

Díky zmapování lidského genomu v roce 2001 byl zjištěn počet genů, jejich vzájemné umístění na chromosomech a také přehled o sekvencích nukleotidů v lidském organismu (Lander, 2001). Navzdory tomuto nepopíratelnému epochálnímu úspěchu na poli genetiky, nebylo dosud možno v širším měřítku využít získané poznatky pro dosažení kvalitativního zlomu v léčbě. Pokud bychom se omezili pouze na dvě možné aplikace – specifickou (kauzální) léčbu hereditárních onemocnění či léčbu upravenou po stránce genetické na míru konkrétního pacienta – jsou dosavadní pokroky v této oblasti skrovné.

U chorob, které jsou kódovány jedním genem, se podařilo dosáhnout zřetelnějších úspěchů než ve skupině chorob s komplexním genomovým pozadím. Bohužel vývoj chronického onemocnění ledvin a jeho progresu do stadia nezvratného selhání ledvin mají rysy multifaktoriálního postižení, při němž se uplatňují vlivy různých genů a vlivy zevního prostředí ve vzájemné interakci. Brenchley a spol. (Brenchley, 2006) ve svém komentáři cíleném na problematiku přenosu poznatků získaných při objevu lidského genomu do klinické (nefrologické) praxe navrhuje tři klíčové oblasti, na které je třeba se zaměřit:

- Další rozvoj poznatků v deskripci lidského genotypu, další rozvinutí mapy haplotypů, zahrnující popis několika milionů SNP. Vývoj celogenomových SNP chipů a dalších nových technologií se zdá být zárukou úspěchu v tomto úsilí.
- Rozvoj nových metod spolupráce ve výzkumu. Skutečnost, že zásadním nedostatkem gen-vazebných studií bývá nedostatečná velikost souboru, vedla k iniciaci nových mezinárodních forem spolupráce. V roce 2003 byla vytvořena platforma Evropské renální genomové spolupráce (European Renal Genome Network – ReGeNet), kladoucí si za cíl usnadnit spolupráci na epidemiologických genetických projektech zabývajících se výzkumem chronických onemocnění ledvin, dialýzy či transplantace.
- Stanovení specifických renálních výzkumných programů. Již v současné době ReGeNet finančně podporuje program na výzkum genomového podkladu kardiovaskulárních komorbidit v úřemii a společně s Mezinárodní společností pro peritoneální dialýzu (ISBP) výzkum genetického podkladu sklerozující peritonitidy.

Pokud bychom chtěli vyvodit závěry z komentovaného článku i z komentáře Brenchleye a spol. uveřejněného ve stejném čísle NDT, je nepochybné, že při výzkumu genetického podkladu renálních chorob stojíme na určitém rozcestí. Období gen-vazebných studií, snažících se nalézt spojitost mezi nejrůznějšími renálními onemocněními a konkrétními geny nebylo korunováno žádnými jednoznačnými výsledky a skončilo určitou frustrací. Na podkladě poznatků získaných z průběhu těchto výzkumných projektů vyplývá, že v další fázi výzkumu bude třeba respektovat a podřídit se požadavkům na obecně vyšší kvalitu studií. V této kategorii jsou zahrnuty nejen požadavky na to, aby případná zjištěná vazba onemocnění na konkrétní gen (resp. genový polymorfismus) byla konfrontována s nálezy vztahujícími se k funkci daného genu či genového polymorfismu (tj. funkcí genového produktu či exprese genu), ale samozřejmě také požadavky na přiměřenou velikost souboru. Je nepochybné, že uspět lze za této situace především navázáním užší spolupráce s dalšími výzkumnými týmy, tak jak je to např. navrženo v rámci programu ReGeNet.

Literatura

- Brenchley PE, Lindholm B, Dekker FW, Navis G. Translating knowledge of the human genome into clinical practice in nephrology dialysis and transplantation: the renal genome network (ReGeNet). *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2681–2683.
- Budd JM, Sievert M, Schultz TR, Scoville C. Effects of article retraction on citation and practice in medicine. *Bull Med Libr Assoc* 1999;87:437–443.
- Freely associating. *Nat Genet* 1999;22:1–2.
- Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860–921.
- Mondry A. Studies on genes and hypertension. *J Hypertens* 2005;23:2109–2110.

Přežívání kriticky nemocných s akutním renálním poškozením s ohledem na volbu dialyzační metody

Cho KC, Himmelfarb J, Paganini E, Ikizler TA, Soroko SH, Mehta RL, Chertow GM. Survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3132–3138.

Akutní poškození ledvin představuje běžnou komplikaci kriticky závažných stavů a je provázeno značnou mortalitou a morbiditou. Pokud je poškození ledvin natolik závažné, že vyžaduje dialyzační léčbu, mortalita podle řady prací přesahuje 50 %. Významné místo v léčbě poškození ledvin si nedávno vydobily kontinuální metody náhrady funkce ledvin (CRRT – continuous renal replacement therapy), zahrnující kontinuální venovenózní hemodialýzu, kontinuální venovenózní hemofiltraci a kontinuální venovenózní hemodiafiltraci. Několik klinických studií prokázalo příznivější účinek CRRT proti intermitentní hemodialýze (IHD) na hemodynamickou stabilitu, clearance solutů a schopnost ultrafiltrace. Přímé porovnání obou metod je problematické, neboť u hemodynamicky nestabilních pacientů je větší pravděpodobnost zahájení léčby metodou CRRT. S tímto metodickým problémem se poměrně obtížně vyrovnávaly i některé recentní metaanalýzy, docházející nezdědká k závěru, že neexistuje dostatečný počet přesvědčivých argumentů svědčících ve prospěch jedné či druhé metody.

V této studii byla provedena analýza podsouboru (n = 398) pacientů z programu PICARD (Program to Improve Care in Acute Kidney Disease), kteří vyžadovali dialyzační léčbu, a byly vyhodnoceny klinické charakteristiky a další průběh onemocnění ve vazbě na zvolenou iniciační dialyzační léčbu (CRRT vs. IHD).

Pracovní hypotéza: Neupravené (neadjustované) výsledky přežívání nemocných vyzní ve prospěch metody IHD, zatímco v případě úpravy a korekce faktorů, které mohou mít povahu zkreslujícího či selektivního účinku, nebude prokázán významný rozdíl mezi oběma metodami.

Materiál a metody: Do studie byli vybráni pacienti z pěti středisek USA kooperujících na programu PICARD, kteří byli léčeni v letech 1999 až 2000 na jednotkách intenzivní péče (JIP) pro akutní poškození ledvin definované jako vzestup sérové koncentrace kreatininu (S_{Kr}) $\geq 0,5$ mg/dl (tj. 42 μ mol/l) při bazální hodnotě $S_{Kr} < 1,5$ mg/dl, či vzestup $S_{Kr} \geq 1,0$ mg/dl při bazální hodnotě $S_{Kr} \geq 1,5$ mg/dl a < 5 mg/dl. Pacienti s bazální hodnotou $S_{Kr} \geq 5,0$ mg/dl nebyli do studie zařazeni. Bazální chronické onemocnění ledvin bylo definováno jako onemocnění s glomerulární filtrací < 30 ml/min na 1,73 m² (tzv. CKD stadium IV dle K/DOQI).

Statistická analýza: Kromě běžných statistických metod bylo do statistické analýzy zavedeno tzv. skóre náchylnosti (v angl. propensity score), při použití přidělené metody coby závislé proměnné (Rosenbaum PR, 1984). V observačních studiích, ve kterých nelze ovlivnit přiřazení pacienta k určitému konkrétnímu druhu léčby, představuje propensity score podmíněnou pravděpodobnost, že pacient je léčen určitým druhem léčby v závislosti na daných spoluproměnných. Pomocí propensity score lze do určité míry snížit předpojatost (tzv. bias) vůči jedné či druhé léčebné metodě a přiblížit se situaci, která by vznikla randomizací. Dostatečná diskriminační schopnost modelu byla testována plochou pod příjemcovou křivkou (vysoké hodnoty svědčí pro značnou diskriminační schopnost) a Hosmerův-Lemeshowův test posloužil ke kontrole správné funkce této statistické metody (nevýznamná hodnota χ^2 představuje absenci předpojatosti – tedy tzv. „bias“).

Výsledky: Z celkového počtu nemocných se závažným akutním poškozením ledvin vyžadujícím dialyzační léčbu, byla u 206 zahájena léčba CRRT a u 192 léčba IHD. Volba poskytnuté léčby

(CRRT/IHD) se významně lišila mezi jednotlivými středisky (CRRT zahájena ve 27 % na Vanderbilt University a v 61 % na University of California). Obecně vzato, měli nemocní léčení CRRT větší počet orgánového selhání a výraznější patofyziologické poruchy včetně hypotenze a tachykardie. U méně než 50 % nemocných byl v době zahájení dialyzační léčby přítomen katétr v plicnici (PA), přičemž větší výskyt byl u nemocných, u nichž byla zahájena CRRT. *Nezávislé faktory predikce přiřazení dialyzační metody* – Snížená pravděpodobnost přiřazení CRRT jako iniciální léčby byla zjištěna u starších osob a ne-bělochů, dále u osob s vyššími sérovými koncentracemi urey, kreatininu, vyšší hodnotou systolického krevního tlaku a při nepřítomnosti katétru v plicnici. Naopak pozitivní predikci přiřazení CRRT bylo možno pozorovat u osob s mnohočetným orgánovým selháním a pozitivní bilancí tekutin. Diskriminační schopnost a kalibrace modelu tzv. skóre náchylnosti byly uspokojivé (plocha pod křivkou = 0,87, resp. $\chi^2 = 0,64$). *Iniciální dialyzační metoda a mortalita* – Syrové mortalitní údaje svědčily v neprospěch nemocných léčených CRRT proti IHD (přežívání po 30 dnech 45 % vs. 58 %, $p = 0,006$). Po korekci na věk, jaterní selhání, sepsi apod. dosahovalo RR při léčbě CRRT 1,82 (95% IS 1,26–2,62). Při další úpravě pomocí propensity score se tento poměr prakticky nezměnil (RR 1,92; 95% IS 1,28–2,89).

Diskuse: Výsledky některých menších studií sice v minulosti naznačovaly možnost dosažení některých příznivějších parametrů při použití CRRT, avšak závěry některých dalších studií vyzněly nezdělavá neurčitě či v některých případech i v neprospěch CRRT. V jedné z největších randomizovaných studií byla na souboru 166 nemocných pozorována vyšší úmrtnost u pacientů léčených CRRT proti IHD (60 % vs. 40 %, $p = 0,02$); tento trend se nezměnil ani po korekci na klinicky závažnější vstupní komorbidity ve skupině CRRT (Mehta RL, 2001). Metaanalýzy neprokázaly jednoznačnou výhodnost žádné z obou metod. Výsledky této studie, a to i po korekci pomocí „propensity score“ svědčily v neprospěch CRRT v porovnání s IHD. Ačkoliv je třeba vzít v úvahu některé možné metodické problémy, které by mohly tyto výsledky ovlivnit, je otázkou, zda není třeba přehodnotit náš přístup k CRRT a její přínos pro kriticky nemocné s akutním poškozením ledvin.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.,
prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Tento článek přináší rozkol do dosud často proklamovaného tvrzení, že CRRT u nemocných na JIP s akutním poškozením ledvin je superiorní metodou, která může zlepšit jejich přežívání. Závěr této studie potvrzují některé další práce, např. Swartz et al. (Schwarz et al., 1999). V této studii bylo 349 nemocných s akutním poškozením ledvin léčeno buď IHD, či CRRT. Pokud se provedla jednorozměrová analýza, ukázalo se, že mortalita nemocných podstupujících CRRT byla až dvakrát vyšší než ve skupině léčené IHD (riziko úmrtí 2,03; $p < 0,01$). Pokud se ale ze skupiny nemocných léčených CRRT vyřadili ti, kteří měli extrémně vysoké riziko úmrtí a neměli být zařazeni (systolický TK < 90 mm Hg, vysoký bilirubin či setrvání na CRRT < 48 h), pak bylo riziko úmrtí ve skupině CRRT i IHD stejné. Jako rizikové faktory úmrtí či trvalého renálního postižení byly identifikovány: vysoký věk, preexistující infekce či trauma, jaterní onemocnění jako primární diagnóza či elevace sérového bilirubinu. V závěru studie autor poukazuje na to, že horší přežívání nemocných na CRRT je dáno nikoli volbou této metody, ale větší komorbiditou a tíží stavu nemocných, kteří jsou k CRRT zařazováni (na rozdíl od IHD).

K opačnému závěru dospěla metaanalýza, která vyhodnocovala závěry 13 studií porovnávajících přežívání nemocných s akutním poškozením ledvin (Kellum et al., 2001). Pouze tři z nich byly randomizované a jen u šesti byl dodržen předpoklad zařazení dostatečného

RIFLE klasifikace (zjednodušené schéma)

Definice	
Risk	Zvýšení sérového kreatininu s korespondujícím poklesem GF ≥ 50 % oproti bazálním hodnotám nebo snížení GF ≥ 25 % a současně snížení diurézy < 0,5 ml/kg/h po dobu delší než 6 hodin nebo absolutní vzestup kreatininu > 0,3 mg/dl (26,5 μ mol/l)
Injury	Dvojnásobné zvýšení sérového kreatininu nebo snížení diurézy < 0,5 ml/kg/h po dobu minimálně 12 hodin
Failure	Trojnásobné zvýšení sérového kreatininu nebo snížení GF > 75 % oproti bazálním hodnotám nebo snížení diurézy < 0,3 ml/kg/h po dobu > 24 hodin nebo anurie > 12 hodin nebo sérový kreatinin > 4 mg/dl (353,6 μ mol/l) s nárůstem o 0,5 mg/dl (42,2 μ mol/l) denně
Loss	RRT > 4 týdny s následným zlepšením renální funkce
End-stage kidney disease	Neobnovení renální funkce ani po čtyřech týdnech RRT

a srovnatelného počtu nemocných. Přes tyto nedostatky vycházel výsledek metaanalýzy z hlediska celkového přežívání nemocných lépe pro nemocné léčené CRRT (RR 0,48; IS 0,34–0,69). Nicméně autoři článku jsou velmi opatrní z hlediska jasných doporučení a navrhuji provádění větších a randomizovaných studií.

Ve článku je původně používané označení ARF (acute renal failure) nahrazeno nově akceptovaným označením AKI (acute kidney injury). Incidence AKI se odhaduje na 1–31 % u hospitalizovaných nemocných a mortalita na AKI je velmi variabilní, pohybuje se v rozmezí 19–83 %. V nedávné době byla publikována klasifikace AKI, nazvaná RIFLE (Van Biesen et al, 2006) (viz tab.). Označení RIFLE je akronym pro definici tři stupňů závažnosti akutního selhání ledvin (R – risk, riziko, I – injury, poškození a F – failure, selhání) a dvou stupňů výsledného renálního postižení (L – loss, ztráta, E – end-stage kidney disease, konečné stadium ledvinového onemocnění).

Klasifikace RIFLE tak definuje závažnost renální dysfunkce na základě změn sérového kreatininu, změn GF a výdeje moči se současným zohledněním délky trvání a tíže poklesu renální funkce. Tato klasifikace také zohledňuje, zda nemocný s AKI byl pacient ambulantní, hospitalizovaný či léčený na JIP (významně vyšší incidence AKI u nemocných na JIP).

Literatura

- Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: A meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002;8:29–72.
- Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al., Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001;60:1154–1163.
- Rosenbaum PR, Rubin DB. Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. *J Am Stat Assoc* 1984;79:516–524.
- Swartz RD, Messana JM, Orzol S, Port FK. Comparing continuous hemofiltration with hemodialysis in patients with severe acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999;34:424–432.
- Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1314–1319.

Kardiorenální efekt celecoxibu v porovnání s jinými nesteroidními antiflogistiky

Whelton A, Lefkowitz JL, West CR, Verburg KM. Cardioresenal effects of celecoxib as compared with the nonsteroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen. *Kidney Int* 2006;70:1495–1502.

Neselektivní nesteroidní antiflogistika (NSA) jsou všeobecně dlouho používanou terapií pro léčbu bolesti a zánětlivá postižení kloubů. Blokáda obou izoenzymů cyklooxygenázy (COX-1 a COX-2) bohužel vede k vývoji řady nežádoucích účinků