, Wendon JA. The management of severe alcoholic liver disease and variceal bleeding in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:171–177.
- 73. Chiu A, Fan ST. MARS in the treatment of liver failure: controversies and evidence. *Int J Artif Organs* 2006;29:660–667.

74. Karvellas CJ, Gibney N, Kutsogiannis D, *et al.* Bench-to-bedside review: current evidence for extracorporeal albumin dialysis systems in liver failure. *Crit Care* 2007;11:215.
75. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, *et al.* Review article: Nonbiological liver support in liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:351–363.
76. Moreau R, Lebrec D. Diagnosis and treatment of acute renal failure in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:111–123.
- Aktuální přehled zasazující systém MARS® do kontextu způsobů léčby hepatorenálního syndromu.
77. Nalesso F, Brendolan A, Crepaldi C, *et al.* Albumin dialysis and plasma filtration adsorption dialysis system. *Contrib Nephrol* 2007;156:411–418.
78. Oettl K, Stauber RE. Physiological and pathological changes in the redox state of human serum albumin critically influence its binding properties. *Br J Pharmacol* 2007;151:580–590.
- Zajímavý článek, který by mohl otevřít dveře dalším způsobům léčby založeným na regeneraci albuminu u selhání jater.
79. O'Grady J. Personal view: Current role of artificial liver support devices. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1549–1557.
80. Saliba F. The molecular adsorbent recirculating system (MARS) in the intensive care unit: a rescue therapy for patients with hepatic failure. *Crit Care* 2006;10:118.
- Aktuální přehled o použití systému MARS® k překlenutí období do transplantace jater, který vypracoval hlavní řešitel rozsáhlé francouzské studie o použití systému MARS® u ALF.
81. Santoro A, Mancini E, Ferramosca E, Faenza S. Liver support systems. *Contrib Nephrol* 2007;156:396–404.
- Aktuální přehled historických a současných metod podpory funkce jater, uvádějící klady i zápory různých metod, které jsou dnes k dispozici.
82. Subramanian RM, Kellum JA. Extracorporeal liver support: a continuing challenge. *Crit Care* 2007;11:106.
83. Williams R. The elusive goal of liver support: quest for the Holy Grail. *Clin Med* 2006;6:482–487.

# Aldosteron a progresse onemocnění ledvin

Ulrich Wenzel

Department of Medicine, Division of Nephrology,  
University Hospital of Hamburg, Hamburg,  
Německo

Adresa pro korespondenci: Ulrich Wenzel,  
Department of Medicine, Division of Nephrology,  
University Hospital of Hamburg, Martinistr. 52,  
20246 Hamburg, Germany  
E-mail: wenzel@uke.uni-hamburg.de

Aldosterone and progression of renal disease  
*Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:44–50  
© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott  
Williams & Wilkins

## Účel přehledu

Smyslem tohoto přehledu je vyhodnotit úlohu aldosteronu z hlediska progresse chronického onemocnění ledvin. Snížení krevního tlaku a zmírnění proteinurie u nemocných s chronickým onemocněním ledvin vede ke zpomalení progresse nemoci. Potlačení tvorby angiotensinu prostřednictvím inhibitorů angiotensin-konvertujícího enzymu a blokáda receptorů 1. typu pro angiotensin II příslušnými antagonisty představují mocné léčebné strategie účinně zajišťující snížení krevního tlaku a zpomalení progresse onemocnění ledvin. Zmíněné terapeutické postupy ovšem poskytují jen nedokonalou ochranu, neboť nedokáží vždy zabránit selhání ledvin v konečném stadiu nemoci.

## Nové poznatky

Aldosteron hraje významnou úlohu v patogenezi arteriální hypertenze a onemocnění ledvin. Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu a antagonisté receptorů 1. typu pro angiotensin II potlačují tvorbu aldosteronu nedokonale a při setrvalé léčbě lze pozorovat tzv. „únik aldosteronu“. Blokáda aldosteronu snižuje krevní tlak téměř u všech nemocných s hypertenzí. U pacientů trpících proteinurií vede přidání antagonisty aldosteronu k inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu nebo k antagonistovi receptorů 1. typu pro angiotensin II ke zmírnění proteinurie.

## Souhrn

Podávání antagonisty aldosteronu spolu s inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu nebo s antagonisty receptorů 1. typu pro angiotensin II vede ke zmírnění proteinurie u nemocných, kteří jí trpí, což se může z dlouhodobějšího hlediska odrazit v zachování glomerulární filtrace. Blokáda účinků aldosteronu by tedy mohla představovat přínosný způsob léčby chronického onemocnění ledvin.

## Klíčová slova

hypertenze rezistentní vůči léčbě, chronické onemocnění ledvin, proteinurie, spironolacton

---

## Úvod

Přestože jsou vyvíjeny nové farmakologické přístupy k léčbě chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD), počet takto postižených pacientů neustále stoupá. Hypertenze a proteinurie jsou nejvýznamnějšími rizikovými faktory progresse onemocnění ledvin. Inhibice angiotensin-konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme, ACE) a blokáda receptorů 1. typu pro angiotensin II (AT<sub>1</sub>) jsou přínosné z hlediska snižování krevního tlaku a zmírňování proteinurie a velmi účinně zpomalují progresi onemocnění ledvin. Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI) a blokátory AT<sub>1</sub>-receptorů ovšem poskytují jen nedokonalou ochranu, neboť v některých případech nedokáží zabránit selhání ledvin v konečném stadiu onemocnění. Aby bylo možné nemocné s CKD uchránit před dialýzou, je proto zapotřebí inovativních léčebných přístupů.

---

## Nová biologie aldosteronu

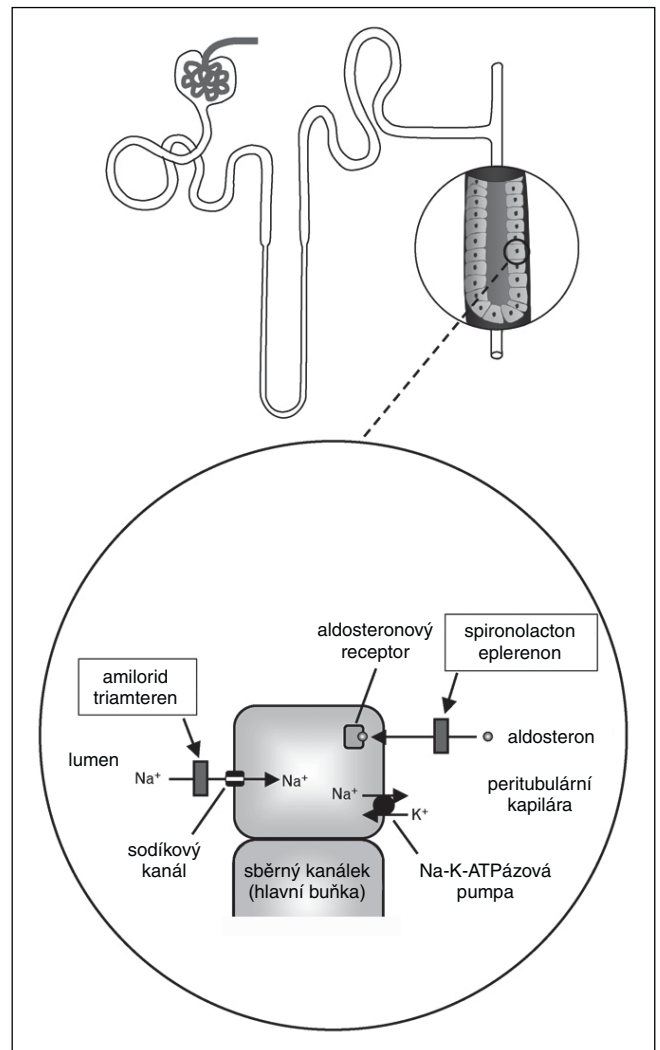
Dříve panoval názor, že hormon aldosteron je uvolňován pouze kůrou nadledvin, cirkuluje v krevním řečišti a působí výhradně na ledviny v tom smyslu, že podporuje zadržování sodíku a vylučování draslíku [1]. Tato „zjednodušená“ představa však doznala v posledních letech jistých změn, díky čemuž je dnes lépe chápána řada účinků aldosteronu, které se týkají nejen tubulárních epitelových buněk, ale také dysfunkce endotelu, zánětu, vylučování proteinů a fibrózy [1,2]. Dnes je známo, že aldosteron produkují nejrůznější orgány, například cévy, mozek a myokard, a že receptory pro mineralokortikoidy jsou exprimovány mnoha tkáněmi. Je rovněž pravděpodobné, že aldosteron v řadě orgánů působí parakrinně. Blokáda systému renin–angiotensin (renin–angiotensin system, RAS) pomocí ACEI nebo blokátory AT<sub>1</sub>-receptorů by měla snižovat koncentraci aldosteronu a potlačovat jeho účinky [1], přičemž inhibice ACE vede

k akutnímu poklesu plazmatické koncentrace aldosteronu. Tento jev ovšem často bývá pouze přechodný a je následován progresivním nárůstem koncentrace aldosteronu, která při dlouhodobé inhibici ACE může nakonec dosáhnout normálních či dokonce zvýšených hodnot. Uvedený jev je označován jako „únik aldosteronu“ („aldosterone escape“ nebo „aldosterone breakthrough“). Přesné mechanismy zodpovídající za nárůst koncentrace aldosteronu během blokády RAS však dosud nebyly objasněny. Jedním z možných důvodů je skutečnost, že ACEI a blokátory  $AT_1$ -receptorů zvyšují sérovou koncentraci draslíku, přičemž draslík je mocným stimulem pro tvorbu aldosteronu [1]. Tento jev nelze zaměňovat za „únik z účinku aldosteronu či mineralokortikoidů“, což je pojem označující dlouhodobou reakci zdravých jedinců na podávání nadměrných dávek exogenního mineralokortikoidu, při níž navzdory pokračující aplikaci uvedeného léčiva po několika dnech vymizí jeho vliv ve smyslu zadržování sodíku a vody.

### Aldosteron a hypertenze

Spironolacton a eplerenon jsou steroidní analoga strukturálně podobná aldosteronu, která z tohoto důvodu fungují jako kompetitivní antagonisté uvedeného hormonu. Obě jsou stejně účinná, nicméně eplerenon se díky 9,11-epoxy-složce molekuly omezující jeho vazbu na receptory pro androgen a progesteron váže specifitěji na receptory pro mineralokortikoidy. V několika studiích bylo prokázáno, že spironolacton a eplerenon účinně snižují krevní tlak, přičemž podle klinických studií z poslední doby antagonisté aldosteronu zajišťují mimořádně významný dodatečný pokles krevního tlaku tehdy, jsou-li u nemocných s hypertenzí rezistentní vůči léčbě použity jako doplněk jiných léčebných režimů [3]. Tyto nálezy ovšem neznamenají, že by antagonisté aldosteronu byli antihypertenzivy první linie. Mohou se ovšem osvědčit v kombinaci s jinými antihypertenzivy, neboť u všech pacientů vyvolávají poměrně dobře předvídatelný dodatečný pokles krevního tlaku. Zmíněné studie s pacienty s arteriální hypertenzí však ponechaly do značné míry bez odpovědi otázku, zda spočívá přínos spironolactonu v jeho diuretickém účinku, nebo v jeho schopnosti ovlivňovat účinky aldosteronu nezprostředkované změnami objemu [4]. Je proto zajímavé porovnat spironolacton s kalium-šetřícími diuretiky amiloridem či triamterenem. Amilorid a triamteren nepřímo potlačují vliv aldosteronu na bazolaterální Na-K-ATPázu tím, že blokují sodíkové kanály v epitelu lumen distálního sběrného kanálku. Vzhledem k tomu, že aldosteron zvyšuje počet otevřených epitelových sodíkových kanálů, působí amilorid a triamteren jako nepřímí antagonisté aldosteronu, jak je znázorněno na obrázku 1. Kdyby aldosteron spouštěl projevy odehrávající se mimo epitelový sodíkový kanál, dalo by se předpokládat, že by blokátory aldosteronových receptorů vykazovaly širší účinek než amilorid či triamteren. Podávání amiloridu však u pacientů s rezistentní hypertenzí poměrně úspěšně napodobuje účinky

**Obrázek 1** Aldosteron se váže na aldosteronový receptor hlavní buňky sběrného kanálku a stimuluje reabsorpci sodíku přes membránu lumen skrze epitelové sodíkové kanály zvyšováním počtu otevřených sodíkových kanálů a počtu Na-K-ATPázových pump



Reabsorbovaný sodík je z buňky odstraňován Na-K-ATPázovou pumpou na bazolaterální (peritubulární) membráně. Spironolacton a eplerenon vstupují do kompetice s aldosteronem. Triamteren a amilorid fungují jako nepřímí antagonisté aldosteronu tím, že uzavírají epitelové sodíkové kanály [4].

spironolactonu. Toto zjištění zpochybňuje představu o zprostředkování přínosných účinků spironolactonu jinými mechanismy než podporou diurézy, alespoň u hypertenze rezistentní vůči léčbě [5].

### Aldosteron a proteinurie

Jak prokázali Conn a spol. [6] ve své studii z roku 1964, do níž bylo zařazeno 145 pacientů s primárním hyperaldosteronismem, jsou vysoké plazmatické koncentrace aldosteronu ve většině případů spojeny s proteinurií. Po jistou dobu byl tento příznak připisován škodlivému působení vysokého krevního tlaku, nikoli přímému vlivu aldosteronu na selektivní permeabilitu glomerulárních kapilár.

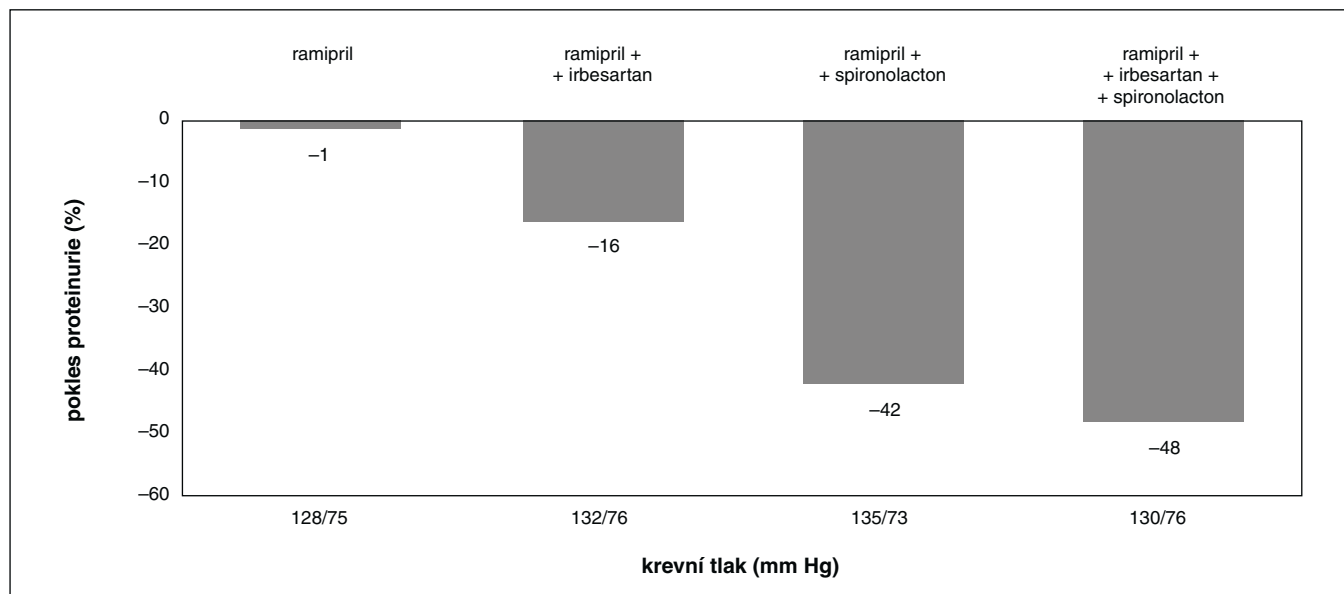
Greene a spol. [7] před více než 10 lety doložili výzkumem na modelu zbytkové ledviny („remnant kidney

model“), že aldosteron přispívá k rozvoji proteinurie a k poškození glomerulů. Infuze aldosteronu navozuje proteinurii i v přítomnosti ACEI a blokátorů  $AT_1$ -receptorů [7]. Objevily se zprávy o několika genomických a negenomických účincích aldosteronu, které se mohou podílet na jeho schopnosti vyvolávat proteinurii. Potenciace angiotensinu II (Ang II) zprostředkovává signalizaci a výrazné stažení většího počtu eferentních arteriol (v porovnání s aferentními), což vede ke glomerulární hyperfiltraci a následně k proteinurii [8]. Ačkoli aldosteron přispívá k progresi poškození glomerulů, spironolacton nedokáže v tomto modelu napodobit ochranný účinek ACEI či blokátorů  $AT_1$ -receptorů [7]. Předpokládá se, že zatímco ACEI nebo blokátor  $AT_1$ -receptorů omezují účinky Ang II i aldosteronu, antagonisty receptoru pro mineralokortikoidy omezuje pouze aktivitu aldosteronu, a případný reflexní nárůst aktivity Ang II není inhibován. Pokud se u pacientů s proteinurií přidávají k ACEI nebo blokátorům  $AT_1$ -receptorů navíc antagonisty aldosteronu, lze zpravidla pozorovat další snížení proteinurie. Tuto skutečnost poprvé prokázali Chrysostomou a spol. [9]. Po přidání 25 mg spironolactonu k předchozí dlouhodobé léčbě pomocí ACEI byl zaznamenán 54% pokles proteinurie oproti výchozí hodnotě. V několika studiích bylo navíc doloženo, že u nemocných s diabetickou či nediabetickou proteinurií vede přidání spironolactonu k ACEI nebo blokátoru  $AT_1$ -receptorů k dalšímu zmírnění proteinurie. Chrysostomou a spol. [10\*] následně provedli dvojité slepou randomizovanou kontrolovanou studii u pacientů s přetrvávající proteinurií; tito nemocní byli náhodně rozděleni do čtyř skupin, přičemž v jedné skupině byl podáván ACEI, ve druhé ACEI a spironolacton, ve třetí ACEI a blokátor  $AT_1$ -receptorů a ve čtvrté skupině ACEI, blokátor  $AT_1$ -receptorů a spironolacton. Výsledky

jsou uvedeny v obrázku 2. Pacienti zařazení do skupiny léčené kombinací ACEI a spironolactonu vykazovali zmírnění proteinurie o 42 %, zatímco ve skupině pacientů léčených samotným ACEI se proteinurie snížila o pouhé 1 %. U nemocných užívajících kombinaci ACEI a blokátorů  $AT_1$ -receptorů bylo patrné snížení proteinurie o 26 %. Léčebná trojkombinace nevykázala významně vyšší účinnost než kombinace ACEI a spironolactonu. Všechny uvedené ukazatele byly nezávislé na krevním tlaku, jehož hodnoty se v rámci skupin ani napříč skupinami nelišily [10\*].

Ve všech studiích se však bohužel stejného poklesu krevního tlaku nedosahuje. Přidání spironolactonu k zavedené léčbě může vést ke snížení krevního tlaku, lze však jen obtížně určit, zda jsou příznivé účinky zprostředkovány právě poklesem krevního tlaku, nebo specifickou schopností antagonistů aldosteronu snižovat proteinurii. K ochranným účinkům dalších blokátorů RAS by mohla přispívat i blokáda receptorů pro mineralokortikoidy, a to buď prostřednictvím omezení aldosteronem zprostředkované reabsorpce sodíku v distální části nefronu, nebo blokádu různých, zatím nepřesně definovaných účinků aldosteronu na glomerulus a další cílové struktury [11]. Sato a spol. [12] zkoumali dopad přidání spironolactonu k ACEI u nemocných s diabetem 2. typu, s přetrvávající proteinurií a se známkami jevu, který označili jako „únik aldosteronu“. „Únik aldosteronu“ byl definován jako vzestup plazmatické koncentrace aldosteronu po zahájení léčby pomocí ACEI. Hodnoty krevního tlaku a sérové koncentrace draslíku se přitom neměnily. Po uplynutí 24 týdnů studie byl zaznamenán významný ústup albuminurie. Sato a spol. [12] doporučují podávat všem pacientům s proteinurií a s „únikem aldosteronu“ jako profylaxi antagonistu aldosteronu. Pro kauzální úlohu aldosteronu svědčí rovněž zjištění popsané u nemocných s diabetickou

**Obrázek 2** Graf ukazuje procentuální změny vylučování proteinů za tři měsíce studie, kterou provedli Chrysostomou a spol. [10\*]



K nejvýraznějšímu poklesu došlo u pacientů léčených spironolactonem. Léčba trojkombinací nebyla v porovnání s dvojkombinací ACEI se spironolactonem výrazně účinnější, protože při ní bylo zaznamenáno pouze 6% dodatečné snížení vylučování proteinů.

nefropatií. U jedinců s „únikem aldosteronu“ byla pozorována výraznější proteinurie než u jedinců bez tohoto jevu [13]. Navíc platí, že čím vyšší je plazmatická koncentrace aldosteronu, tím výraznější je zmírnění proteinurie po podání jeho antagonistů [14]. U pacientů s proteinurií lze pozorovat, že proteinurie se i při přetrvávající blokádě RAS po počátečním poklesu opět zvyšuje [15,16]. Dosud nebylo prokázáno, zda příčinou tohoto sekundárního vzestupu albuminurie během trvalé blokády RAS je právě „únik aldosteronu“.

V současné době je všeobecně přijímána představa, že zmírnění proteinurie jako odpověď na léčbu inhibitory RAS předpovídá pomalejší progresi a dokonce lepší kardiovaskulární ukazatele. Nejsou ovšem k dispozici žádné údaje, které by prokazovaly, zda lze přidáním antagonisty aldosteronu z dlouhodobého hlediska potlačit progresi onemocnění ledvin do jejich selhání v konečném stadiu. Z uvedeného důvodu jsou velmi žádoucí studie s „tvrdými“ sledovanými parametry, jako je dvojnásobný vzestup koncentrace kreatininu nebo terminální selhání ledvin.

### Aldosteron a progresse chronického onemocnění ledvin

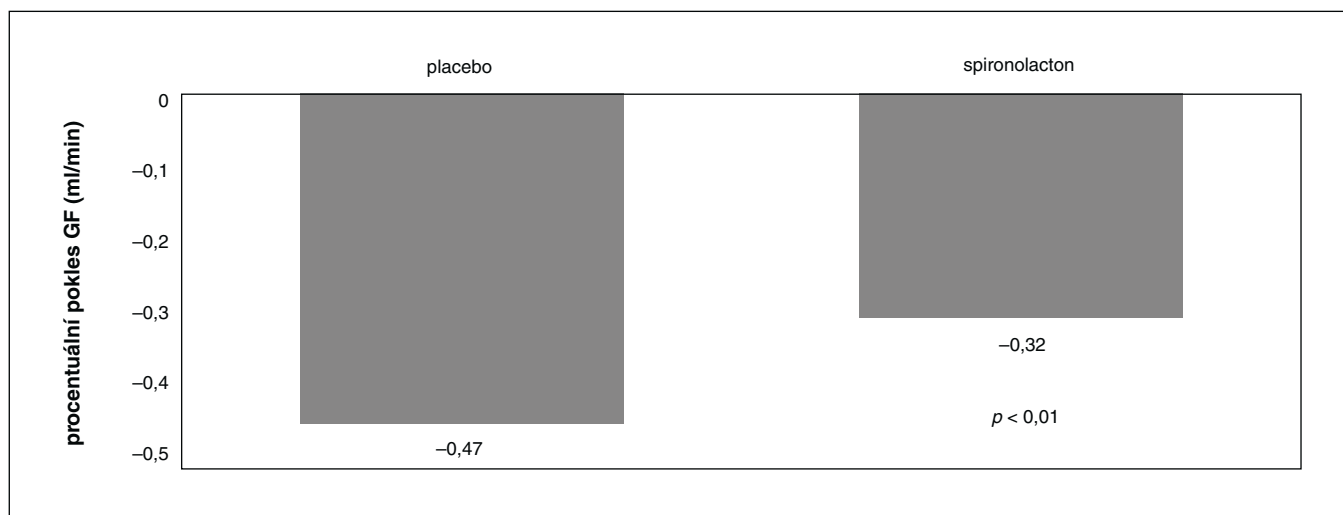
Bianchi a spol. [17\*\*] nedávno publikovali slibné údaje. Po dobu 12 měsíců hodnotili účinek přidání spironolactonu či placebo ke stávající léčbě 150 pacientů s nediabetickým proteinurickým CKD, kteří užívali ACEI, blokátory AT<sub>1</sub>-receptorů nebo kombinaci obou léků. Přidání spironolactonu vedlo v porovnání s placebem k významnému poklesu proteinurie. Tento účinek byl pozorován již po jednom měsíci po úpravě léčby, kdy nebyla patrná žádná změna krevního tlaku. Po jednom roce léčby se u nemocných léčených spironolactonem proteinurie snížila z 2,1 g/g na 0,89 g/g kreatininu, zatímco ve skupině osob užívajících placebo se nezměnila. Snížení proteinurie pozorované během léčby

spironolactonem korelovalo s koncentrací aldosteronu, čímž se potvrdilo, že aldosteron se podílí na poškození ledvin spojeném s CKD a že potlačení jeho účinku pomocí ACEI, blokátorů AT<sub>1</sub>-receptorů nebo kombinace obou léků není úplné [18]. Je třeba zdůraznit, že ačkoli podávání spironolactonu vedlo po jednom měsíci ke snížení stanovené glomerulární filtrace (GF), po jednom roce byla rychlost měsíčního poklesu stanovené GF u pacientů léčených spironolactonem nižší než u kontrolních osob [17\*\*] (obr. 3). Jedná se o první důkaz v tom smyslu, že antagonist aldosteronu přidávaný k ACEI a k blokátorům AT<sub>1</sub>-receptorů může úspěšně přispívat k zastavení progresse CKD.

### Záporná stránka inhibice aldosteronu

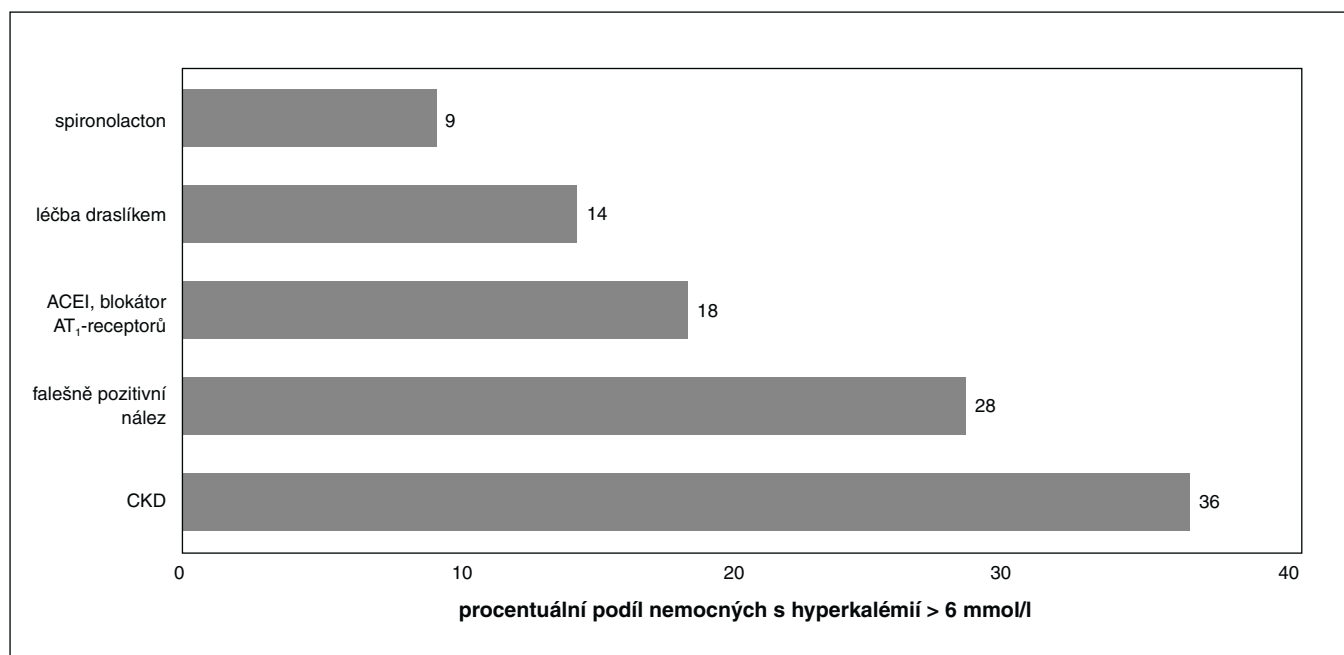
Značné znepokojení vyvolává záporná stránka inhibice aldosteronu u pacientů s CKD, kteří jsou léčeni pomocí ACEI nebo blokátorů AT<sub>1</sub>-receptorů. Inhibice aldosteronu může být spojena s podstatným zvýšením sérové koncentrace draslíku [18], které lze pozorovat zejména při podávání spironolactonu. Za zmínku stojí, že výrazné zvýšení sérové koncentrace draslíku vyžadující ukončení léčby spironolactonem bylo zaznamenáno pouze u čtyř osob, z nichž u všech byla stanovená GF nižší než 60 ml/min. To potvrzuje dřívější pozorování, podle kterých je pravděpodobnost rozvoje hyperkalémie u nemocných s GF < 60 ml/min vyšší než u pacientů s GF > 60 ml/min [14]. Možnou hrozbou rozvoje hyperkalémie je nutné se zabývat v dalších klinických studiích, které by ověřily bezpečnost uvedeného způsobu léčby. V univerzitní nemocnici v německém Hamburku byly nedávno zkoumány příčiny hyperkalémie u 100 po sobě jdoucích pacientů s těžkou, život ohrožující hyperkalémií (> 6 mmol/l). Jak ukazuje obrázek 4, pouze u 9% pacientů se zjistilo, že příčinou těžké hyperkalémie bylo užívání spironolactonu. U 36% nemocných bylo její příčinou CKD, přičemž mnohem častěji byly zjišťovány falešně pozitivní

Obrázek 3 Graf přináší údaje o glomerulární filtraci (GF) ze studie, kterou provedli Bianchi a spol. [17\*\*]



Na konci prvního roku léčby byl procentuální pokles stanovené GF u pacientů léčených spironolactonem významně nižší než ve skupině osob užívajících placebo.

**Obrázek 4** Příčiny život ohrožující hyperkalémie (> 6 mmol/l) u 100 po sobě jdoucích dospělých pacientů univerzitní nemocnice v německém Hamburku



Pacienti s terminálním selháním ledvin byli vyloučeni.

ACEI (angiotensin-converting enzyme inhibitor) – inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu; CKD (chronic kidney disease) – chronické onemocnění ledvin

výsledky podmíněné hemolýzou (28 %) nebo suplementací draslíku (14 %) (R. Böger, U. Wenzel 2007, nepublikované pozorování).

### Více než pouhé vylučování sodíku a zadržování draslíku?

Pokud jde o léčbu rezistentní hypertenze, ponechávají uvedené výsledky z velké části bez odpovědi také otázku, zda je přínos spironolactonu zprostředkován pouze jeho diuretickým účinkem. Účinnost ACEI a blokátorů AT<sub>1</sub>-receptorů ve smyslu snížení proteinurie a zpomalení progresse CKD mohla být zvýšena mírným natriuretickým účinkem spironolactonu. Otázkou, zda diuretikum cíleně ovlivňující epitelové sodíkové kanály, jako je amilorid či triamteren, může být stejně účinné jako blokátory receptorů pro mineralokortikoidy, se zatím nikdo podrobně nezabýval. Pokud by byly děje odehrávající se mimo epitelový sodíkový kanál spouštěny aldosteronem, bylo by možné se domnívat, že blokátory receptorů pro aldosteron mají širší záběr účinku než amilorid či triamteren. Kramer a spol. [19] nedávno zkoumali vliv kombinace ACEI a antagonisty aldosteronu – spironolactonu – na modelu adriamycinem navozené nefrózy a poškození ledvin potkana. Ve skupině podstupující kombinovanou léčbu zaznamenali nápadné snížení výskytu glomerulosklerózy i ukazatelů tubulárního a intersticiálního poškození. Aby mohli v této souvislosti posoudit význam působení spironolactonu na objemovou homeostázu a hospodaření s draslíkem, porovnávali jej s amiloridem. Přidáním amiloridu k ACEI nebylo dosaženo stejného přínosu jako přidáním spironolactonu, z čehož jasně vyplývá,

že příznivý dopad podávání spironolactonu byl zprostředkován jinými než diuretickými účinky léku. Uvedené pozorování je ve shodě s údaji, podle nichž infuze aldosteronu u jinak zdravých potkanů vyvolala zvýšené vylučování transformujícího růstového faktoru  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ). Současné podávání amiloridu tuto situaci nijak nezměnilo, což znamená, že stimulace TGF- $\beta$  aldosteronem nezávisí na jeho regulaci transportu sodíku či draslíku [20]. V souhrnu z uvedených nálezů vyplývá, že účinky amiloridu a antagonistů aldosteronu se překrývají jen částečně. Je ještě nutné zjistit, zda má tato skutečnost klinický význam [2].

### Renin a (pro)reninový receptor

Zmínku si zaslouží také další rys kaskády renin–angiotensin–aldosteron. Byla vyslovena představa, že renin má – nezávisle na své schopnosti vytvářet angiotensin – přímé vaskulotoxické účinky [18]. Podávání ACEI, blokátorů AT<sub>1</sub>-receptorů či antagonistů aldosteronu vede ke zvýšenému uvolňování reninu. Hamming a spol. [21] prokázali, že podávání ACEI potkanům s nefrózou navozenou adriamycinem, kteří byli krmeni potravou s omezeným příívodem sodíku, příznivým způsobem ovlivňuje poškození glomerulů a snižuje proteinurii, nicméně navozuje tubulointersticiální abnormality a zvětšuje celkovou plochu média aferentních arteriol. Tyto arterioly vykazují v barvení pozitivitu na renin. Nedávno byl popsán receptor pro renin, na který se váží prorenin a renin [22]. Vzhledem k tomu, že afinita reninu i proreninu z hlediska vazby na uvedený receptor je podobná, byl označen jako (pro)reninový receptor. Po vazbě

na receptor dochází k nárůstu enzymatické aktivity reninu a k neproteolytické aktivaci proreninu. Z uvedeného vyplývá, že daný receptor může být zapojen do lokální tvorby Ang II [23]. Navíc jsou nezávisle na Ang II aktivovány profibrotické signální dráhy [24]. Jak naznačují experimentálně získané údaje, mohou se renin a (pro)reninový receptor podílet na patogenezi poškození ledvin při ischemické nefropatii [25\*].

Údaje zveřejněné Hammingem a spol. [21] jsou zdrojem obav, protože léčba pomocí ACEI navozuje renální fibrózu navzdory poklesu proteinurie a krevního tlaku, tedy navzdory zlepšení zavedených klinických kritérií pro dobrou odpověď na léčbu. Během léčby u lidí zpravidla není možné sledovat vývoj strukturálního poškození ledvin [26]. Je třeba provést další studie, které by se zabývaly vlivem různých diuretik na tubulointersticiu a které by objasnily mechanismy, jejichž prostřednictvím deplece objemu ovlivňuje účinky inhibice ACE na poškození glomerulů a tubulointersticia.

## Závěr

Aldosteron hraje v patogenezi arteriální hypertenze a onemocnění ledvin významnou úlohu. Blokáda aldosteronu snižuje krevní tlak téměř u všech hypertoniků a antagonisté aldosteronu se úspěšně uplatňují jako antihypertenziva druhé až třetí linie. Navíc platí, že blokáda aldosteronu v kombinaci s podáváním ACEI nebo blokátoru AT<sub>1</sub>-receptorů v experimentálních modelech onemocnění ledvin zmírňuje poškození glomerulů a tubulointersticia. U pacientů s proteinurií vede přidání antagonisty aldosteronu ke snížení proteinurie. K dispozici jsou povzbudivé „pilotní“ údaje, podle nichž by se tento účinek mohl projevit v dlouhodobějším zachování glomerulární filtrace. K získání přesnějších informací o bezpečnosti a účinnosti antagonistů aldosteronu v léčbě pokročilé CKD je nutné provést další klinické studie. V současnosti se nelze přiklonit k nedávno publikovanému doporučení podávat každému pacientovi s proteinurií spironolacton jako profylaxi [12,15]. U nemocných s GF > 60 ml/min, s dobrou léčebnou disciplínou a s přetrvávající proteinurií lze nicméně po několika měsících léčby pomocí ACEI nebo blokátoru AT<sub>1</sub>-receptorů zvážit přidání 25 mg spironolactonu denně [15]. Nezbytností je přitom pečlivé sledování sérové koncentrace draslíku.

## Odkazy a doporučená literatura

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Struthers AD. Aldosterone blockade in cardiovascular disease. *Heart* 2004; 90:1229–1234.

2. Pondo MP, Hostetter TH. Aldosterone antagonism in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:668–677.
3. Calhoun DA. Use of aldosterone antagonists in resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;48:387–396.
4. Wenzel U. Aldosterone in renal disease, more than retaining sodium and excreting potassium? *Kidney Int* 2007;71:374–376.
5. Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, *et al.* Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005;46:481–487.
6. Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM. Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Am J Surg* 1964;107:159–172.
7. Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest* 1996;98:1063–1068.
8. Arima S, Kohagura K, Xu HL, *et al.* Nongenomic vascular action of aldosterone in the glomerular microcirculation. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2255–2263.
9. Chrysostomou A, Becker G. Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N Engl J Med* 2001;345:925–926.
10. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker GJ. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:256–262.
- Kombinace ACEI a spironolactonu v této studii snižovala proteinurii významně účinněji než kombinace ACEI a blokátoru AT<sub>1</sub>-receptorů. Jde o jednu z prvních studií, v níž bylo prokázáno, že spironolacton přidáný k ACEI zmírňuje proteinurii.
11. Lit YZ, Meyer TW. More work to do on renin-angiotensin system blockade. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:611–612.
12. Sato A, Hayashi K, Saruta T. Antiproteinuric effects of mineralocorticoid receptor blockade in patients with chronic renal disease. *Am J Hypertens* 2005;18:44–49.
13. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003;41: 64–68.
14. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Antagonists of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: an uncontrolled pilot study. *Am J Kidney Dis* 2005;46:45–51.
15. Rump LC. Secondary rise of albuminuria under AT<sub>1</sub>-receptor blockade – what is the potential role of aldosterone escape? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:5–8.
16. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, *et al.* Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 2006;29:595–600.
17. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;70:2116–2123.
- Jedná se o první studii, v níž bylo prokázáno, že spironolacton přidáný k ACEI nebo k blokátoru AT<sub>1</sub>-receptorů může oddálit progresi CKD.
18. Weinberger MH, Luft FC. Comprehensive suppression of the renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease: covering all of the bases. *Kidney Int* 2006;70:2051–2053.
19. Kramer A, van der Meulen E, Hamming I, *et al.* Effect of combining ACE-inhibition with aldosterone blockade on proteinuria and renal damage in experimental nephrosis. *Kidney Int* 2007;71:417–424.
20. Juknevičius I, Segal Y, Kren S, *et al.* Effect of aldosterone on renal transforming growth factor-beta. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286: F1059–F1062.
21. Hamming I, Navis G, Kocks MJ, van Goor H. ACE inhibition has adverse renal effects during dietary sodium restriction in proteinuric and healthy rats. *J Pathol* 2006;209:129–139.
22. Nguyen G, Delarue F, Burckle C, *et al.* Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002;109:1417–1427.
23. Saris JJ, van den Eijnden MM, Lamers JM, *et al.* Prorenin-induced myocyte proliferation: no role for intracellular angiotensin II. *Hypertension* 2002;39:573–577.
24. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, *et al.* Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int* 2006;69:105–113.
- Tato studie poskytla přesvědčivé údaje v tom smyslu, že vazba reninu na (pro)reninový receptor navozuje profibrotickou signalizaci nezávisle na angiotensinu II.
25. Krebs C, Hamming I, Sadaghiani S, *et al.* Antihypertensive therapy upregulates renin and (pro)renin receptor in the clipped kidney of Goldblatt hypertensive rats. *Kidney Int* 2007;72:725–730; Jun 27 [publikace elektronické verze před tiskem].
- Tato studie jako první prokázala zvýšení koncentrace reninu a exprese (pro)reninového receptoru u renovaskulární hypertenze.
26. Hamming I, Goor H, Navis GJ. ACE inhibitor use and the increased long-term risk of renal failure in diabetes. *Kidney Int* 2006;70:1377–1378.

# Biomarkery u akutního a chronického onemocnění ledvin

Thomas L. Nickolas<sup>a</sup>, Jonathan Barasch<sup>a</sup> a Prasad Devarajan<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Renal Division, College of Physicians and Surgeons, Columbia University Medical Center, New York, New York, USA; <sup>b</sup> Nephrology and Hypertension, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, USA

Adresa pro korespondenci: Prasad Devarajan, MLC 7022, 3333 Burnet Avenue, Cincinnati, OH 45229-3039, USA  
E-mail: prasad.devarajan@cchmc.org

Biomarkers in acute and chronic kidney disease  
**Curr Opin Nephrol Hypertens** 2008;17:127–132  
© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

## Účel přehledu

Naše možnosti včas zahájit účinnou léčbu akutního poškození a chronického onemocnění ledvin jsou nepříznivě ovlivněny absencí biomarkerů, které lze stanovit časně, neinvazivně a s dostatečnou predikční hodnotou.

## Nové poznatky

Mezi nové perspektivní biomarkery akutního poškození ledvin patří panel ukazatelů v plazmě (neutrofilního lipokalinu asociovaného s gelatinázou a cystatinu C) a panel ukazatelů v moči (neutrofilního lipokalinu asociovaného s gelatinázou, interleukinu 18 a molekuly poškození ledvin 1). Mezi biomarkery chronického onemocnění ledvin patří podobné panely ukazatelů v plazmě a moči (neutrofilního lipokalinu asociovaného s gelatinázou, asymetrického dimethylargininu a jaterního typu proteinu vázajícího mastné kyseliny). Tyto panely biomarkerů budou pravděpodobně užitečné pro odhadnutí délky trvání a stanovení závažnosti onemocnění ledvin i k předpovězení progresu a závažnosti postižení výsledného klinického stavu. Je zároveň možné, že panely biomarkerů pomohou při rozlišování různých příčin akutního poškození nebo chronického onemocnění ledvin.

## Souhrn

Obory funkční genomiky a proteomiky nám poskytly nové perspektivní biomarkery akutního poškození a chronického onemocnění ledvin. Je třeba, aby senzitivitu a specifitu těchto panelů biomarkerů ověřily budoucí studie na klinických vzorcích provedených na velkých souborech pacientů a v různých klinických situacích. Provádění těchto studií bude usnadněno dostupností komerčních prostředků pro reprodukovatelné vyhodnocování panelů.

## Klíčová slova

akutní poškození ledvin, akutní selhání ledvin, biomarkery, cystatin C, chronické onemocnění ledvin, neutrofilní lipokalin asociovaný s gelatinázou

## Úvod

Incidence akutního poškození ledvin (acute kidney injury, AKI; dříve používaný termín „akutní selhání ledvin“, acute renal failure) i chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) dosahuje rozměrů epidemie. V obou situacích může včasný zásah významně zlepšit jinak chmurnou prognózu. Naši schopnost včas zahájit potenciálně účinnou léčbu akutního poškození a chronického onemocnění ledvin negativně ovlivňuje absence časné a neinvazivně stanovených biomarkerů s predikční hodnotou. Pomocí moderních technologií se našťastí podařilo vyhledat „kandidáty“, u nichž se rýsuje perspektivní použití jako biomarkerů pro časné zjišťování AKI a CKD. Tento přehled popisuje současnou situaci v oblasti těchto biomarkerů.

## Naléhavá potřeba biomarkerů pro časné zjišťování akutního poškození ledvin

Incidence AKI u všech hospitalizovaných pacientů dosahuje přibližně 7% [1]. U kriticky nemocných pacientů byla

celková prevalence AKI vyžadujícího dialýzu 5,7% a přidružená mortalita 60,3% [2]. Byl již prokázán znepokojivý vzestup morbidit a mortality spojené s AKI; AKI je také významným rizikovým faktorem vzniku dalších („nerenálních“) komplikací a je nezávislým faktorem přispívajícím k mortalitě [3,4]. Ačkoli pokrok ve výzkumu v poslední době naznačil u zvířecích modelů možnost nových léčebných postupů, snahy o jejich aplikaci u lidí přinesly zklamání. Tato skutečnost je zapříčiněna nedokonalou znalostí základní patofyziologie onemocnění a absencí biomarkerů pro časné zjišťování AKI [5\*,6\*].

V současné klinické praxi se diagnóza AKI nejčastěji stanovuje měřením sérové koncentrace kreatininu. Při akutních změnách funkce ledvin však není hodnota kreatininu spolehlivým ukazatelem. Za prvé, koncentrace kreatininu v séru může kolísat v širokém rozmezí v závislosti na věku, pohlaví, svalové hmotě, metabolismu svalů, užívaných lécích a na stavu hydratace. Za druhé, při akutních změnách glomerulární filtrace neodráží koncentrace kreatininu v séru – až do dosažení ustáleného stavu – přesně funkci ledvin. To může trvat i několik dní. Studie u zvířat přitom

prokázaly, že i když je možné rozvoji AKI různými způsoby zabránit nebo jej lze léčit, je třeba zasáhnout velmi časně po vyvolávajícím podnětu, dlouho předtím, než se vůbec začne koncentrace kreatininu v séru zvyšovat.

Intenzivní výzkum v této oblasti byl vyvolán snahou zlepšit časnou diagnostiku AKI [7\*]. Klasické biomarkery v moči, jako jsou válce a frakční eliminace sodíku, nejsou dostatečně citlivé a jsou také nespecifické pro časnou rozpoznání AKI. Jiné tradiční biomarkery v moči, například filtrované vysokomolekulární bílkoviny a bílkoviny nebo enzymy v tubulech, také nevyhovují pro nízkou specificitu a vysokou cenu standardizovaných metod stanovení. Obory funkční genomiky a proteomiky našťestí odhalily nové kandidáty, u nichž se rysuje perspektivní použití jakožto biomarkerů.

### Hodnocení nových biomarkerů akutního poškození ledvin u lidí

Nejperspektivnější časný biomarkery AKI jsou uvedeny v tabulce 1 a jsou podrobně popsány v následujícím textu.

#### Neutrofilní lipokalin asociovaný s gelatinázou (NGAL)

Pomocí mikročipové analýzy byl ve zvířecích modelech identifikován neutrofilní lipokalin asociovaný s gelatinázou (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) jako jeden z nejčasněji indukovaných genů a proteinů v ledvinách po ischemickém nebo nefrotoxickém poškození. Protein NGAL se krátce po AKI snadno zjišťoval v krvi a v moči [8–12]. V průřezové studii [11] vykazovali dospělí s prokázaným AKI (definovaným jako zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu v období kratším než pět dnů) více než desetinásobný vzestup sérové koncentrace NGAL a více než stonásobný vzestup koncentrace NGAL v moči oproti kontrolním osobám. Biopsie ledvin u těchto pacientů prokázala významné hromadění imunoreaktivního NGAL v 50% tubulů v kůře ledvin.

V prospektivní studii provedené u dětí podstupujících kardiopulmonální bypass [13] bylo možno diagnózu AKI (definovanou jako 50% vzestup sérové koncentrace kreatininu) stanovit až jeden až tři dny po chirurgickém výkonu. S tím ostře kontrastoval až desetinásobný vzestup koncentrace NGAL v moči a v plazmě naměřený dvě až šest hodin po chirurgickém výkonu u pacientů s následným rozvojem AKI. Koncentrace NGAL v moči a v plazmě byla silným nezávislým prediktorem rozvoje AKI, kdy při měření koncentrace NGAL v moči dosáhla po dvou hodinách plocha pod křivkou (area under the curve, AUC) hodnoty 0,998 a při měření koncentrace NGAL v plazmě po dvou hodinách byla AUC = 0,91. Tato zjištění byla potvrzena v prospektivní studii u dospělých s AKI po kardiochirurgickém výkonu, u nichž byla koncentrace NGAL v moči jednu až tři hodiny po výkonu významně zvýšena, s hodnotami AUC = 0,74 po třech hodinách a AUC = 0,8 po 18 hodinách [14].

Protein NGAL byl hodnocen jako biomarker rozvoje AKI i při transplantaci ledvin. Biopsie ledvin provedené jednu hodinu po anastomóze cév vykazovaly statisticky významnou korelaci mezi intenzitou barvení NGAL a opožděným rozvojem funkce štěpu [15]. V prospektivní multicentrické studii [16\*\*] koncentrace NGAL ve vzorcích moči získaných v den transplantace odhalily příjemce kadaverózních ledvin, u nichž následně došlo k opožděnému rozvoji funkce štěpu a kteří potřebovali dialýzu (což se pravidelně stávalo o dva až čtyři dny později). Křivka operační charakteristiky pro předpovídání opožděného rozvoje funkce štěpu při použití koncentrace NGAL v moči v den 0 vykazovala hodnotu AUC = 0,9; to znamená, že koncentrace NGAL je výborným predikčním biomarkerem. V multicentrické studii hemolyticko-uremického syndromu spojeného s průjemem [17] bylo zjištěno, že pomocí koncentrace NGAL v moči lze předpovídat i závažnost AKI a nutnost zahájení dialyzační léčby. Přibývá i důkazů z prospektivních studií [18], které naznačují, že koncentrace NGAL v plazmě

**Tabulka 1** Současný stav nových biomarkerů pro časnou detekci akutního poškození ledvin v různých klinických podmínkách

Název biomarkeru	Zdroj vzorku	Kardiopulmonální bypass	Kontrastní nefropatie	Sepse nebo JIP	Transplantace ledviny	Komerční metoda
NGAL	moč	2 h po CPB	4 h po aplikaci kontrastní látky	48 h před rozvojem AKI	12–24 hodin po transplantaci	ELISA (Abbott)*
NGAL	plazma	2 h po CPB	2 h po aplikaci kontrastní látky	48 h před rozvojem AKI	nezkoušel se	ELISA (Biosite)*
IL-18	moč	4–6 h po CPB	nezkoušel se	48 h před rozvojem AKI	12–24 hodin po transplantaci	ELISA
KIM-1	moč	12–24 h po CPB	nezkoušel se	nezkoušel se	nezkoušel se	ELISA
Cystatin C	plazma	12 h po CPB**	8 h po aplikaci kontrastní látky	48 h před rozvojem AKI	různá doba po výkonu	Dade Behring

Uvedené časové údaje představují nejčasnější dobu (v hodinách), kdy hodnoty biomarkerů vykazaly statisticky významné zvýšení oproti výchozím hodnotám. Metody ELISA se používají pro výzkumné účely, ale dokončuje se již vývoj metod stanovování koncentrace NGAL určených pro použití v klinické praxi.

AKI (acute kidney injury) – akutní poškození ledvin; CPB (cardiopulmonary bypass) – kardiopulmonální bypass; ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) – enzymová imunoreaktivní analýza; IL – interleukin; JIP – jednotka intenzivní péče; KIM (kidney injury molecule) – molekula poškození ledvin; NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) – neutrofilní lipokalin asociovaný s gelatinázou

\*vývoj ještě probíhá

\*\*nepublikované údaje

a v moči jsou predikčním biomarkerem rozvoje AKI po podání kontrastní látky. A konečně pomocí koncentrace NGAL v moči bylo možné předpovědět rozvoj a závažnost AKI v heterogenní prospektivně hodnocené skupině kriticky nemocných pacientů s poškozením ledvin neznámé doby trvání [19\*\*].

Celkově byla tedy koncentrace NGAL prokázána jako senzitivní a specifický biomarker akutního poškození ledvin různé etiologie, který je obrovským příslibem pro včasnou diagnostiku. Je však zároveň známo, že stanovení koncentrace NGAL může být ovlivněno již přítomným onemocněním ledvin a systémovou infekcí nebo infekcí močových cest. Velmi slibné cílené standardizované metody stanovení koncentrace NGAL v současné době procházejí rozsáhlými klinickými zkouškami.

### Interleukin 18

Interleukin (IL-18) je prozánětlivý cytokin, který se po akutním poškození ledvin začíná uvolňovat v proximálním tubulu a jeho štěpný produkt se vylučuje do moči. V myším modelu byla koncentrace IL-18 v moči zvýšena při ischemickém AKI [20]. V průřezové studii [21] u lidí byla koncentrace IL-18 v moči výrazně zvýšena u pacientů s prokázaným AKI, ne však u jedinců s infekcí močových cest, s chronickým onemocněním ledvin, s nefrotickým syndromem nebo se selháním ledvin prerenální etiologie.

Ve studii s pacienty se syndromem akutní dechové tísně, v níž byly vyšetřeny vzorky moči 52 pacientů s AKI (50% vzestup sérové koncentrace kreatininu) a 86 kontrolních osob [22], bylo možné pomocí močové koncentrace IL-18 vyšší než 100 pg/mg předpovědět rozvoj AKI s 24hodinovým předstihem před vzestupem sérové koncentrace kreatininu, a to při hodnotě korigovaného poměru šancí (adjusted odds ratio, aOR) = 6,5 a AUC = 73%. Mortalitu bylo možné předpovídat i podle koncentrace IL-18 v moči v den zahájení mechanické ventilace, nezávisle na závažnosti stavu hodnocené na základě skórovacího systému nemocí, sérové koncentrace kreatininu a diurézy.

V prospektivní multicentrické studii [16\*\*] koncentrace IL-18 ve vzorcích moči odebraných v den transplantace rozpoznala příjemce kadaverózních ledvin, u nichž následně došlo k opožděnému rozvoji funkce štěpu a kteří potřebovali dialyzační léčbu (zpravidla za dva až čtyři dny). Křivka operační charakteristiky pro předpověď opožděného rozvoje funkce štěpu na základě koncentrace IL-18 v moči v den 0 vykazovala v obou studiích AUC = 0,9.

V poslední době se zjistilo, že koncentrace NGAL a IL-18 v moči představují postupně stanovované biomarkery u dětí podstupujících kardiokirurgické výkony [23\*\*]. U pacientů, u nichž došlo k rozvoji AKI dva až tři dny po operaci, se NGAL začal vylučovat do moči do dvou hodin po výkonu, přičemž maximální hodnoty dosáhla jeho koncentrace po šesti hodinách; koncentrace IL-18 v moči se zvýšila zhruba po šesti hodinách a maxima dosáhla 12 hodin po operaci. Hodnoty obou marke-

rů – koncentrace NGAL i IL-18 – nezávisle souvisely s trváním AKI.

IL-18 je tedy slibným kandidátem pro zařazení do teoretického močového „AKI-panelu“. IL-18 je specifitější pro ischemické akutní poškození ledvin a jiné formy akutní tubulární nekrózy a jeho koncentrace zřejmě ani není ovlivněna prerenální azotémií, chronickým onemocněním ledvin či infekcí močových cest. IL-18 současně nabízí prognostické informace týkající se závažnosti a mortality již v době stanovení diagnózy AKI.

### Cystatin C

Cystatin C je inhibitor cysteinové proteázy, který je tvořen a vylučován do krve poměrně pravidelným tempem všemi jadernými buňkami. Volně prochází glomeruly, je úplně zpětně vstřebáván proximálním tubulem a není secernován. Zjistilo se, že vylučování cystatinu C do moči předpovídá nutnost zahájení náhrady funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT) u pacientů s prokázaným AKI již o den dříve, s hodnotou AUC = 0,75 [24]. V podmínkách intenzivní péče 50% zvýšení sérové koncentrace cystatinu C předpovědělo rozvoj AKI o jeden den (AUC = 0,97) a o dva dny (AUC = 0,82) dříve, než došlo k vzestupu sérové koncentrace kreatininu [25]. V již dříve publikované studii [26] se však sérová koncentrace cystatinu C neprokázala jako spolehlivější v časně diagnostice AKI v porovnání se sérovou koncentrací kreatininu a pomocí koncentrace cystatinu C nebylo možné předpovědět výsledný klinický stav.

Cystatin C by tedy mohl být slibným kandidátem pro zařazení do sérového „AKI-panelu“. V první řadě se ale jedná o citlivý ukazatel poklesu glomerulární filtrace, nikoli o ukazatel vlastního poškození ledvin. Výhodou cystatinu C je komerční dostupnost standardizovaných imunonefelo-metrických metod jeho stanovení.

### Molekula poškození ledvin 1 (KIM-1)

Molekula poškození ledvin 1 (kidney injury molecule-1, KIM-1) je transmembránový protein, který není ve zdravé ledvině exprimován, nicméně v dediferencovaných buňkách proximálního tubulu po ischemickém nebo nefrotickém AKI dochází k jeho zvýšené expresi a v moči lze následně snadno detekovat jeho proteolyticky zkrácenou doménu [27]. V průřezové studii [28] bylo pomocí biopsie ledvin zjištěno, že v proximálních tubulech ledvin u pacientů s prokázaným AKI (převážně ischemické etiologie) se výrazně zvýšila tvorba KIM-1 a na základě přítomnosti KIM-1 v moči bylo možné rozlišit ischemické AKI od prerenální azotémie a chronického onemocnění ledvin.

V prospektivně sledované skupině 103 dospělých pacientů podstupujících kardiopulmonální bypass došlo k rozvoji AKI (definovaného jako vzestup koncentrace kreatininu o 0,3 mg/dl – 26,5 μmol/l) u 31% jedinců, přičemž v této skupině byl zaznamenán vzestup koncentrace KIM-1 v moči přibližně o 40% dvě hodiny po operaci a o více než 100% 24 hodin po výkonu. V malé studii typu „případ-kon-

trola“ se 40 dětmi podstupujícími kardiologický výkon [z tohoto počtu mělo 20 dětí AKI (definované jako 50% vzešup sérové koncentrace kreatininu) a 20 jich AKI nemělo] byla koncentrace KIM-1 v moči výrazně zvýšena, s hodnotou AUC = 0,83 ve 12. hodině po výkonu [29].

Nedávno provedená studie [30\*\*] zkoumala vztah mezi KIM-1 a souhrnným hodnocením parametrem (dialýza nebo úmrtí) u hospitalizovaných pacientů. Hodnota AUC pro koncentraci KIM-1 v moči jako prediktoru dosažení souhrnného hodnoceného parametru činila 0,61. Skóre „Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II“ mělo hodnotu AUC = 0,78. Tato hodnota se po přidání KIM-1 k modelu zvýšila na 0,80. Celkově tyto výsledky ukazují, že zvýšená koncentrace KIM-1 v moči je u hospitalizovaných pacientů s AKI spojena s negativním výsledným stavem.

Protein KIM-1 je tedy také slibným kandidátem pro zařazení do močového „AKI-panelu“. Výhoda KIM-1 spočívá v tom, že je zřejmě specifičtější pro ischemické poškození ledvin a není významně ovlivněna chronickým onemocněním ledvin nebo infekcí močových cest. Může být proto důležitým biomarkerem pro rozlišení mezi jednotlivými podtypy AKI.

### Naléhavá potřeba biomarkerů pro časné zjišťování chronického onemocnění ledvin

Chronické onemocnění ledvin je závažné onemocnění, jenž dosáhlo rozměru celosvětové epidemie [31,32]. Charakteristickým rysem CKD je postupný pokles funkce ledvin, spojený s významnou morbiditou a mortalitou. Zhoršení funkce ledvin lze naštěstí oddálit a včasnou diagnostikou a léčbou onemocnění ledvin lze příznivě ovlivnit výsledný klinický stav pacientů. Ke sledování aktivity CKD jsou zapotřebí biomarkery, které umožní lékařům v klinické praxi rychlé neinvazivní a specifické vyšetření korelující s patofyziologickými procesy probíhajícími v ledvinách. Biomarkery CKD a její progresi, které se v současné klinické praxi běžně používají, tedy sérová koncentrace kreatininu a bílkovina v moči, tyto požadavky dostatečně nespĺňují [32]. V současné době se ověřují nové biomarkery, které odrážejí poškození tkání, s cílem určit ty z nich, které dokáží předpovědět progresi onemocnění ještě dříve, než se rozvinou abnormální hodnoty tradičních biomarkerů.

Zlatým standardem pro monitorování funkce ledvin je měření „skutečné“ glomerulární filtrace (GF) izotopovým vyšetřením moči sbírané po dobu 24 hodin. Toto vyšetření je však pro klinickou praxi nákladné a obtížně proveditelné. Praktickým ukazatelem, který může nahradit měření GF, je sice sérová koncentrace kreatininu, její použití je však bohužel omezeno několika faktory závislými i nezávislými na pacientovi. Navíc u pokročilé CKD může sérová koncentrace kreatininu vzhledem k jeho vylučování ledvinami klesnout až na třetinu fyziologické hodnoty. Přesnost použití sérového kreatininu při určování funkce ledvin lze zvýšit

opakováním vyšetření koncentrace kreatininu, určením sklonu reciproční hodnoty sérového kreatininu ( $[Cr]^{-1}$ ) nebo opakováním vyšetření jeho 24hodinové clearance. Lineární pokles sklonu  $[Cr]^{-1}$  však nevykazuje přibližně 20% pacientů s CKD. To představuje zhruba čtyři miliony osob s CKD, u nichž není riziko progresi přesně stanoveno [33]. Kromě toho i v případě lineárního poklesu funkce ledvin je korelace mezi  $[Cr]^{-1}$  a rychlostí progresi CKD volná, jak dokazuje přímé porovnání vylučování izotopů moči. Navíc 24hodinová clearance kreatininu umožňuje pouze nepřesný odhad progresi CKD.

Spolehlivým ukazatelem postupného poklesu funkce ledvin je proteinurie, jejíž použití pro tento účel se již rozsáhle ověřovalo [34]. Mnohé studie prokázaly, že proteinurie je známkou poškození ledvin a že vyšší proteinurie vede k rychlejší progresi onemocnění ledvin. Sníženým vylučováním bílkovin do moči, kterého se dosáhne bloádou systému renin–angiotensin a úpravou krevního tlaku, lze navíc progresi CKD zpomalit [35]. Proteinurie se však může objevit až dlouho po primárním poškození ledvin a u mnoha forem tohoto poškození nemusí být přítomna vůbec (hypertenzní onemocnění ledvin a tubulointerstickální onemocnění).

### Hodnocení nových biomarkerů chronického onemocnění ledvin u lidí

Nejperspektivnější časné biomarkery CKD jsou uvedeny v tabulce 2 [36\*,37–39,40\*\*] a jsou podrobněji popsány v následujícím textu.

#### Neutrofilní lipokalin asociovaný s gelatinázou (NGAL)

Jak již bylo uvedeno výše, koncentrace NGAL je významným ukazatelem AKI. V literatuře přibývá důkazů o tom, že koncentrace NGAL je ukazatelem onemocnění ledvin a jeho závažnosti i v případě CKD. U 45 pacientů s CKD na podkladě renální dysplazie, obstrukční uropatie a glomerulárních a cystických onemocnění korelovala plazmatická koncentrace NGAL negativně s GF [36\*]. Při poklesu funkce

**Tabulka 2** Potenciální biomarkery pro časnou identifikaci a monitorování chronického onemocnění ledvin

Název biomarkeru	Zdroj vzorku	Metoda detekce	Odkaz
NGAL	plazma	ELISA (Biosite)*	Mitsnefes a spol. [36*]
NGAL	moč	ELISA (Abbott)*	Bolignano a spol. [37]
Cystatin C	plazma	Dade Behring	Zahran a spol. [38]
ADMA	plazma	ELISA	Ravani a spol. [39]
L-FABP	moč	ELISA	Kamijo a spol. [40**]

Metody ELISA se používají pro výzkumné účely, ale dokončuje se již vývoj metod stanovování koncentrace NGAL určených pro použití v klinické praxi. ADMA (asymmetric dimethylarginine) – asymetrický dimethylarginin; ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) – enzymová imunisorbentní analýza; NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) – neutrofilní lipokalin asociovaný s gelatinázou; L-FABP (liver-type fatty acid-binding protein) – jaterní typ proteinu vázajícího mastné kyseliny  
\*vývoj ještě probíhá

ledvin a hodnotě GF pod 30 ml/min se koncentrace NGAL prokázala jako přesnější biomarker selhání ledvin v porovnání s koncentrací cystatinu C. Jiná malá studie provedená u 33 pacientů s CKD a u 20 kontrolních osob [37] prokázala, že průměrná koncentrace NGAL byla vyšší u pacientů s CKD ( $378,28 \pm 111,13$  ng/ml oproti  $7,38 \pm 3,26$  ng/ml;  $p=0,01$ ). Koncentrace NGAL dále statisticky významně korelovala se sérovou koncentrací kreatininu ( $r=0,588$ ;  $p=0,02$ ), s GF ( $r=-0,528$ ;  $p=0,04$ ) a s proteinurií ( $r=0,294$ ;  $p=0,01$ ). A konečně v pilotní studii se 78 pacienty s CKD různé etiologie korelovala výchozí koncentrace NGAL v moči statisticky významně s následnými změnami sérové koncentrace kreatininu ( $r=0,77$ ;  $p=0,0002$ ) a GF ( $r=-0,40$ ;  $p=0,02$ ) (T. L. Nickolas, J. Barasch, P. Devarajan, osobní sdělení). Naopak v případě nízké výchozí koncentrace NGAL v moči zůstala sérová koncentrace kreatininu během sledování o průměrné délce 200 dní stabilní. Vymezení patofyziologické úlohy, kterou NGAL hraje v modelech CKD, a vymezení jeho souvislosti s progresí CKD si však vyžádá další studie.

### Cystatin C

Cystatin C byl důkladně hodnocen jako slibný ukazatel GF, a to jak u AKI (jak bylo popsáno výše), tak i u CKD [38]. V literárním přehledu studií porovnávajících koncentrace cystatinu C a sérové koncentrace kreatininu jako markery funkce ledvin (stanovované podle vylučování kreatininu, inzulinu, iohexolu, iothalamátu nebo techneciem značených látek v moči za 24 hodin) u pacientů s vlastními nebo transplantovanými ledvinami prokázala většina studií spolehlivější hodnocení funkce ledvin pomocí koncentrace cystatinu C než pomocí sérové koncentrace kreatininu [38]. Variabilita a zkreslení pozorované při použití koncentrace cystatinu C pro určování GF však nebyly menší než při použití rovnic a sérové koncentrace kreatininu. Zároveň je známo, že koncentrace cystatinu C je ovlivněna infekcí HIV a užíváním glukokortikoidů. Odpověď na otázku, zda je cystatin C skutečně lepším biomarkerem než sérový kreatinin a u kterých populací pacientů je nejvhodnější ho používat, musí přinést budoucí studie.

### Asymetrický dimetylgarginin (ADMA)

Asymetrický dimetylgarginin (ADMA) je endogenní inhibitor syntetázy oxidu dusnatého a je ukazatelem endotelální funkce. Je zjištěno, že jeho zvýšené hodnoty předpovídají rychlost progresse onemocnění ledvin a jsou rizikovým faktorem úmrtí pacientů s terminálním selháním ledvin [39,41]. U 131 pacientů s CKD předpověděly zvýšené hodnoty ADMA progresi do terminálního selhání ledvin a úmrtí (poměr rizik: 1,203; 95% interval spolehlivosti: 1,07–1,35 na zvýšení o každý 0,1  $\mu\text{mol/l}$ ) [39]. Mezi předpokládané mechanismy jeho účinku patří účinky závislé na krevním tlaku a působení na mikrovaskulární systém ledvin [42]. Důkazy o schopnosti ADMA diagnostikovat CKD a předpovídat

jeho progresi u pacientů s CKD různé etiologie přinesou až velké longitudinální studie.

### Jaterní typ proteinu vázajícího mastné kyseliny (L-FABP)

Jaterní typ proteinu vázajícího mastné kyseliny (liver-type fatty acid-binding protein, L-FABP) je protein exprimovaný v proximálním tubulu ledvin. Jeho exprese a vylučování do moči jsou v podmínkách CKD zvýšeny [40\*\*]. Poměrně malá klinická studie se 120 pacienty s CKD nediabetického původu hodnotila koncentraci L-FABP v moči jako klinický ukazatel CKD a jeho progresse. Koncentrace L-FABP v moči korelovala s proteinurií, s  $\alpha_1$ -mikroglobulinem a se sérovou koncentrací kreatininu. Zajímavé bylo zjištění významně vyšší koncentrace L-FABP ve skupině pacientů s mírnou CKD ( $n=35$ ), u kterých došlo k progresi ( $n=22$ ) do těžší formy onemocnění ( $p=0,05$ ). Hodnoty sérové koncentrace kreatininu ani proteinurie se u těchto skupin nelišily. K prokázání schopnosti L-FABP předpovídat CKD a jeho progresi ve skupinách jedinců s CKD různé etiologie je třeba provést další longitudinální studie.

---

### Závěr

Moderní věda nám nabídla nové biomarkery pro diagnostiku AKI a CKD. Mezi ně patří v případě AKI „plazmatický panel“ (NGAL a cystatin C) a „močový panel“ (NGAL, IL-18 a KIM-1) a v případě CKD „plazmatický panel“ (NGAL a cystatin C) a „močový panel“ (NGAL, L-FABP a ADMA). Úkolem budoucích studií bude ověřit senzitivitu a specifitu těchto panelů biomarkerů na klinických vzorcích získaných od velkých skupin pacientů a v různých klinických situacích. Provedení těchto studií bude usnadněno dostupností komerčních metod pro reprodukovatelné měření biomarkerů v různých laboratořích. V oblasti standardizovaných klinických metod stanovení koncentrace NGAL lze ve formálním procesu vývoje produktů pozorovat rychlý pokrok [43,44] a jejich ověření je netrpělivě očekáváno.

---

### Poděkování

Studie provedené autory tohoto přehledu, na něž se tento přehledový článek odvolává, byly podpořeny granty od National Institutes of Health (R01 DK069749, R01 HL08676 a R21 DK070163) a od American Heart Association Ohio Valley Affiliate (dr. Devarajan) a granty od National Institutes of Health (R01 DK55388, R01 DK58872) a od nadací March of Dimes Foundation a Emerald Foundation (dr. Barasch).

---

### Prohlášení

Společnost Biosite® Incorporated uzavřela výhradní licenční smlouvu s nemocnicí Cincinnati Children's Hospital a s Columbia University na vývoj plazmatického NGAL jako biomarkeru akutního selhání ledvin a chronického onemocnění ledvin. Společnost Abbott Diagnostics uzavřela výhradní licenční smlouvu s nemocnicí Cincinnati Children's Hospital a s Columbia University na vývoj močového NGAL jako biomarkeru akutního selhání ledvin a chronického onemocnění ledvin.

## Odkazy a doporučená literatura

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930–936.
2. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, *et al.* Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813–818.
3. Chertow GM, Soroko SH, Paganini EP, *et al.* Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int* 2006;70:1120–1126.
4. Parikh CR, McSweeney P, Schrier RW. Acute renal failure independently predicts mortality after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant. *Kidney Int* 2005;67:1999–2005.
5. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1503–1520.
- Komplexní přehled patofyziologických mechanismů, které jsou podkladem rozvoje akutního poškození ledvin, s důsledky pro vývoj biomarkerů a nových způsobů léčby.
6. Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2007;156:203–212.
- Přehled nových biomarkerů rozvoje akutního poškození ledvin.
7. Zhou H, Hewitt SM, Yuen PST, *et al.* Acute kidney injury biomarkers: needs, present status, and future promise. *NephSAP* 2006;5:63–71.
- Přehled nových biomarkerů rozvoje akutního poškození ledvin.
8. Mishra J, Ma Q, Prada A, *et al.* Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2534–2543.
9. Supavekin S, Zhang W, Kuchelapati R, *et al.* Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int* 2003;63:1714–1724.
10. Mishra J, Mori K, Ma Q, *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004;24:307–315.
11. Mori K, Lee HT, Rapoport D, *et al.* Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005;115:610–621.
12. Mishra J, Mori K, Ma Q, *et al.* Amelioration of ischemic acute renal injury by NGAL. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3073–3082.
13. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231–1238.
14. Wagener G, Jan M, Kim M, *et al.* Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006;105:485–491.
15. Mishra J, Ma Q, Kelly C, *et al.* Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol* 2006;21:856–863.
16. Parikh CR, Jani A, Mishra J, *et al.* Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:1639–1645.
- V multicentrické studii se koncentrace NGAL a IL-18 v moči prokázaly jako perspektivní biomarkery opožděného rozvoje funkce štěpu po transplantaci ledvin.
17. Trachtman H, Christen E, Cnaan A, *et al.* Urinary NGAL in D+HUS: a novel marker of renal injury. *Pediatr Nephrol* 2006;21:989–994.
18. Hirsch R, Dent C, Pfrim H, *et al.* NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:2089–2095.
19. Zappitelli M, Washburn KK, Arian AA, *et al.* Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007;11:R84.
- V této prospektivní studii se koncentrace NGAL prokázala jako slibný biomarker, který v heterogenní skupině kriticky nemocných pacientů s poškozením ledvin neznámé délky trvání předpověděl rozvoj a závažnost akutního poškození ledvin.
20. Melnikov VY, Ecker T, Fantuzzi G, *et al.* Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 2001;107:1145–1152.
21. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, *et al.* Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2004;43:405–414.
22. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3046–3052.
23. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, *et al.* Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006;70:199–203.
- Koncentrace NGAL a IL-18 byly označeny za časné následně stanovované biomarkery rozvoje akutního poškození ledvin a nepříznivého výsledného klinického stavu.
24. Herget-Rosenthal S, Poppen D, Husing J, *et al.* Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem* 2004;50:552–558.
25. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, *et al.* Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004;66:1115–1122.
26. Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, Pettila V. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2004;62:344–350.
27. Zhang Z, Humphreys BD, Bonventre JV. Shedding of the urinary biomarker kidney injury molecule-1 (KIM-1) is regulated by MAP kinases and juxta-membrane region. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2704–2714.
28. Han WK, Bailly V, Abichandani R, *et al.* Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002;62:237–244.
29. Han WK, Waikar SS, Johnson A, *et al.* Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008;73:863–869.
30. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, *et al.* Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:904–912.
- Tato studie prokázala, že u hospitalizovaných pacientů s akutním poškozením ledvin je zvýšená koncentrace KIM-1 v moči spojena s nepříznivým výsledným klinickým stavem.
31. Gilbertson DT, Liu J, Xue JL, *et al.* Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3736–3741.
32. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2007;50:169–180.
33. Coresh J, Astor BC, Greene T, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1–12.
34. Zandi-Nejad K, Eddy AA, Glasscock RJ, Brenner BM. Why is proteinuria an ominous biomarker of progressive kidney disease? *Kidney Int Suppl* 2004;92:S76–S89.
35. de Zeeuw D, Ramjit D, Zhang Z, *et al.* Renal risk and renoprotection among ethnic groups with type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of RENAAL. *Kidney Int* 2006;69:1675–1682.
36. Mitsnefes MM, Kathman TS, Mishra J, *et al.* Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007;22:101–108.
- Tato studie prokázala, že sérová koncentrace NGAL je jako biomarker chronického onemocnění ledvin spolehlivější než koncentrace cystatinu C.
37. Bolignano D, Coppolino G, Campo S, *et al.* Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with severity of renal disease in proteinuric patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:414–416.
38. Zahran A, El-Husseini A, Shoker A. Can cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtration rate? A literature review. *Am J Nephrol* 2007;27:197–205.
39. Ravani P, Tripepi G, Malberti F, *et al.* Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risks modeling approach. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2449–2455.
40. Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, *et al.* Urinary liver-type fatty acid binding protein as a useful biomarker in chronic kidney disease. *Mol Cell Biochem* 2006;284 (1–2):175–182.
- Tato studie popsala L-FABP v moči jako biomarker chronického onemocnění ledvin.
41. Fliser D, Kronenberg F, Kielstein JT, *et al.* Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2456–2461.
42. Matsuguma K, Ueda S, Yamagishi S, *et al.* Molecular mechanism for elevation of asymmetric dimethylarginine and its role for hypertension in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2176–2183.
43. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, *et al.* Plasma NGAL predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 2007;11:R127.
44. Bennett M, Dent CL, Ma Q, *et al.* Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:665–673.

# Hemodynamika ledvin u srdečního selhání – důsledky pro léčbu

Mark E. Rea a Mark E. Dunlap

Heart and Vascular Center, MetroHealth Medical Center and Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA

Adresa pro korespondenci: Mark E. Dunlap, MD, Director, HF Section H350, Heart and Vascular Center, MetroHealth Medical Center and Case Western Reserve University, 2500 MetroHealth Dr, Cleveland, OH 44109, USA  
E-mail: mdunlap@metrohealth.org

Renal hemodynamics in heart failure: implications for treatment

**Curr Opin Nephrol Hypertens** 2008;17:87–92  
© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

## Účel přehledu

Účelem tohoto přehledu je popsat hemodynamické změny v ledvinách, ke kterým dochází při srdečním selhání, a pochopit kardiovaskulární a renální mechanismy, které jsou za tyto změny zodpovědné. Pomocí patofyziologických mechanismů interakcí srdce a ledvin jsou ukázány důsledky těchto změn pro léčbu srdečního selhání.

## Nové poznatky

Nedávno provedené studie prokázaly, že pacienti se srdečním selháním vykazují abnormální kardiorenální hemodynamiku na podkladě četných patofyziologických změn zahrnujících jak kardiovaskulární, tak i renální systém. Zvýšená rigidita stěn velkých cév vede k poškození mikrovaskulárního systému s poruchou autoregulace ledvin. Dochází k difuzní neurohumorální aktivaci řady systémů, především systému renin–angiotensin–aldosteron, sympatického nervového systému, systému arginin–vazopresin, endotelinového systému a systému natriuretického peptidu, což vede k povšechné vazokonstrikci podporující zadržování sodíku a vody a k dalšímu zhoršení srdeční funkce. Ke zmírnění symptomů srdečního selhání i ke zlepšení výsledného klinického stavu výrazně přispívá farmakologická léčba zaměřená na specifické biochemické cíle v těchto neurohumorálních kaskádách.

## Souhrn

Srdeční selhání je charakterizováno abnormální kardiovaskulární hemodynamikou, zadržováním tekutin a sodíku a difuzní neurohumorální aktivací, což vše společně ovlivňuje výsledný hemodynamický stav ledvin. Pro optimální léčbu pacientů se srdečním selháním a možnost obnovy kardiorenální homeostázy je nezbytné porozumět patofyziologickým mechanismům.

## Klíčová slova

kardiorenální syndrom, srdeční selhání, sympatický nervový systém, systém renin–angiotensin

## Úvod

Chronické srdeční selhání je syndrom, který postihuje jako následek poruchy srdeční funkce z různých příčin přibližně 5 milionů Američanů. Změny systolické nebo diastolické funkce (nebo obou) srdce mohou vést k rozvoji klinických známek srdečního selhání, které je charakterizováno abnormální oběhovou hemodynamikou, aktivací řady neurohumorálních systémů, zadržováním sodíku a vody vedoucím ke stavu objemového přetížení a následnými příznaky, jakými jsou dyspnoe, únava, zhoršená kvalita života a vysoká míra morbidit a mortality. Protože ledviny jsou úzce spojeny s udržením homeostázy vody a elektrolytů, představují pro tělo nesmírně významný kompenzační mechanismus odpovědný za patofyziologické změny v organismu při srdečním selhání. U pokročilého srdečního selhání však ledviny nemusí být schopny účinného vyrovnávání stavu a ve skutečnosti několik aktivních kompenzačních mechanismů může působit dokonce kontraproduktivně. Nakonec tak

zhoršují jak srdeční selhání, tak dysfunkci ledvin, což vede ke vzniku kardiorenálního syndromu, který je přítomen u 20–30% pacientů přijatých k hospitalizaci pro akutní dekompenzaci srdečního selhání [1•]. K selektivnímu ovlivnění několika těchto mechanismů a k účinné léčbě srdečního selhání lze využít cílenou farmakoterapii.

## Fyziologické interakce srdce a ledvin a homeostáza

Za normálních okolností fungují kardiovaskulární a renální systém synchronně, přičemž cílem je udržet homeostázu tekutin a elektrolytů. Přibližně 20% srdečního výdeje je směřováno do ledvin. Rychlost glomerulární filtrace (GF) je za normálních podmínek závislá na několika faktorech, například na gradientech hydrostatického tlaku, na gradientech onkotického tlaku a na prostupnosti glomerulární bazální membrány. Gradient hydrostatického tlaku závisí jak na celkovém srdečním výdeji, tak na relativním rozdílu vazoaktiv-

ního stavu aferentních a eferentních arteriol. Rozhodující onkotický gradient je závislý na koncentraci roztoků v krvi a intersticiálním prostoru ve vztahu k filtrované plazmě; v různých částech nefronu je různý, což platí i pro relativní propustnost tubulu.

Ke kardioreální homeostáze významnou měrou přispívá i několik neurohumorálních mechanismů, například autonomní nervový systém, systém renin–angiotensin–aldosteron (renin–angiotensin–aldosterone system, RAAS), systém arginin–vazopresin (AVP), endotelinový systém a systém natriuretického peptidu, včetně atriálního a natriuretického peptidu typu B (B-type natriuretic peptide, BNP). Funkce všech těchto systémů jsou za normálních okolností synchronizovány, aby mohly reagovat na hemodynamické změny na různých místech organismu ve snaze obnovit a udržet homeostázu, a zachovat tak hemodynamiku ledvin a GF.

I přes neustálé změny hemodynamiky, onkotických tlaků a neurohumorálních vlivů udržují ledviny za normálních podmínek relativní vnitřní kontrolu GF prostřednictvím autoregulačních mechanismů. Tyto mechanismy jsou závislé především na tubuloglomerulární zpětnovazebné smyčce uvnitř juxtaglomerulárního aparátu, složeného z oblasti macula densa v distálním tubulu a z přilehlých juxtaglomerulárních buněk aferentních a eferentních arteriol. Koncentrace sodíku v distálním tubulu je nepřetržitě sledována a jakékoli odchylky vyvolávají přiměřenou vazokonstrikci nebo vazodilataci aferentní arterioly a následně normalizaci GF a koncentrace sodíku v tubulech.

## Interakce srdce a ledvin u srdečního selhání

Pacienti se srdečním selháním často vykazují značné změny ve vzájemném působení srdce a ledvin, které jsou charakterizovány tuhnutím stěn cév, intenzivní neurohumorální aktivací, městnáním žil, sníženým krevním průtokem a selháním vnitřních mechanismů autoregulace funkce ledvin. Srdeční selhání se častěji vyskytuje ve vyšším věku a při současném onemocnění hypertenzí. S přibývajícím věkem dochází ke zvyšování rigidity velkých elastických tepen, především v souvislosti s hypertenzí. Tato zvýšená rigidita vede ke ztrátě elasticity tepen a nakonec k přenosu vysokého pulsačního proudění v tepnách dále do periferie až do mikrocirkulace kapilárního řečiště v ledvinách [2\*] místo hladkého laminárního toku, který je přítomen v případě zachované elasticity cév. Pulsační proudění v mikrocirkulaci způsobuje poškození jak endotelu cév, tak i médií a následně vede k rozvoji trombózy a zánětu a ke vzniku krvácení a otoků [2\*,3]. Jakmile jednou dojde k poškození, reaguje již renální mikrocirkulace pouze velmi omezeně jak na neurohumorální modulatory, tak i na vnitřní autoregulaci.

Tyto změny hemodynamiky ledvin komplikuje difúzní aktivace četných neurohumorálních modulatorů srdečního selhání, které podporují vazokonstrikci a zadržování sodíku a vody. Aferentní a eferentní arterioly jsou hustě protkány

vlákny sympatického nervového systému. Aktivace sympatického nervového systému spouští stahování těchto cév, které vede ke snížení průtoku krve ledvinami i GF. Snížená tvorba endogenního oxidu dusnatého, podobně jako je tomu u aterosklerózy cév, vede k další celkové vazokonstrikci.

Renin uvolňovaný ledvinami v odpověď na nízkou perfuzi (podobně jako je tomu u srdečního selhání) přeměňuje angiotensinogen na angiotensin I, který je v plicích dále přeměňován angiotensin-konvertujícím enzymem (angiotensin-converting enzyme, ACE) na angiotensin II. Angiotensin II způsobuje preferenčně vazokonstrikci eferentních arteriol, a zvyšuje tak glomerulární hydrostatický tlak. Při nízkých koncentracích angiotensinu II a zmenšeném objemu krve v eferentních arteriolách se tak zachovává GF a zvětšuje se filtrační frakce. Při vyšších koncentracích angiotensinu II však dochází k větší vazokonstrikci eferentních arteriol a následně ke skokovému poklesu průtoku krve ledvinami a snížení GF. Angiotensin II rovněž stimuluje uvolňování aldosteronu, který významnou měrou podporuje zadržování sodíku a vody. Ačkoli tyto mechanismy pomáhají krátkodobě zachovat GF, jejich chronická a trvalá aktivace přispívá ke zhoršování funkce srdce i ledvin.

Uvolňování argininu-vazopresinu je u srdečního selhání (často nevhodně) zvýšené, což vede k dalšímu zadržování tekutin a sodíku ve stavu již přítomného objemového přetížení [4]. U srdečního selhání produkují buňky endotelu cév endotelin 1, který je dalším mohutným vazokonstriktorem, což vyvolává další systémovou vazokonstrikci. Přídavné účinky všech těchto neurohumorálních systémů na vazokonstrikci a zadržování tekutin u srdečního selhání napomáhá další vazokonstrikci a zhoršuje perfuzi ledvin; výsledkem je pak další neurohumorální aktivace, která v podstatě vytváří pozitivní (i škodlivou) zpětnovazebnou smyčku.

Na rozdíl od většiny případů škodlivé neurohumorální aktivace u srdečního selhání dochází i k aktivaci systému natriuretického peptidu, která podporuje vazodilataci, vylučování sodíku a vody a potlačuje účinky aldosteronu. Zvýšené srdeční plnicí tlaky u srdečního selhání navozují uvolnění atriálního natriuretického peptidu (ANP) a BNP z kardiomyocytů. ANP i BNP se váží na natriuretický peptidový receptor A na povrchu kardiomyocytů a aktivují guanylátcyklázu pro tvorbu cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP), který zprostředkovává natriurézu, systémovou vazodilataci a inhibici reninu a aldosteronu a má lusitropní účinky [5\*\*]. Zvýšenou vazodilatací a vylučováním sodíku a vody ledvinami pomáhá natriuretický peptidový systém v časném stadiu srdečního selhání udržet homeostázu tekutin [6]. U pokročilejšího srdečního selhání je však tento příznivý účinek potlačován stálou aktivací RAAS a sympatického nervového systému, což má za následek další objemové přetížení, zadržování sodíku a vody a vazokonstrikci.

Ztráta homeostatické rovnováhy u srdečního selhání nakonec vede k rozvoji kardioreálního syndromu, tedy ke stavu, kdy srdce a ledviny již nejsou schopny nahradit dys-

funkci druhého orgánu. Předzvěstí rozvoje tohoto syndromu je většinou postupná dysfunkce ledvin u pacientů se srdečním selháním, doprovázená rezistencí vůči diuretikům, kdy zvyšování dávek diuretik nevede k dosažení dostatečné diurézy a má naopak za následek zhoršování funkce ledvin [1\*\*]. U hospitalizovaných pacientů lze rozvoj kardiorenálního syndromu předpovídat na základě anamnézy srdečního selhání, diabetes mellitus, hodnoty sérového kreatininu 133  $\mu\text{mol/l}$  (1,5 mg/dl) a vyšší a systolického krevního tlaku nad 160 mm Hg [7,8]. Význam kardiorenálního syndromu nebo jakékoli jiné dysfunkce ledvin u srdečního selhání spočívá v tom, že se jedná o nezávislý faktor špatné prognózy [9]. Z toho vyplývá, že léčba srdečního selhání ve snaze zachovat funkci ledvin je nesmírně důležitá.

### Důsledky pro léčbu v klinické praxi

Vzhledem k velkému počtu mechanismů působících při srdečním selhání a ovlivňujících hemodynamiku ledvin se nabízí řada potenciálních cílů pro farmakologický postup (tab. 1). Základem léčby srdečního selhání u pacientů s objemovým přetížením zůstávají diuretika, především kličková diuretika. Bez ohledu na to, zda se tyto léky podávají perorálně nebo parenterálně, je třeba zajistit jejich aktivní sekreci do ledvinných tubulů, kde se plně uplatní jejich požadovaný účinek, tedy inhibice reabsorpce sodíku ve vstoupné části Henleovy kličky [10]. Protože se jedná o sekreci, nikoli o pasivní filtraci, je nutné k dosažení stejné míry diurézy podávat pacientům se selháním ledvin vyšší dávky. Krátký účinek diuretik a jejich tendence dále zvyšovat aktivitu systému renin–angiotensin může často vést k postdiuretickému zadržování sodíku, které snižuje jejich účinnost. Při akutní dekompenzaci srdečního selhání lze toto omezení překonat častějším podáváním nebo kontinuální intravenózní infuzí. Je třeba mít na paměti, že snížení reabsorpce sodíku v Henleově kličce vede ke zvýšenému přívodu sodíku do distálního tubulu s následnou hypertrofií distálního

tubulu a se zvýšenou reabsorpcí sodíku tamtéž. Tento děj se podílí na rezistenci vůči diuretikům.

Zatímco u akutní dekompenzace srdečního selhání kličková diuretika symptomy zmírňují, existuje pouze málo důkazů hovořících ve prospěch jejich dlouhodobějšího podávání ve snaze snížit morbiditu a mortalitu. Retrospektivní studie u jejich dlouhodobého podávání naopak prokázaly spíše tendenci k horšímu výslednému stavu [11], zvláště při použití vyšších dávek. To pravděpodobně souvisí se známým účinkem diuretik na podporu aktivace neurohumorálních systémů (zvláště RAAS), která spouští zadržování sodíku a vody i vazokonstrikci, a tak vlastně působí proti požadovanému diuretickému účinku.

Thiazidová diuretika působí v distálním tubulu, kde blokují reabsorpci sodíku. Protože i tyto léky potřebují k dosažení požadovaného účinku aktivní sekreci do ledvinného tubulu, je jejich použití v monoterapii u dysfunkce ledvin při hodnotě GF pod 30 ml/min výrazně omezené. Thiazidová diuretika však mohou hrát jistou úlohu ve snižování rezistence vůči kličkovým diuretikům zajištěním sekvenční blokády reabsorpce sodíku a udržením jeho účinné diurézy.

Přímý dopad na výsledný účinek diuretik při udržování homeostázy sodíku a tekutin má mechanismus tubuloglomerulární zpětné vazby juxtaglomerulárního aparátu, což je děj citlivý na adenosin [12]. Diuretika spuštěný nárůst tubulární koncentrace sodíku vyvolává tubuloglomerulární zpětnou vazbu s cílem snížit GF, což výsledný účinek diuretik omezuje. Bylo prokázáno, že inhibice tubuloglomerulární zpětné vazby pomocí antagonistů receptoru pro adenosin  $A_1$  uvedený účinek vyvolaný diuretiky snižuje, a zvyšuje tak GF, výdej moči a vylučování sodíku ledvinami u srdečního selhání [13,14]. Další dlouhodobá studie hodnotící tento mechanismus a jeho vliv na výsledný klinický stav u srdečního selhání právě probíhá.

Vzhledem k řadě problémů při používání diuretik v léčbě srdečního selhání se ověřovaly nové postupy pro léčbu objemového přetížení, včetně použití mechanických prostředků. Největší pokrok v tomto smyslu představuje metoda venovenózní ultrafiltrace. Oproti diuretikům, při jejichž podávání dochází k produkci hypotonické moči a ke zmenšování intravaskulárního objemu, což vede k dalšímu zadržování vody a sodíku, se při ultrafiltraci izotonická tekutina odstraňuje bez neurohumorální aktivace nebo změn koncentrací elektrolytů v séru [15,16]. Ve studii UNLOAD (Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure) bylo při ultrafiltraci dosaženo většího úbytku tekutin a tělesné hmotnosti, což mělo za následek snížení nákladů v průběhu prvních 90 dnů léčby srdečního selhání oproti standardní léčbě intravenózními diuretiky [17\*]. Vliv použití ultrafiltrace na mortalitu je však nutno teprve vyhodnotit.

Další problém u pacientů s objemovým přetížením při srdečním selhání spočívá v tom, že ústup intersticiálního otoku probíhá pozvolna. Pausální a přehnané používání diuretik nebo ultrafiltrace tak může vést ke zmenšení intravas-

**Tabulka 1** Změny renální hemodynamiky u srdečního selhání

Mechanismy ovlivňující renální hemodynamiku	Změny u srdečního selhání
Gradients hydrostatického tlaku	
srdeční výdej	snížení
renální vazokonstrikce	zvýšení
Gradients onkotického tlaku	
koncentrace roztoků	zvýšení
relativní propustnost tubulů	beze změny
Propustnost glomerulární bazální membrány	beze změny
Neurohumorální mechanismy	
autonomní nervový systém	zvýšení
RAAS	zvýšení
systém arginin–vazopresin	zvýšení
endotelin	zvýšení
natriuretické peptidy	zvýšení

RAAS (renin–angiotensin–aldosterone system) – systém renin–angiotensin–aldosteron

kulárního objemu, ke snížení GF a k další aktivaci RAAS, což je právě onen mechanismus, který může přispívat ke zvýšení mortality pozorované při podávání vysokých dávek diuretik.

Vzhledem k rozsáhlým a četným škodlivým účinkům chronické aktivace RAAS se inhibice tohoto systému stala základem léčby pacientů se srdečním selháním. Je prokázáno, že z klinického hlediska inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI) nejen zmírňují symptomy srdečního selhání, ale také snižují morbiditu a mortalitu [11,18]. ACEI blokují přeměnu angiotensinu I na angiotensin II v plicích a v ostatních kapilárních řečištích, a snižují tak množství cirkulujícího angiotensinu II a tlumí jeho vazokonstrikční účinky na eferentní arterioly ledvin. Vazodilatace má za následek snížení glomerulárního hydrostatického tlaku a je doprovázena mírným snížením GF, které se často projevuje jako vzestup hodnot sérového kreatininu o 10–20%. Ukázalo se, že inhibice ACE – i přes mírný pokles GF – účinně dlouhodobě zachovává funkci ledvin [19] a je tedy nutno ji u srdečního selhání důsledně provádět. Inhibicí tvorby angiotensinu II snižují navíc ACEI i produkci aldosteronu, v důsledku čehož dochází k nižší reabsorpci sodíku a vody. Protože ACEI působí i proti účinkům kininázy II, zvyšují se systémové i lokální koncentrace bradykininu, což vede k uvolňování oxidu dusnatého a k vazodilataci a má pravděpodobně příznivý vliv jak na ledviny, tak na celý krevní oběh.

Alternativním mechanismem inhibice účinku angiotensinu II je použití blokátorů receptoru pro angiotensin (angiotensin receptor blocker, ARB) buď místo ACEI, nebo v kombinaci s nimi, přičemž v obou případech byl u pacientů se srdečním selháním prokázán příznivý účinek [20]. Protože ARB blokují angiotensin II na úrovni receptoru 1. typu pro angiotensin II ( $AT_1$ ), výsledkem jsou podobné celkové účinky v podobě relativní vazodilatace eferentních arteriál a snížení tvorby aldosteronu s menším zadržováním sodíku a vody.

Ačkoli jak ACEI, tak ARB snižují produkci aldosteronu, další inhibice aldosteronu lze dosáhnout podáním jeho specifických antagonistů. Bylo prokázáno, že kromě inhibice reabsorpce sodíku a vody v ledvinných tubulech snižují antagonisté aldosteronu rozvoj fibrózy v srdci i v ledvinách, a pomáhají tak zachovat funkci ledvin [21]. U pacientů s pokročilým srdečním selháním bylo použití antagonistů aldosteronu spojeno se statisticky významným snížením mortality [22]. Vzhledem k jejich prokázanému hyperkalemickému účinku je však u pacientů s významnou dysfunkcí ledvin nutno antagonisty aldosteronu používat s rozvahou.

Zatímco ACEI, ARB a antagonisté aldosteronu působí směrem do periferie krevního oběhu, kde inhibují již aktivovaný systém RAAS, přímí antagonisté reninu mají schopnost blokády RAAS v proximálních částech kaskády RAAS. Pro léčbu hypertenze byl již schválen perorální selektivní inhibitor reninu aliskiren, u něhož bylo prokázáno, že snižuje koncentrace BNP v plazmě a koncentrace aldosteronu

v moči pacientů se srdečním selháním, kteří již užívají ACEI nebo ARB. Jedná se o předběžné výsledky studie ALOFT (Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment) [23]. Tato studie však neměla dostatečnou statistickou sílu k průkazu klinického přínosu.

Podobně jako aktivace RAAS u srdečního selhání představuje i aktivace systému arginin–vazopresin u srdečního selhání jedinečnou možnost farmakologické léčby srdečního selhání. Selektivní blokáda receptoru  $V_2$  pro vazopresin v distálním tubulu nefronu při použití perorálního non-peptidu tolvaptanu vede k úbytku volné vody při minimálním úbytku elektrolytů (akvaréza) [4]. Ve studii ACTIV in CHF (Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure) bylo u pacientů s akutní dekompenzací srdečního selhání, kteří užívali tolvaptan, dosaženo většího snížení tělesné hmotnosti než při podávání placebo [24]. Ve studii EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan) bylo při podávání tolvaptanu krátkodobé zmírnění symptomů výraznější než při užívání placebo [25\*]. Nebylo však prokázáno dlouhodobé snížení mortality ani morbidity spojené se srdečním selháním [26\*].

Oproti RAAS a systému arginin–vazopresin, jejichž inhibice je u srdečního selhání žádoucí, lze farmakologickým posílením již aktivovaného systému natriuretického peptidu dosáhnout zlepšení vazodilatace, vylučování sodíku a vody a inhibice aldosteronu. Při podávání rekombinantního BNP nesiritidu bylo prokázáno snížení srdečního předtížení i snížení plicní a systémové cévní rezistence díky jeho natriuretickým a vazodilatačním vlastnostem i inhibicí sympatického nervového systému [27]. Ve studii VMAC (Vasodilation in the Management of Acute CHF) vedla intravenózní aplikace nesiritidu ke snížení plicního kapilárního tlaku v zaklínění a k výraznějšímu krátkodobému zmírnění příznaků než při intravenózním podání nitroglycerinu [28]. V současné době již probíhá další studie sledující dlouhodobé účinky nesiritidu u pacientů s akutní dekompenzací srdečního selhání (ASCEND-HF).

Urodilantin má podobnou strukturu jako ANP, váže se na natriuretický peptidový A-receptor a bylo prokázáno, že u dekompenzovaného srdečního selhání zprostředkovává statisticky významný vzestup cGMP a snižuje plicní kapilární tlak v zaklínění [29]. I když v současnosti zatím není k dispozici pro použití v klinické praxi, hodnocení použitelnosti této látky u srdečního selhání již probíhá.

Alternativním mechanismem zvýšení cirkulujících natriuretických peptidů je zablokování jejich štěpení neutrální endopeptidázou (NEP). I když se jedná o nový přístup, neprokázala studie OVERTURE (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events) přínos použití inhibitoru NEP omapatrilátu oproti enalaprilu u pacientů se srdečním selháním ve smyslu úmrtí nebo hospitalizací pro srdeční selhání [30]. I když nejsou přesné důvody absence přínosu této strategie známy, mohou souviset se skutečností, že NEP štěpí kromě natriuretických pep-

tidů i jiné hormony, například endotelin 1, který je účinným vazokonstriktorem. I když může inhibice NEP přispět k zachování vyšší koncentrace natriuretických peptidů, může být tento účinek zastíněn větší celkovou vazokonstrikcí v důsledku vyšší koncentrace endotelinu 1. Ačkoli přímá blokáda endotelinu 1 je jistě lákavou představou, klinické studie zatím účinnost tohoto přístupu neprokázaly [31,32].

## Závěr

Homeostáza vody a elektrolytů je udržována vzájemným synchronním působením kardiiovaskulárního, neuroendokrinního a renálního systému. U srdečního selhání vedou hemodynamické změny s difúzní neurohumorální aktivací k zadržování sodíku a tekutin s následnými příznaky objemového přetížení. Proti těmto změnám působí kompenzační mechanismy ledvin ve snaze zachovat homeostázu. U pokročilého srdečního selhání je ale jejich účinek nedostatečný a výsledkem je postupný rozvoj dysfunkce ledvin i srdce a nakonec rozvoj kardiorenálního syndromu, který je předzvěstí špatné prognózy. Řada těchto mechanismů představuje cíl farmakologické léčby, jejímž úkolem je obnovit kardiorenální homeostázu a zlepšit výsledný klinický stav u srdečního selhání.

## Odkazy a doporučená literatura

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Wencker D. Acute cardio-renal syndrome: progression from congestive heart failure to congestive kidney failure. *Curr Heart Fail Rep* 2007;4:134–138.
- Výborný přehled patofyziologie kardiorenálního syndromu a popis progresse od městnavého srdečního selhání k městnavému selhání ledvin.
2. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1–13.
  - Tento článek popisuje mechanické změny spojené se stárnutím tepen a hemodynamický účinek těchto změn na mikrocirkulaci.
3. Greenberg SM. Small vessels, big problems. *N Engl J Med* 2006;354:1451–1453.
4. Goldsmith SR, Gheorghide M. Vasopressin antagonism in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1785–1791.
5. Lee CYW, Burnett JC. Natriuretic peptides and therapeutic applications. *Heart Fail Rev* 2007;12:131–142.
- Vynikající vyčerpávající přehled o natriuretických peptidech, včetně jejich farmakologických vlastností a klinického použití v léčbě srdečního selhání.
6. Stevens TL, Burnett JC, Kinoshita M, *et al.* A functional role for endogenous atrial natriuretic peptide in a canine model of early left ventricular dysfunction. *J Clin Invest* 1995;95:1101–1108
7. Boerrigter G, Burnett JC. Pathophysiology of the cardiorenal syndrome in acute heart failure. In: O'Connor CM, Stough WG, Gheorghide M, Adams KF, editors. *Managing acute decompensated heart failure*. London: Taylor and Francis;2005. pp. 113–123.
8. 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.
9. Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, *et al.* Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005;293:572–580.
10. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998;339:387–395.

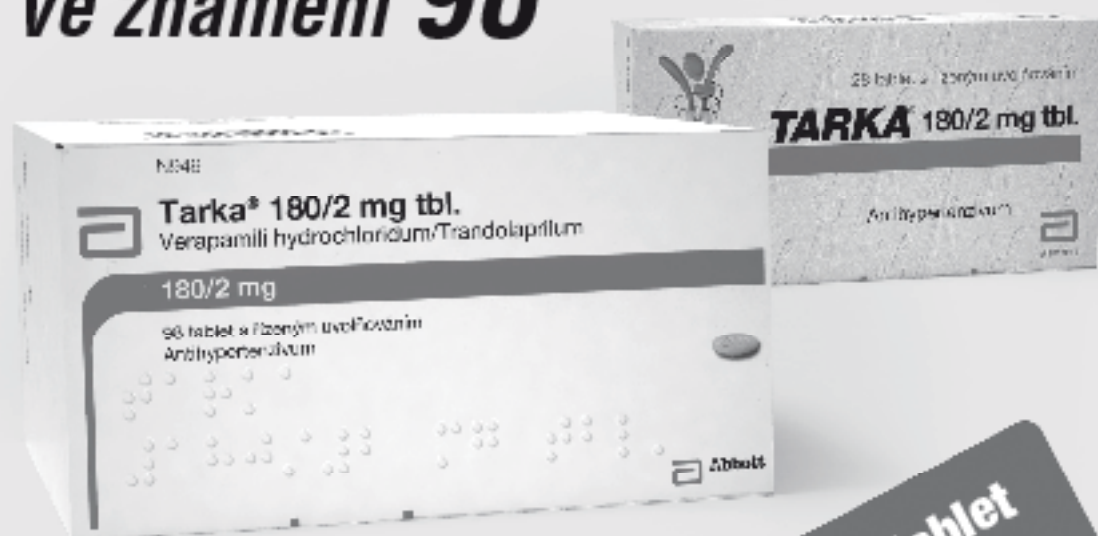
11. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
12. Thomson S, Bao D, Deng A, Vallon V. Adenosine formed by 50-nucleotide mediates tubuloglomerular feedback. *J Clin Invest* 2000;106:289–298.
13. Lucas DG, Hendrick JW, Sample JA, *et al.* Cardiorenal effects of adenosine subtype 1 (A1) receptor inhibition in an experimental model of heart failure. *J Am Coll Surg* 2002;194:603–609.
14. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, *et al.* BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation* 2002;105:1348–1353.
15. Agostoni PG, Marenzi GC, Lauri G, *et al.* Sustained improvement in functional capacity after removal of body fluid with isolated ultrafiltration in chronic cardiac insufficiency: failure of furosemide to provide the same result. *Am J Med* 1994;96:191–199.
16. Guazzi MD, Agostoni P, Perego B, *et al.* Apparent paradox of neurohormonal axis inhibition after body fluid volume depletion in patients with chronic congestive heart failure and water retention. *Br Heart J* 1994;72:534–539.
17. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, *et al.* Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675–683.
  - Tento článek popisuje výsledky studie UNLOAD, v jejímž rámci ultrafiltrace vyvolala větší úbytek tělesné hmotnosti a tekutin než léčba srdečního selhání pomocí intravenózních diuretik.
18. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE inhibitor trials. *JAMA* 1995;273:1450–1456.
19. Bakris G, Weir M. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2003;160:685–693.
20. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, *et al.* Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759–766.
21. Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenetic and clinical implications. *Am J Kidney Dis* 2001;37:677–688.
22. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
23. Cleland AG, Abdellah AT, Khaleva O, *et al.* Clinical trials update from the European Society of Cardiology Congress 2007: 3CPO, ALOFT, PROSPECT and status for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1070–1073.
24. Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM, *et al.* Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure (ACTIV in CHF) Investigators. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial (ACTIV). *JAMA* 2004;291:1963–1971.
25. Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC, *et al.* Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST clinical status trials. *JAMA* 2007;297:1332–1343.
  - Z této zprávy ze studie EVEREST vyplývá, že léčba tolvaptanem v porovnání s placebem krátkodobě zmírňuje symptomy srdečního selhání.
26. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC, *et al.* Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial. *JAMA* 2007;297:1319–1331.
  - Z této zprávy ze studie EVEREST vyplývá, že podávání tolvaptanu v porovnání s placebem nepřináší dlouhodobě lepší výsledky týkající se mortality nebo morbidity u srdečního selhání.
27. Colluci WS, Elkayam U, Horton DP, *et al.* Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:246–253.
28. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531–1540.
29. Mitrovic V, Luss H, Nitsche K, *et al.* Effects of the renal natriuretic peptide urodilantin (ularitide) in patients with decompensated chronic heart failure: A double-blind placebo-controlled, ascending-dose trial. *Am Heart J* 2005;150:1239e1–1239e8.
30. Packer M, Califf RM, Konstam MA, *et al.* Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;106:920–926.
31. Boerrigter G, Burnett JC. Endothelin in neurohormonal activation in heart failure. *Coron Artery Dis* 2003;14:495–500.
32. Torre-Amione G, Young JB, Colucci WS, *et al.* Hemodynamic and clinical effects of tezosentan, an intravenous dual endothelin receptor antagonist, in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:140–147.



# TARKA®

Trandolapril + Verapamil 180/2 mg, 240/4 mg

## Rok 2008 ve znamení 98



**Novinka – 98 tablet  
zvýhodněný doplatek**

Tarka® 180/2 mg tbl., Tarka® 240/4 mg tbl.  
Verapamil hydrochlorid, trandolapril

### Zkrácená informace o přípravku

**Složení:** verapamil hydrochloridum 180 mg, event. 240 mg a trandolaprilum 2 mg, event. 4 mg v jedné tabletě s řízeným uvolňováním.

**Indikace:** léčba esenciální hypertenze u pacientů, u kterých je vhodná kombinovaná terapie. **Dávkování:** jedna tableta přípravku Tarka® 180/2 mg nebo 240/4 mg jednou denně. **Kontraindikace:** přecitlivělost na trandolapril, jiný ACE inhibitor či verapamil, výskyt angioneurotického edému, kardiogenní šok, čerstvý IM s komplikacemi, AV blok II a III stupně bez pacemakeru, SA blok, sick sinus syndrom, městnavé srdeční selhání, fibrilace/flyuter síní s akcesomími drahami, clearance kreatininu < 10 ml/min, dialýza, jaterní cirhóza s ascitem, aortální nebo mitrální stenóza, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie, primární aldosteronismus, gravidita, laktace, dětský věk. **Zvláštní upozornění:** Opatrnosti je třeba u pacientů s poruchou funkce ledvin. U pacientů se stimulovaným systémem renin-angiotensin-aldosteron je zvýšené riziko vzniku symptomatické hypotenze. U sekundární hypertenze z renálních příčin se podání přípravku nedoporučuje, stejně jako u pacientů s těžkou poruchou jater. **Interakce:** Přípravek Tarka® vykazuje řadu lékových interakcí, např. zvyšuje účinek jiných antihipertenziv, zvláště při podání diuretik. Kombinace s kalium šelficími diuretiky se nedoporučuje. Tarka® může zvyšovat účinek anestetik a myorelaxancií, atd. **Nežádoucí účinky:** jsou totožné s těmi, které se vyskytují při samostatném užívání jednotlivých složek léku. Nejčastěji se vyskytují kašel, bolesti hlavy, zácpa, závrať a návaly. **Uchování:** při 15–25 °C. **Balení:** 28x 180/2 nebo 240/4 mg. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden, SRN. **Registrační čísla:** Tarka® 180/2 mg tbl.: 58/160/06-C, Tarka® 240/4 mg tbl.: 58/161/06-C. **Poslední revize textu:** 26. 4. 2006. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění a je vázán na lékařský předpis. Dříve, než přípravek předepíšete, seznáňte se, prosím, s úplnou informací o přípravku.

Abbott Laboratories, s.r.o.  
Havlovka Office Park, Evropská 2590/33d, Praha 6  
tel.: +420 267 292 111, fax: +420 267 292 100

www.abbot.cz

**Abbott**  
A Promise for Life



# Gopten<sup>®</sup>

Trandolapril

**Předurčený chránit**

98 tablet  
stále bez  
doplátku



- **účinná 24 hodinová kontrola TK<sup>1</sup>**
- **potvrzená organoprotektivita<sup>2</sup>**
- **prokazatelně prodlužuje život Vašich pacientů<sup>3</sup>**

#### Gopten<sup>®</sup> (Trandolaprilum)

Zkrácená informace o přípravku: Složení: 1 tableta přípravku Gopten<sup>®</sup> obsahuje 0,5 mg, resp. 2 mg, nebo 4 mg trandolaprilu. Indikace: esenciální hypertenze, dysfunkce levé komory po IM, symptomatická léčba měštnavého srdečního selhávání. Kontraindikace: přecitlivělost na trandolapril a jiné ACE inhibitory, výskyt angioneurotického edému, gravidita, laktace. Nežádoucí účinky: Nejčastěji kašel, bolesti hlavy, celková slabost a závratě. Předávkování: mezi příznaky patří těžká hypotenze, bradykardie, elektrolytové změny, renální selhání, šok. Zvláštní upozornění: Pro nedostatek zkušeností by neměl být Gopten<sup>®</sup> podáván dětem a pacientům do 18 let věku.\* Při těžkých poruchách funkce jater či ledvin, u pacientů s předchozí diuretickou léčbou je vhodné zahájit terapii úvodní dávkou 0,5 mg trandolaprilu denně. Přípravek není vhodný pro osoby s intolerancí laktózy.\* Interakce: Byly popsány interakce při současném podání antihypertenziv, zvláště diuretik (zesílení účinku), kalia a kalium šetřících diuretik (zestup kaliv séru), lithia (snížená exkrece lithia), hypnotik a anestetik (potencovaná hypotenze), antidiabetik (zesílení hypoglykemizujícího účinku) apod. Těhotenství a kojení: Užití Goptenu je kontraindikováno. Dávkování: Je individuální. Hypertenze: úvodní denní dávka je 1 x 1 tableta Gopten 2 mg, tuto lze po 2-4 týdnech zvýšit na max. 4 mg 1 x denně. Dysfunkce levé komory po IM: zahájíme dávkou 0,5 mg trandolaprilu, dávka se postupně zvyšuje na max. 4 mg denně. Srdeční selhávání: zahájení 0,5 mg, postupně možno zvýšit na 1-2 mg, max. na 4 mg denně. Podmínky uchování: do 25 °C. Balení: Gopten 0,5 mg, 28 tabletek, Gopten 2 mg, 28 nebo 98 tabletek, Gopten 4 mg, 28 tabletek. Držitel rozhodnutí o registraci: Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Německo. Registrační číslo: Gopten 0,5 a 2 mg: 58/067/95-C, Gopten 4 mg: 58/001/05-C. Datum poslední revize textu: 17. 10. 2007. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění a jeho výdej je vázán na lékařský předpis. *Dříve, než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku.*

\* Věmňte si prosím změn v informacích o výrobku.

Ukázka: 1. Rigauo M, Rodriguez JAS et al. Duration of Trandolapril Antihypertensive effect after 24 and 48 Hours from Last Dose THOR Study. Clin Drug Invest 1999; Jan; 17 (1): 43-58.  
2. Rober L et al. Effect of the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Trandolapril on Mortality and Morbidity in Diabetic Patients With Left Ventricular Dysfunction After Acute Myocardial Infarction. JACC Vol. 34, No. 1, 1999: 83-88. 3. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. For Trandolapril Cardio Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med 1995, 333:1670-8.

Abbott Laboratories, s.r.o.  
Hadovka Office Park, Břovská 2590/33d, Praha 6  
tel.: +420 267 292 111, fax: +420 267 292 100

www.abbott.cz

**Abbott**  
A Promise for Life