

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

DIZERTAČNÍ PRÁCE

2006

Martin Balík

# Biochemický monitoring a diagnostika poruch renálních funkcí u kriticky nemocných pacientů

Dizertační práce

MUDr. Martin Balík

Praha 2006

## Obsah

Seznam zkratk

Seznam příloh – vybraných publikací autora

Abstrakt

Summary

Úvod

Metody a výsledky

1. Renální funkční testy
  - 1.1 Glomerulární filtrace
  - 1.2 Funkční renální selhání a jeho diagnostický význam
  - 1.3 Tubulární funkce a efekty diuretik
  - 1.4 Typ diurézy
  - 1.5 Koncentrační schopnost
  - 1.6 Vyšetření acidifikace moči
  - 1.7 Renální insuficience a progrese do renálního selhání, indikace ke kontinuální eliminační metodě
2. Přínos vyšetření nízkomolekulárních proteinů a středních molekul pro diagnostiku renálních funkcí
3. Vliv adekvátní antikoagulace na efektivní a bezpečné provádění kontinuálních eliminačních metod u kriticky nemocných.
4. Vliv změn vodního hospodářství a poruch renální funkcí na distribuční objem nefrotoxických léčiv.

Diskuze

Závěr

Literatura

Seznam zkratek biochemických parametrů uváděných v textu:

S<sub>Na</sub><sup>+</sup> (sérové natrium), S<sub>K</sub><sup>+</sup> (sérové kalium), S<sub>Osm</sub> (sérová osmolalita), U<sub>Na</sub><sup>+</sup> (močové natrium), U<sub>K</sub><sup>+</sup> (močové kalium), dU-<sub>Na</sub><sup>+</sup> (odpady natria v moči za 24h), dU-<sub>K</sub><sup>+</sup> (odpady kalia v moči za 24h), UU (konc. urey v moči), dU-U (odpady urey v moči za 24h), U<sub>Osm</sub> (močová osmolalita), U<sub>Kr</sub> (konc. kreatininu v moči), C<sub>Kr</sub> (clearance endogenního kreatininu), FE-<sub>H<sub>2</sub>O</sub> (exkreční frakce volné vody), FE-<sub>Na</sub><sup>+</sup> (exkreční frakce natria), FE-<sub>K</sub><sup>+</sup> (exkreční frakce kalia), UU/SU (koncentrační index urey), C-<sub>Osm</sub> (clearance osmolálních látek), C-<sub>H<sub>2</sub>O</sub> (clearance bezsolutové vody), C-<sub>El</sub> (elektrolytová clearance), EWC (clearance bezelektrolytové vody), FE-<sub>Osm</sub> (exkreční frakce osmolálních látek), V<sub>u</sub> (objem moči), SAG (sérová aniontová mezera), UAG (močová aniontová mezera), UOG (močová osmolální mezera), CRRT (kontinuální eliminační metoda), ECW (extracelulární tekutina), TBW (celková tělní voda)

## Seznam příloh – vybraných publikací autora

- 1.) Balík M: Akutní renální selhání v roce 2003 (editorial), *Anesteziologie a Intenzivní Medicína*, 2004; 15: 5-6
- 2.) Balík M: Biochemické monitorování renálních funkcí u kriticky nemocných pacientů, in Zima T, ed.: *Laboratorní diagnostika*, Galen, Praha, 2002, 1. ed., pp. 468-479
- 3.) Balík M, Kazda A, Dohnal L: Homeostatické indikace k podávání diuretik. *Anesteziologie a neodkladná péče* 1999,10: 151-156
- 4.) Balík M , Kazda A : Poruchy regulace efektivní osmolality u postižení centrálního nervového systému a možnosti jejich monitorování. *Cas lek ces* 1998, 16: 488-492
- 5.) Balík M: Poruchy vnitřního prostředí. In: Cetkovský P, ed.: *Intenzivní péče v hematologii*, Grada, Praha, 1vyd., 2004, p. 147-158”
- 6.) Balík M, Kazda A: Renal Function Tests as an Indication for Early Continuous Renal Replacement Therapy. In List WF, Muller MM , St. John A, eds: *Advances in Critical Care Testing*, Schaffhausen, 1999, p. 170-172  
  
Publikace byla hodnocena jako „National Winner of the 1999 IFCC-AVL Award for Significant Advances in Critical Care Testing“.
- 7.) Balík M, Jabor A, Waldauf P, Kolář M, Pavlisová M, Břešťan D, Hendl J, Rychlík I: Cystatin C as a marker of residual renal function during continuous hemodiafiltration. *Kidney Blood Press Research* 2005; 28:14-19
- 8.) Balík M, Jabor A, Kolar M, Pavlisova M, Brestan D, Hendl J, Rychlík I, Pachel J: Relationship between natriuretic peptides and residual diuresis during continuous hemodiafiltration, *Blood Purif* 2003; 21: 401-408  
  
Společná pilotní studie k publikacím č.7 a č.8 byla hodnocena jako „National Winner of the 2002 IFCC-Roche Award for Significant Advances in Critical Care Testing“
- 9.) Balík M, Waldauf P, Plasil P, Pachel J: Prostacyclin versus Citrate in Continuous Haemodiafiltration: An Observational Study in Patients with High Risk of Bleeding. *Blood Purif* 2005; 23: 325-329
- 10.) Balík M, Sedivy J, Waldauf P, Kolar M, Smejkalova V, Pachel J: Can Bioimpedance Determine the Volume of Distribution of Antibiotics in Sepsis? *Anaesth Intensive Care* 2005; 33: 345-350

## Abstrakt

**Úvod:** Systematický přístup k monitoringu renálních funkcí s využitím funkčních renálních testů vypočítávaných ze sérových a močových parametrů nebyl dosud plně zpracován. Analýza natriuretických peptidů či nízkomolekulárních proteinů v diagnóze pokročilého renálního selhání vyžadujícího náhradu funkce ledvin nebyla u kriticky nemocných využita. Provádění kontinuálních eliminačních metod zahrnuje i adekvátní antikoagulaci extrakorporálního okruhu. Prostacyklinová antikoagulace jako jedna z novějších postupů nebyla porovnána s citrátem, který je standartní metodikou na mnoha jednotkách intenzivní péče. Změny distribučního objemu antibiotik jsou předmětem diskuze ve smyslu alterace dávkování ale nebyly dosud klinicky stanovovány u lůžka pacienta jinak než s pomocí farmakokinetického modelu.

**Metody:** Zavedení počítačového programu vypočítávajícího spektrum funkčních renálních parametrů umožnilo monitorovat efekty diuretik, posuny v osmolalitě, poruchy acidifikace moči a progresi renální insuficience směrem k renálnímu selhání. Sestavení funkčního modelu akutního renálního selhání slouží jako nástroj pro další studie pacientů vyžadujících náhradu funkce ledvin. Vztah mezi reziduální diurézou a hladinami natriuretických peptidů a cystatinem C byl studován před a během prvních 48 h kontinuální venovenózní hemodiafiltrace. Prostacyklinová antikoagulace společně s nízkou dávkou nefrakcionovaného heparinu byla porovnána s regionální citrátovou dekalciфикаcí extrakorporálního okruhu. Distribuční objem glykopeptidových a aminoglykosidových antibiotik odhadovaný z farmakokinetického modelu byl korelován s volumem extracelulární tekutiny měřeným s pomocí bioimpedance u septických pacientů.

**Výsledky:** Studie navrhla možné postupy v monitoringu homeostatických efektů diuretik, renální funkční testy byly potvrzeny jako vhodný monitorovací nástroj pro poruchy tonicity u postižení centrálního nervového systému. Prevalence poruch acidikace moči není u kriticky nemocných zanedbatelná a funkční renální testy umožňují její rychlou diferenciací diagnostiku. Aplikace funkčních testů v diagnostice akutního renálního selhání u kriticky nemocných může eliminovat vliv ostatních nonrenálních faktorů na používané parametry. Nebyla potvrzena hypotéza, že natriuretické peptidy mohou stimulovat reziduální diurézu u akutního renálního selhání. Jejich význam spočívá v diagnostice renálního selhání per se a diferenciaci oligurické a neoligurické formy se zachovanou reziduální diurézou. Cystatin C má schopnost také diferencovat pacienty ve smyslu zachované reziduální diurézy a prognózy na kontinuální eliminační metodě. Prostacyklin nenabízí srovnatelné přežití filtru ve srovnání s citrátem a může u části pacientů interferovat s funkcí destiček i když jeho aplikace s nízkou dávkou heparinu je bezpečná. Zvýšený distribuční objem aminoglykosidových a glykopeptidových antibiotik v sepsi nesouvisí s požadavkem na navýšení dávky.

**Závěr:** Studie jsou výsledkem klinického výzkumu prováděného na kriticky nemocných pacientech. Pokoušejí se přispět k medicínsky a finančně efektivní diagnostice na odděleních, která tvoří pouze okolo 10% kapacity nemocnic ale současně odsávají neproporčně více medicínských zdrojů. Interpretace homeostázy a prevence renálního selhání ve formě renoprotektivního režimu zahrnujícího monitoring nefrotoxických antibiotik společně se správně indikovanou a ukončovanou náhradou funkce ledvin jde ruku v ruce s efektivitou léčby pacienta.

## Summary

**Aims:** A systematic approach to renal function monitoring using information taken by means of renal function tests calculated from serum and urine specimen has not been comprehensively explored. The application of analysis of natriuretic peptides and low molecular weight proteins in diagnosis of advanced renal failure has not been tested in critical ill patients. The performance of continuous renal replacement therapy depends on adequate anticoagulation of the extracorporeal circuit. Prostacyclin as one of the newer agents has not been compared to citrate which may be considered a standard agent in many intensive care units. Changes of distribution volume of antibiotics have been a matter of debate in terms of dosage alteration but have not been assessed clinically at the bedside using other tools than a pharmacokinetic model.

**Methods:** Establishing computer programme calculating various renal function tests allowed us to monitor the effects of diuretics, osmolality shifts, disorders of urine acidification and progression of renal insufficiency towards acute renal failure. Creating a functional model of acute renal failure serves as a tool for further studies on renal replacement therapy. A relationship between residual diuresis and levels of natriuretic peptides and cystatin C were studied before and during first 48 hours of continuous venovenous haemodiafiltration. Prostacycline circuit anticoagulation together with low dose unfractionated heparin was compared to regional citrate decalcification of the circuit. A distribution volume of the glycopeptide or aminoglycoside antibiotic estimated by the pharmacokinetic model was correlated with the volume of extracellular fluid taken by bioimpedance in septic patients.

**Results:** The study found possible ways of monitoring of the diuretic administration which seems to be rather invasive in terms of the impact on homeostasis. Renal function tests appeared as an available monitoring tool for a diagnosis of tonicity disorders in cerebral disease. Prevalence of urine acidification disorders is not negligible in intensive care patients and renal function monitoring allows quick differential diagnosis. Application of renal function tests for the diagnosis of acute renal failure in critically ill may clarify renal failure from other confounding effects of non renal factors. A hypothesis that natriuretic peptides may stimulate residual diuresis in acute renal failure was not confirmed. Their importance lays in the diagnosis of acute renal failure per se and differentiation of oliguric and non oliguric form with preserved residual diuresis. Cystatin C may also differentiate patients on renal replacement therapy in terms of preserved residual diuresis and prognosis. Prostacycline does not offer comparable filter survival to citrate and may interfere with platelet function in certain patients however, its application with low dose heparin is a safe option of circuit anticoagulation. An increased distribution volume of aminoglycoside and glycopeptide antibiotics in sepsis is not associated with requirement for dosage escalation.

**Conclusion:** This study is the result of clinical research performed on critically ill patients. It attempts to contribute medically and financially effective diagnostics at the departments which create only about 10% of hospital capacity but at the same time require inproportionally more medical resources. Homeostasis interpretation and prevention of renal failure in the form of renoprotective regimen including monitoring of nephrotoxic antibiotics together with correctly indicated and terminated renal replacement therapy goes hand in hand with effectivity of patients' treatment.

## Úvod

Prognóza pacientů vyžadujících umělou plicní ventilaci je ovlivňována do značné míry stavem renálních funkcí a vnitřního prostředí. Akutní renální selhání postihuje cca 3-25% pacientů na jednotkách intenzivní péče (ICU) v závislosti na typu oddělení a charakteru poskytované terapie a také v závislosti na zvolených diagnostických kriteriích. Svoji závažností posunuje morbiditu a mortalitu výrazně vzhůru, ať už se jedná o mortalitu na ICU, nebo dlouhodobou mortalitu po propuštění z intenzivní péče (1,2,3).

Málokterá diagnostická entita má v současnosti tolik propracovanou a praktikovanou terapii jako je náhrada funkce ledvin a současně postrádá jasnou definici selhání orgánu, který je touto technikou nahrazován. Trend posledních let ve výzkumu eliminačních metod je sledování efektů na homeostázu, aktivitu zánětu, stabilizaci hemodynamiky a zlepšení ventilace pacienta. Neexistuje konsenzus v definici renální indikace a non-renální indikace k eliminační metodě (4,5). Není dosud známo, jak různé režimy eliminačních technik ovlivňují reziduální renální funkce s možným dalším dopadem na morbiditu pacientů. Problém jednotné definice renálního selhání je demonstrován na review 28 studií na pooperační selhání ledvin (6), kde jsou v každé jednotlivé studii použity jiná diagnostická kritéria.

Pokud budeme chtít definovat precizně stav, kdy můžeme hovořit o renálním selhání s potřebou RRT z renální indikace, budeme muset k definici navrhované pouze na podkladě hladin katabolitů a diurézy (5,6,7) přiřadit ještě širší spektrum funkčních renálních vyšetření. Bez tohoto přístupu zřejmě půjde obtížně sestavit homogenní kohorty pacientů s různým stupněm a typem renální dysfunkce tak, aby studie měly příslušnou výpovědní hodnotu (8). Podrobná analýza širšího spektra funkčních renálních parametrů nám umožňuje nejen diagnostikovat poruchy renálních funkcí, ale i poruchy iontového a vodního hospodářství (9). Jde o kvantitativní sběr moči spolu s měřením močových elektrolytů, kreatininu, urey a osmolality. K plnému využití biochemických vyšetření významně přispívá i hlubší analýza homeostázy s pomocí vypočítávaných funkčních parametrů.

Z novějších parametrů sledovaných ve vztahu k ledvinám je aktuální sledování nízkomolekulárních proteinů u renálně selhávajících pacientů. Cystatin C má nepochybně význam jako marker glomerulární filtrace, otázka je jeho ovlivnění systémovým zánětem a jeho výpovědní hodnota u pacientů na kontinuální eliminační metodě (10,11,12,13). Hladiny natriuretických peptidů jsou významně ovlivněny nejen plicními tlaky myokardu a objemy síní, ale i úrovní renálních funkcí. Vliv renálního selhání a stupně jeho závažnosti na hladiny endogenních natriuretických peptidů nebyl doposud zkoumán (14,15,16,17). Zavádění eliminačních metod u pacientů a jejich klinický benefit závisí i na kvalitě antikoagulace extrakorporálního okruhu, která by měla zajistit funkční filtr bez rizika krvácení pro pacienta. Jednou z možností je regionální dekalciifikace okruhu s použitím 2,2% citrátového roztoku určeného k výrobě transfuzních konzerv nebo použití prostacyklinu (18,19,20). Srovnání těchto dvou antikoagulačních postupů je srovnáním dvou dostupných technik, které jsou pro riziko krvácení indikovány až u 85% kriticky nemocných vyžadujících eliminační metodu. Ruku v ruce s poruchami ledvin jdou i poruchy vodního a iontového metabolismu. Systémový zánět a porucha integrity kapilár potencuje u kriticky nemocných kumulaci extracelulární tekutiny (ECT), s tím se zvětšuje i distribuční objem léčiv (21,22,23). Odhad nárůstu objemu ECT



bioimpedancí u pacientů s různě zachovanou funkcí ledvin by mohl mít význam pro dávkování léčiv exkluzivně distribuovaných v ECT, zvláště antibiotik.

## **Metody a výsledky**

### **1. Renální funkční testy**

V první části jsou nastíněny možnosti aplikace funkčních renálních parametrů na diagnostiku poruch ledvin a vnitřního prostředí u kriticky nemocných pacientů. Práci nám v mnohém usnadňuje originální počítačový program „Ledvina“ programovaný v jazyce Visual Basic. Schema programu se vstupy a výstupy je na Obr. 24.7 v Příloze č. 2.

#### **1.1. Glomerulární filtrace**

Deteriorace renálních funkcí a současně normální hodnoty sérového kreatininu (SKr) a urey (SU) potvrzují známý fakt, že se při hodnocení funkce ledvin nelze spoléhat na hodnoty SU a SKr. GF je nejsnadněji dostupná v podobě clearance endogenního kreatininu (Ckr), která je při sběru moči za 24 hodin považována za relativně validní vyšetření. Při její interpretaci je třeba uvažovat faktory ovlivňující zadávané proměnné. Zvýšený podíl tubulární sekrece kreatininu na jeho močové koncentraci a snížení sérové koncentrace vlivem většího distribučního objemu při vzestupu ECT a vlivem úbytku svalové hmoty mohou vést k přecenění skutečné úrovně glomerulární filtrace u kriticky nemocných. Tyto efekty snižující SKr se obvykle s průběhem syndromu prohlubují, paralelně často dochází ke zhoršování funkce ledvin. Z toho vyplývá, že přecenění GF při stanovení Ckr je tím větší, čím je horší funkce ledvin a u uremických pacientů může dosáhnout až dvojnásobku skutečné hodnoty (24). Problematická interpretace clearance endogenního kreatininu vede intenzivisty k hledání přesnějších a méně variabilních ukazatelů glomerulární filtrace. Jako perspektivní se jeví stanovování endogenního cystatinu C (viz níže).

#### **1.2. Obraz funkční insuficience a jeho význam**

Monitorujeme přítomnost, či nepřítomnost prerenálního syndromu jakožto známky renální hypoperfúze u jednotlivých pacientů. Clearance bezelektrolytové vody (EWC) ve vztahu k prerenálnímu syndromu používáme spíše jako doplňkového parametru (25), u kterého nás zajímá korelát s  $\text{CH}_2\text{O}$  ve smyslu positivity, či negativity a faktory s tím související (viz níže). Prerenální syndrom mělo více než 80% pacientů při příjmu na oddělení. Je to dáno především oběhovou nestabilitou. Jako u každého klinicko-biochemického vyšetření je nutná interpretace současně se znalostí klinického stavu pacienta. Korekci volemie a optimalizace hemodynamiky podáním příslušných vazoaktivně působících látek lze indikovat i na podkladě funkčního vyšetření ledvin. Zpětně funkční stav ledvin nelze hodnotit bez znalosti klinického stavu pacienta a vyšetření hemodynamiky.

### 1.3. Tubulární funkce a efekty diuretik

Diuretika patří mezi jedny z nejčastěji používaných medikací v intenzivní péči. Jejich podávání významně ovlivňuje renální funkce, které jsou dostupným způsobem sledovatelné pomocí funkčního vyšetření ledvin (26). Z pohledu monitorování vnitřního prostředí jehož základem je širší spektrum funkčních renálních parametrů je podávání diuretik značně invazivní a zpětně ovlivňuje diagnostiku homeostázy pomocí funkčního vyšetření ledvin (Příloha č.3).

### 1.4. Typ diurézy

Typ diurézy určujeme s pomocí  $FE_{H_2O}$ ,  $C_{H_2O}$ , EWC,  $FE_{Osm}$  a indexu  $UOsm/SOsm$ . Parametr EWC jsme přiřadili ke klasickým kritériím typů diuresy. Tubulární osmotická diuréza je typická pro progredující renální insuficienci jako kompenzatorní, dále pro terapii kličkovými diuretiky, thiazidy, acetazolamidem. Též ji nacházíme jako tzv. overflow osmotickou diurézu při glykosurii, hyperkatabolismu s vysokými odpady urey, terapii manitolem či po podání kontrastu, nebo při úniku bikarbonátu do moči. Smíšená vodní a osmotická diuréza je obrazem sekundární destrukce koncentrační schopnosti. Je typická pro progredující renální selhání, těžkou tubulointersticiální nefritidu, nebo sekundární nefrogenní diabetes v širším slova smyslu. Vodní diuréza je obrazem centrálního nebo juvenilního nefrogenního diabetu insipidu. Mohla by být fyziologická při vylučování velké nálože volné vody (27,28).

### 1.5. Koncentrační schopnost

Koncentrační schopnost ledvin hodnotíme porovnáváním vztahu  $SOsm$  jak k  $C_{H_2O}$ , tak i k EWC, což má význam především pro pochopení posunů v efektivní osmolalitě. Faktory narušující schopnost vytvářet adekvátně koncentrovanou moč rozdělujeme do dvou skupin. Jednak se jedná o shodu v určení koncentrační schopnosti pomocí  $C_{H_2O}$  a pomocí EWC, kdy se obě pohybují směrem do kladných nebo záporných hodnot. Pak se může jednat o dysregulaci na efektorové úrovni, kam patří poruchy hypotalamohypofysárního systému (centrální diabetes insipidus, syndrom inadekvátní sekrece ADH), nebo poruchy tubulární buňky, receptoru pro ADH, syntesy aquaporinů (nefrogenní diabetes insipidus), či nejčastěji poruchy dřevňového osmotického gradientu vymývaného prerenálními inzulty a narušovaného kličkovými diuretiky (nefrogenní diabetes insipidus v širším slova smyslu). Vliv má i nedostatečné kvantum tekutiny v distálním segmentu nefronu v rámci renálního selhání. Druhá skupina faktorů zahrnuje vesměs intratubulární osmoticky působící substance navozující diskrepanci mezi směrem pohybu  $C_{H_2O}$  a EWC. Typicky je  $C_{H_2O}$  snižena při pozitivní EWC, což nacházíme při vyšší koncentraci urey v moči, nebo v souvislosti s glykosurií, terapií manitolem, či u chronických acidóz se zvýšenou sekrecí  $NH_4^+$ . Je možný efekt radioktrastu, či ketolátek při jejich vyšší koncentraci v moči. Je možné, že se podobně uplatní některá antibiotika. Diference mezi  $C_{H_2O}$  a EWC je funkcí těchto solutů. Jedná se tedy o situace, kdy vyšetření koncentrační schopnosti pomocí  $C_{H_2O}$  bez vyšetření EWC vede k podhodnocení clearance volné vody (25,27,28).

Uvedený postup má význam pro diagnostiku každé nejasné poruchy natremie a osmolality. Osmolální dysbalance jsou u pacientů v intenzivní péči velmi časté. Například hyponatremie u postižení CNS často souvisí s patofyziologicky

provázanými syndromy inadekvátní sekrece ADH (IADHS) a solné diurézy (CSWS), jejichž odlišení je však krucální pro správnou terapii hyponatremie. Hypernatremie při postižení CNS souvisí často se vznikem centrálního diabetu insipidu. Diferenciálně diagnostické schéma poruch tonicity u patologií CNS ukazuje Příloha č.4. Rutinní monitorování funkčních parametrů u pacientů s postižením CNS by mohlo při racionální infusní a diuretické terapii vést k menším výkyvům v efektivní osmolalitě a tím i k menšímu sekundárnímu poškození centrálního nervového systému již narušeného primárním inzuletem (27,29,30).

## **1.6. Vyšetření acidifikace moči.**

Vyšetřujeme pH moči, sérový anion gap korigovaný na hladinu albuminu (SAG), močový anion gap (UAG) a močový osmolal gap (UOG). Poruchy acidifikace moči (RTA) mohou vznikat sekundárně na základě poměrně širokého spektra inzultů. Nejčastější příčinou jsou nefrolithiáza, obstrukční uropathie obecně (až u 25 %), další častou příčinou jsou tubulointersticiální nefritidy. Frekvence sekundární RTA byla v našem souboru 225 kriticky nemocných 5,8%. Diferenciální diagnostika je součástí diferenciální diagnostiky hyperchloremických metabolických acidóz s normálním anion gap po jeho korekci na hladinu albuminu (Příloha č.5). Pro terapii není u kriticky nemocných pacientů důležitá exaktní diferenciace proximální a distální RTA, ale především odlišení hyperkalemické formy RTA a ev. RTA IV od nejčastější hypokalemické RTA. Signifikantním laboratorním nálezem je hyperchloremická metabolická acidóza s normálním SAG, spojená s hypernatremií, hypofosfatemií, normo či hypokalcemií a normo či hypomagnezemií (31,32).

## **1.7. Průběh renální insuficience a progresse do renálního selhání, časná indikace k CRRT na podkladě funkčních biochemických parametrů**

Naše studie (33,34,35) sledovala průběh renálního selhání ve funkčních renálních parametrech. Výsledkem studie bylo sestavení funkčního modelu selhávající ledviny u syndromu multiorgánové dysfunkce. Kumulace prerenálních inzultů a septických a nefrotoxických efektů postupně vede k poklesu glomerulární filtrace a k indukci tubulární osmotické diurézy. V případě dalšího zhoršování renální dysfunkce dochází typicky spolu s klesající clearance kreatininu k přesmyku z maximálně indukované kompenzatorní tubulární osmotické diurézy na smíšenou vodní a tubulární osmotickou diurézu se ztrátou koncentrační schopnosti a isostenurií. Tento patofyziologický moment je možno vysvětlit jako regulační efekt tubuloglomerulární zpětné vazby a snížení glomerulární filtrace v reziduálních nefronech v souvislosti s kriticky zvýšeným tubulárním průtokem v přeplněných tubulech reziduálních nefronů (36). Je samozřejmé, že tito pacienti musí mít již v předchozím průběhu maximální možný renoprotektivní režim. Pokud dojde v této fázi k uvedeným změnám ve funkčních klinicko biochemických parametrech spolu s dalším poklesem diurézy, dochází vždy k dalšímu poklesu GF, protože tito pacienti již nejsou schopni zvýšit močovou koncentraci kreatininu. Následně dochází k vzestupu urey, kreatininu a většinou i poklesu diurezy s přechodem do oligurického selhání. Při dostatečném počtu reziduálních nefronů dojde spíše k neoligurickému renálnímu selhání (37).

Na podkladě tohoto funkčního modelu jsme v pozdějších studiích (38,39,45) a v naší další praxi uplatnili v intenzivní péči poněkud nestandardní indikaci k náhradě funkce ledvin. Tu jsme definovali jako pokles glomerulární filtrace pod 20% normální hodnoty pro daný věk a pohlaví, isostenurii a pokles denních odpadů urey pod 250 mmol/den.

## **2. Přínos vyšetření nízkomolekulárních proteinů a středních molekul pro diagnostiku renálních funkcí**

Problematické určení GF jako Ckr, pomocí inulinu, nebo s využitím isotopových metod vede k hledání jiného spolehlivějšího a citlivějšího markeru pro diagnózu renální dysfunkce v intenzivní péči. Jedním z těchto markerů je i cystatin C (cysC). Je to blokátor cysteinových proteáz, neglykosylovaný basický protein produkovaný konstantní rychlostí jadernými buňkami organismu, který je volně filtrován glomeruly a katabolizován renálními tubuly. Jeho sérová koncentrace je nezávislá na pohlaví a svalové hmotě, pravděpodobně je méně závislá na věku než SKr. Jako marker je cysC více senzitivní než kreatinin ve vztahu ke GF, je vhodný pro časnou detekci i malých poklesů GF, tj. stavů, kde je časná terapie rozhodující. SKr se zdá být výhodnější pro detekci přechodných změn GF u pacientů s již chronickým renálním postižením (10,11,12,13). Předmětem zkoumání (38) byl vztah cysC a reziduální diurézy u již selhávajících pacientů. Reziduální renální funkce u pacientů na kontinuální eliminační metodě by mohly být považovány za marker úspěšnosti eliminační techniky, neboť cílem snažení intenzivisty je indikovat techniku včas a stabilizaci pacienta napomoci v optimálním případě k návratu reziduální diurézy. Byl nalezen vztah mezi reziduální diurézou a hladinou cysC a také mezi mortalitou a hladinami cysC (Příloha č.7). Iniciální pokles hladin po nasazení CRRT si při zanedbatelné eliminaci na filtru vysvětlujeme adsorbci na filtru a extrakorporálním okruhu. Otázkou je vliv sepse a systémového zánětu na hladiny cysC. V uvedené studii byly hladiny septických kontrol vyšší než u kontrolní skupiny neseptických pacientů, rozdíl však nedosáhl statistické významnosti. V současnosti probíhá ve Westmead Hospital v Sydney autorova studie sledující vliv systémového zánětu na hladiny nízkomolekulárních proteinů u různě závažné renální insuficience.

Ze středních molekul jsou ve vztahu k renálním funkcím často diskutovány natriuretické peptidy. Jejich význam v laboratorní diagnostice spočívá v detekci srdečního selhávání. Zde je právě diskutabilní vliv selhání ledvin. Uvolňování BNP souvisí se zvýšeným enddiastolickým tlakem v komorách, sekrece ANP souvisí se zvýšeným tlakem v síních a aktivací srdečního endokardu, předpokládá se u něj renoprotektivní, natriuretický a diuretický efekt. Tonizací vas efferens zvyšuje filtrační frakci a GF bez ovlivnění renálního průtoku krve, snižuje sekreci reninu v ledvině a redukuje efekty angiotenzinu. ANP antagonizuje renální i vaskulární efekty vasopressinu a endothelinů. BNP i ANP podávaný parenterálně jako diuretikum vykazuje tubulární natriuretický efekt, způsobuje dilataci vas afferens, konstriktu vas efferens a zvyšuje glomerulární filtraci beze změny renálního průtoku krve. Byl prokázán příznivý efekt syntetického ANP s dopadem na morbiditu a potřebu dialýzy u oligurického renálního selhání (14,15,16,17,40).

Příčiny ztráty reziduální diurézy po zavedení eliminační metody nejsou zcela objasněny ani u nefrologických pacientů (41). Jedna z teorií je eliminace natriuretických peptidů na filtru. Naše studie (39) prokázala vysokou senzitivitu BNP pro diagnózu renální insuficience, kdy byly nacházeny hodnoty až 60-70x vyšší než v kontrolní skupině. Hladiny ANP byly podobně vysoké, avšak vzestup ANP lépe

koreloval se ztrátou reziduálních renálních funkcí než BNP. Natriuretické peptidy byly významně zvýšené u pacientů s klesající diurézou oproti pacientům se zachovanou zbytkovou diurézou nebo u pacientů, kde diuréza po spuštění stoupala (Příloha č.8). V režimu kontinuální hemodiafiltrace nedocházelo k eliminaci obou proteinů a tím byla i popřena teorie o souvislosti mezi eliminací natriuretických peptidů a ztrátě reziduální diurézy. Paralelní echokardiografický monitoring prokázal souvislost mezi hladinami natriuretických peptidů a ejekční frakcí levé komory i za podmínek renálního selhání. Byl nalezen vztah ANP i BNP a mortality pacientů léčených kombinací umělá plicní ventilace a kontinuální eliminační metoda.

### **3. Vliv adekvátní antikoagulace na efektivní a bezpečné provádění kontinuálních eliminačních metod u kriticky nemocných.**

Kontinuální náhrada funkce ledvin (CRRT) vyžaduje antikoagulaci extrakorporálního okruhu. Pacienti s rizikem krvácení jsou traumatizovaní nebo po chirurgických výkonech, s intrakraniální patologií, akutní pankreatitidy, s vředovou chorobou gastroduodenální, anamnézou krvácení do gastrointestinálního traktu, perikarditidy, endokarditidy a těžké diabetické retinopatie. Speciální přístup vyžadují pacienti s trombocytopenií, koagulopatií a heparinem indukovanými destičkovými protilátkami (HITTS). Antikoagulace CRRT by ideálně měla vykazovat minimální efekty na koagulaci mimo extrakorporální okruh a měla by ideálně zajistit přežití filtru delší než 24 hodin. Monitoring by měl být jednoduchý, rychlý a v případě komplikací by antikoagulace měla být rychle revezibilní (42,43,44). Naše studie (Příloha č.9) vycházela ze zkušeností s regionální citrátovou dekalciфикаcí okruhu (18), jejíž efektivitu a bezpečnost jsme srovnávali s v Čechách nově registrovaným syntetickým analogem prostacyklinu epoprostenolem. Prostacyklinová antikoagulace inhibuje agregaci a adhezi destiček v extrakorporálním okruhu, plazmatický poločas látky je 2,5-4 minuty (19,20). Ve studijní skupině byl epoprostenol podáván s malou dávkou nefrakcionovaného heparinu ( $5-6 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ), kontrolní skupinou byli pacienti antikoagulovaní citrátem. Median přežití filtru byl 26 h v prostacyklinové skupině a 36.5 h v citrátové,  $p < 0.01$ . Citrát oproti prostacyklinu nemá vliv na hemodynamiku, destičky a je lacinější. Zvyšování dávky  $\text{PGI}_2$  až k průměrné  $8.7 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  nezvyšovalo hemodynamické vedlejší efekty, na rozdíl od citrátu nemá prostacyklin vliv na intermediální metabolismus a nutriční pacienta a může být bezpečně použit u pacienta s jaterní dysfunkcí (45).

### **4. Vliv poruch renální funkcí a změn vodního hospodářství na distribuční objem nefrotoxicých léčiv.**

Sepse a multiorgánová dysfunkce a renální insuficience indukují zvýšení objemu tělesných tekutin a zvláště extracelulární tekutiny (ECW). Antibiotika jsou primárně distribuována v ECW, a proto jejich podávání musí brát v potaz vzestup distribučního objemu a variabilní lékovou clearance. V různých stadiích onemocnění jsou dávky antibiotika podobné, nižší nebo vyšší než u pacientů na standartním oddělení. Subterapeutické koncentrace antibiotik mohou mít za následek selhání terapie a přispět k vzestupu bakteriální rezistence (21,22,23). Měření hladin antibiotik je zvláště aktuální u látek s nízkým terapeutickým indexem jako jsou aminoglykosidy a glykopeptidy. Vyvarování se toxických hladin a účinné dávkování po pokud možno limitovanou dobu je součástí renoprotektivního režimu (46,47).

Naše studie (48) hodnotila vztah mezi distribučním objemem sledovaným

s pomocí dvoukompartimentového farmakokinetického modelu a objemem ECW měřeným bioimpedancí (49) u mechanicky ventilovaných pacientů se sepsí a syndromem zvýšené kapilární permeability. ECW byla zvýšená a představovala 45.6-46.6% celkové tělní vody (TBW). Bilance tekutin mezi 2 měřeními korelovala se změnou ECW ( $r=0.82$ ,  $p<0.0001$ ) a TBW ( $r=0.74$ ,  $p<0.0001$ ). Distribuční objemy vankomycinu ( $0.677\pm 0.339$  l/kg) a netilmicinu ( $0.505\pm 0.172$  l/kg) byly zvýšené ve srovnání s normálními hodnotami. Významná korelace byla nalezena mezi distribučním objemem ( $V_{d_{area}}$ ) vankomycinu a ECW/TBW a mezi centrálním kompartmentem ( $V_1$ ) distribučního objemu pro netilmicin a ECW/TBW (Příloha č.10). Bez ohledu na uvedené korelace a zvýšené distribuční objemy jsme nacházeli sérové koncentrace vyšší než doporučené terapeutické rozmezí u 81.2 % pacientů na vankomycinu a u 50.0% pacientů na netilmicinu. Studie ukázala, že zvýšené distribuční objemy antibiotik lze odhadnout s pomocí bioimpedance, ale překvapivě nejsou v případě aminoglykosidů a glykopeptidů spojeny s požadavkem na navýšení dávek. Tím nebyla potvrzena naše hypotéza, že bude možné sestavit dávkovací schéma, které by umožnilo přesnější dávkování na podkladě informací získaných z bioimpedančního měření. Studie je naopak v souladu se závěry recentních studií, které s pomocí tkáňové mikrodialýzy poukazují na nízké tkáňové koncentrace antibiotik při jejich adekvátním dávkování a plazmatické hladině (50).

## Diskuze

Celý projekt vychází z určitých mezer v plnohodnotném a racionálním využití klinickobiochemických parametrů v intenzivní péči. Autor se domnívá, že existuje určitý nepoměr mezi množstvím klinickobiochemických parametrů, jejich cenou a efektivním využitím v praxi. Pokud v intenzivní medicíně budou chtít lékaři monitorovat efektivně renoprotektivní postupy, časně a správně indikovat eliminační metody a v rámci výzkumných projektů sestavovat kohorty pacientů s podobným stupněm a typem renální insuficience, budou muset přistoupit k hlubšímu sledování funkčních renálních parametrů než se to běžně děje dosud. Minimem je stanovování glomerulární filtrace s pomocí clearance endogenního kreatininu, určení koncentrační schopnosti ledvin, denních odpadů katabolitů a iontů a kvality renální acidifikace moče. Studie na jejichž podkladě vznikla tato dizertační práce jsou zatíženy podobnými problémy jako většina prací z oblasti intenzivní medicíny. Jsou to především nehomogenita patientských souborů z hlediska základních diagnóz a variabilita typu a stupně renálního poškození. Poslední fakt jsem se snažil objektivizovat právě zařazením definice renálního selhání na podkladě funkčních renálních parametrů (clearance endogenního kreatininu, typu diurézy a odpadů katabolitů v moči). Další limitace mých závěrů (38,39) pramení z použitého typu eliminační metody. Kontinuální venovenózní hemodiafiltrace je ve světě intenzivní medicíny stále častěji používaná než kontinuální venovenózní hemofiltrace, ale současný trend směřuje k používání pouze konventivního typu eliminace. Zde potom může docházet k významnější eliminaci středních molekul a nízkomolekulárních proteinů na filtru, což by mohlo limitovat jejich použití v praxi. To je právě cílem mých prací, neboť cystatin C se stává v klinické medicíně rutinním laboratorním parametrem, stejně jako se zvyšuje dostupnost stanovení natriuretických peptidů, především ve formě pre-peptidů. Poněkud neprobádanou veličinou v eliminaci výše uvedených substancí je adsorbce na stěnách extrakorporálního okruhu a filtru. Její efekt je v mých studiích předpokládán, nikoliv však objektivně dokazován. Při sledování efektů expanze ECW na hladiny léčiv jsem se v experimentu zaměřil na

farmaka s exkluzivní distribucí v ECW. Právě na efektivním a účinném dávkování léčiv jako jsou antibiotika často závisí přežití pacienta v kritickém stavu. K našemu překvapení jsme sice našli korelát mezi stupněm expanze ECW a distribučním objemem antibiotik avšak bez potřeby navyšovat dávku antibiotika. Zde se opět nacházíme v podobné situaci jako u výše zmíněných studií, kde svoji roli hraje variabilita základního onemocnění. Významným faktorem je zde i časový faktor po nasazení antibiotika, kdy po uplynutí iničiálních desítek hodin mohlo dojít k saturaci distribučního objemu látkou. Práce zpochybňuje studie naznačující vhodnost paušálního navyšování dávkování antibiotik u pacientů s nárůstem ECW.

## **Závěr**

Předkládaná disertační práce je výstupem klinického výzkumu prováděného na kriticky nemocných pacientech. Jako taková je orientována klinicky s cílem přispět k medicínsky a cenově efektivní diagnostice a terapii na odděleních, která tvoří sice jen 10% lůžkové kapacity nemocnic, současně však odčerpávají nepoměrně více medicínských zdrojů. Problematika eliminačních metod je hodně diskutována i z hlediska cenové efektivity. S tím souvisí právě správně indikovaná a ukončovaná technika náhrad funkce ledvin. Ruku v ruce s tím jde i prevence renálního selhání v podobě renoprotektivního režimu a funkční diagnostiky renální insuficience. V rámci tohoto přístupu je i monitoring nefrotoxických aminoglykosidů a glykopeptidů, které byly předmětem výzkumu vlivů změn distribučního objemu na účinné hladiny antibiotik.

## Literatura

1. Silvester W, Bellomo R, Cole L: Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med* 2001, 29: 1910-1915
2. Alkhunaizi AM, Schrier RW: Management of Acute Renal Failure: New Perspectives. *Am J Kidney Dis* 1996, 28: 315 – 328
3. De Mendonca A, Vincent JL, Suter PM et al: Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 2000, 26: 915-921
4. Bellomo R, Kellum J, Ronco C: Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med* 2001, 27: 1685-1688
5. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky and the ADQI workgroup: Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004, 8: 204-212
6. Novis BK, Rizen Maroson S, Thisted RA: Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. *Anesth Analg* 1994, 78: 143-149
7. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA: The Apache III prognostic system: Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991, 100: 1619 – 1639
8. Balík M: Akutní renální selhání v roce 2003. (editorial) *Anesteziologie a Intenzivní Medicína* 2004, 15: 5-6
9. Rose BD: Meaning and Application of Urine Chemistries. In: Rose BD, ed. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, McGraw-Hill, 1994, 379-387
10. Laterza OF, Price CP, Scott MG: Cystatin C. An Improved Estimator of Glomerular Filtration Rate ? *Clin Chem* 2002; 48: 699-707
11. Newman DJ: Cystatin C. *Ann Clin Biochem* 2002; 39: 89-104
12. Tian S, Kusano E, Ohara T, Tabei I, Itoh Y, Kawai T, Asano T: Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases. *Clin Nephrol* 1997; 48: 104-108
13. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A: Serum Cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 29-34
14. Levin E R, Gardner D G, Samson W K: Natriuretic Peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-328
15. Hartemink KJ, Groeneveld ABJ, de Groot MCM, Strack van Schijndel RJM, van Kamp G, Thijs LG: alfa-Atrial natriuretic peptide, cyclic guanosine monophosphate, and endothelin in plasma as markers of myocardial depression in human septic shock. *Crit Care Med* 2001; 29: 80-87
16. Gross P, Schadt M, Passauer J, Werner D, Büssemaker E: The kidney in cardiac failure: today's perspective. In: Ronco C, Bellomo R (eds): *Critical Care Nephrology*. Kluwer Academic Publishers, 1998: pp 983-1002
17. Osajima A, Okazaki M, Kato H, Anai H, Tsuda Y, Segawa K, Tanaka H, Tamura M, Takasugi M, Nakashima Y: Clinical significance of natriuretic peptides and cyclic GMP in hemodialysis patients with coronary artery disease. *Am J Nephrol* 2001; 21:112-119



18. Palsson R, Nilas JL: Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding. *Kidney Int* 1999; 55: 1991-1997
19. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Minari M, Melfa L, Cappe G, Cabassi A: Continuous haemofiltration in acute renal failure with prostacyclin as the sole anti-haemostatic agent. *Intensive Care Med* 2002; 28: 586-593
20. Langenecker SA, Felfernig M, Werba A, et al: Anticoagulation with prostacyclin and heparin during continuous venovenous hemodiafiltration. *Crit Care Med* 1994; 22: 1774-1781
21. Wagner BKJ, Angoran DM, Fuhs DW. Therapeutic Drug Monitoring. In: Chernow B, ed. *The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1994; 182-201
22. Crokaert F. Pharmacodynamics, a tool for a better use of antibiotics ? *Intensive Care Med* 2001; 27: 340-343
23. Pinder M, Bellomo R, Lipman J. Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill. *Anaesth Intensive Care* 2002; 30: 134-144
24. Robert S, Zarowitz BJ: Is There a Reliable Index of Glomerular Filtration Rate in Critically Ill Patients ? *DICP The Annals of Pharmacotherapy* 1991, 25: 169 – 177
25. Shoker AS: Application of the Clearance Concept to Hyponatremic and Hypernatremic Disorders: A Phenomenological Analysis. *Clin Chem* 1994, 40: 1220–1227
26. Balík M, Kazda A, Dohnal L: Homeostatické indikace k podávání diuretik. *Anesteziologie a neodkladná péče* 1999,10: 151-156
27. Kazda A, Balík M: Osmolální dysbalance v intenzivní péči a možnosti jejich monitorování. *Klinická biochemie a metabolismus* 1996, 4: 223-227
28. Kazda A, Jabor A, Zamecnik M: Evaluation of Renal Functions - A Computer Programme. *Int J Biomed Comput* 1989, 24: 79–87
29. Balík M , Kazda A : Poruchy regulace efektivní osmolality u postižení centrálního nervového systému a možnosti jejich monitorování. *Cas lek ces* 1998, 16: 488-492
30. Balík M, Kazda A: Kazuistiky poruch regulace efektivní osmolality při postižení centrálního nervového systému. *Cas lek ces* 1998, 14: 442-445
31. Balík, M., Kazda, A.: Renální tubulární acidóza v intenzivní péči. *Anesteziologie a neodkladná péče* 1996, 7: 209-216
32. Balík M: Poruchy vnitřního prostředí. In: Cetkovský P, ed.: *Intenzivní péče v hematologii*, Grada, Praha, 1vyd., 2004, p. 147-158
33. Balík, M., Kazda A.: Funkční model ledviny u syndromu systémové zánětlivé odpovědi/multiorgánové dysfunkce - časná indikace ke kontinuální eliminační metodě ? *Anesteziologie a neodkladná péče* 1998, 2: 80-85
34. Balík M, Kazda A: Renal Function Tests as an Indication for Early Continuous Renal Replacement Therapy. *Klinická biochemie a metabolismus* 1999, 7: 29-30
35. Balík M, Kazda A: Renal Function Tests as an Indication for Early Continuous Renal Replacement Therapy. In: List W F, Muller M M , St. John A, eds: *Advances in Critical Care Testing*, Schaffhausen, 1999, p. 170-172
36. Osswald H, Vallon V: Tubuloglomerular feedback and its role in acute renal failure. In: Bellomo R, Ronco C, eds: *Critical Care Nephrology*, Kluwer Academic Publishers, 1998, 613-622
37. Silvester W: Outcome studies of continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. *Kidney Int* 1998; 66: S138-141

38. Balík M, Jabor A, Waldauf P, Kolář M, Pavlisová M, Břešťan D, Hendl J, Rychlík I: Cystatin C as a marker of residual renal function during continuous hemodiafiltration. *Kidney Blood Press Research* 2005, 28:14-19
39. Balík M, Jabor A, Kolar M, Pavlisova M, Brestan D, Hendl J, Rychlík I, Pachl J: Relationship between natriuretic peptides and residual diuresis during continuous hemodiafiltration. *Blood Purif* 2003, 21: 401-408
40. Cheng JW: Nesiritide: review of clinical pharmacology and role in heart failure management. *Heart Dis* 2002; 4: 199-203
41. Misra M, Vonesh E, Van Stone JC, Moore HL, Prowant B, Nolph KD: Effect of cause and time of dropout on the residual GFR: a comparative analysis of the decline of GFR on dialysis. *Kidney Int* 2001; 59: 754-63
42. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R: Continuous is not continuous: the incidence and impact of circuit "down-time" on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration. *Intensive Care Med* 2003; 29: 575-578
43. Cutts MW, Thomas AN, Kishen R: Transfusion requirements during continuous veno-venous haemofiltration: the importance of filter life. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1694-1697
44. Van de Wetering J, Westendorp RG, van der Hoeven JG, Stolk B, Feuth JD, Chang PC: Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between circuit coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 145-150
45. Balík M, Waldauf P, Plasil P, Pachl J: Prostacyclin versus Citrate in Continuous Haemodiafiltration: An Observational Study in Patients with High Risk of Bleeding. *Blood Purif* 2005; 23:325-329
46. Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC, Verbrugh HA, Bruining HA. Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002; 28: 936-942
47. Lipman J, Wallis SC, Rickard CM, Fraenkel D. Low cefpirome levels during twice daily dosing in critically ill septic patients: pharmacokinetic modelling calls for more frequent dosing. *Intensive Care Med* 2001; 27: 363-370
48. Balík M, Sedivy J, Waldauf P, Kolar M, Smejkalova V, Pachl J: Can Bioimpedance Determine the Volume of Distribution of Antibiotics in Sepsis ? *Anaesth Intensive Care* 2005; 33: 345-350
49. Patel RV, Peterson EL, Silverman N, Zarowitz BJ. Estimation of total body and extracellular water in post-coronary artery bypass graft surgical patients using single and multiple frequency bioimpedance. *Crit Care Med* 1996; 24: 1824-8
50. Liu P, Muller M, Derendorf H. Rational dosing of antibiotics: the use of plasma concentrations versus tissue concentrations. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 285-290



# anesteziologie intenzivní medicína

ČÍSLO 1 • LEDEN 2004 • ROČNÍK 15

VEDOUcí REDAKTOR  
**MUDr. Ivan Herold, CSc.**

Anesteziologicko-resuscitační oddělení, Klaudiánova nemocnice, Mladá Boleslav

ZÁSTUPCE VEDOUcíHO REDAKTORA  
**Doc. MUDr. Karel Cvachovec, CSc.**

Klinika anesteziologie a resuscitace, UK 2. LF a FN Motol, Praha

EDITOR EMERITUS  
**Prof. MUDr. Jaroslav Počta, CSc.**

## REDAKČNÍ RADA

**MUDr. Martin Balík**

Klinika anesteziologie a resuscitace,  
UK 3. LF a FNKV, Praha

**Doc. MUDr. Vladimír Černý, PhD., FCCM**

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny,  
Fakultní nemocnice Hradec Králové

**Doc. MUDr. Ivan Čundrlí, CSc.**

Anesteziologicko-resuscitační oddělení,  
Fakultní nemocnice Brno-Bohunice

**MUDr. Pavel Dostál**

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny,  
Fakultní nemocnice Hradec Králové

**Doc. MUDr. Jarmila Drábková, CSc.**

Oddělení chronické resuscitační a intenzivní péče,  
Fakultní nemocnice Motol, Praha

**MUDr. Michal Fedora, PhD.**

Anesteziologicko-resuscitační oddělení  
Fakultní nemocnice Brno, Dětská nemocnice, Brno

**Doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc.**

Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

**MUDr. Michal Horáček, D.E.A.A.**

Klinika anesteziologie a resuscitace,  
UK 2. LF a FN Motol, Praha

**Doc. MUDr. Ivan Chytra, CSc.**

Anesteziologicko-resuscitační klinika,  
Fakultní nemocnice Plzeň

**Doc. MUDr. Antonín Jabor, CSc.**

Oddělení klinické biochemie, Nemocnice Kladno

**Doc. MUDr. Jiří Málek, CSc.**

Klinika anesteziologie a resuscitace, UK 3. LF a FNKV, Praha

**MUDr. Jan Maňák**

Klinika gerontologická a metabolická,  
Fakultní nemocnice Hradec Králové

**MUDr. Martin Matějovič, PhD.**

Interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

**MUDr. Daniel Nalos**

Anesteziologicko-resuscitační oddělení,  
Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem

**MUDr. Ivan Novák**

Interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

**MUDr. Antonín Pařízek, CSc.**

Gyneologicko-porodnická klinika, UK 1. LF a VFN, Praha

**Prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.**

Anesteziologicko-resuscitační klinika, Fakultní nemocnice  
U sv. Anny, Brno

**Doc. MUDr. Jan Špunda, CSc.**

Klinika anesteziologie a resuscitace,  
UK 2. LF a FN Motol, Praha

**MUDr. Vladimír Šrámek, PhD.**

Anesteziologicko-resuscitační klinika,  
Fakultní nemocnice U sv. Anny, Brno

**MUDr. Jan Šturma, CSc.**

Klinika anesteziologie a resuscitace, UK 3. LF a FNKV, Praha

## MEZINÁRODNÍ REDAKČNÍ RADA

**Prof. Dr. med. Karel Škarvan**, Basilej, Švýcarsko

**MUDr. Jozef Firment, PhD.**, 1. KARIM, LF UPJŠ,  
Košice, Slovensko

**MUDr. Štefan Trenkler**, KAR, Prešov, Slovensko

**Thomas E. Stewart, MD, FRCPC**, Mount Sinai Hospital,  
Toronto, Ontario, Kanada

oddělení a charakteru poskytované terapie a také v závislosti na zvolených diagnostických kritériích. Svým charakterem připomíná jiné syndromy u kriticky nemocných pacientů, jako jsou sepse, septický šok a ARDS. Svoji závažností posunuje morbiditu a mortalitu výrazně vzhůru, ať už se jedná o mortalitu na JIP, nebo dlouhodobou mortalitu po propuštění z intenzivní péče. Pacienti, u kterých dojde k akutnímu selhání ledvin, mají 2,5–3krát vyšší mortalitu, než nemocní, u kterých selhání nenastane. Obecně dosahuje mortalita na akutní selhání ledvin u hospitalizovaných pacientů napříč odděleními nemocnic až 50 %. Jistý přelom v mortalitě pacientů s akutním renálním selháním v intenzivní péči přinesla dostupnost eliminačních metod a jejich rozvoj v rukou intenzivistů a nefrologů. Je nepochybné, že došlo ke snížení morbidity a mortality a současná debata srovnávající efekty kontinuálních eliminačních metod (CRRT) a intermitentní dialýzy v režimu denní několika-hodinové dialýzy na tomto nic nemění [1, 2, 3].

Málokterá diagnostická entita má v současnosti tolik propracovanou a praktikovanou terapii, jako je náhrada funkce ledvin, a současně postrádá jasnou definici selhání orgánu, který je touto technikou nahrazován. Trend posledních let ve výzkumu eliminačních metod je sledování efektů na homeostázu, aktivitu zánětu, stabilizaci hemodynamiky a respirační aparát. Neexistuje konsensus v definici renální indikace a nonrenální indikace k RRT. Není dosud známo, jak různé režimy eliminačních technik ovlivňují reziduální renální funkce s možným dalším dopadem na morbiditu pacientů. Problém jednotné definice renálního selhání je demonstrován na přehledu 28 studií na pooperační selhání ledvin [4], kde jsou v každé jednotlivé studii použita jiná diagnostická kritéria.

Pokud se pokusíme definovat selhání ledvin z hlediska renálních funkcí, musíme pojmout diagnózu akutního renálního selhání (ARF) velmi komplexně. Od acidobazické rovnováhy přes endokrinní systém až po produkci moče a eliminaci katabolitů. Z rutinně stanovených a monitorovaných parametrů se v klinické praxi sledují především hladiny dusíkatých katabolitů a produkce moči. Sérová urea je více ovlivňována extrarenálními faktory, jako jsou anabolicko-katabolické změny metabolismu, příjem dusíku nebo krvácení do GIT. Kreatinin je o něco stabilnějším markerem glomerulární filtrace (GF) při vědomí hyperbolické závislosti jeho hladiny na poklesu GF. Jeho sérové hodnoty se mění s distribučním objemem při pozitivní bilanci tekutin a s úrovní svalového metabolismu a jeho výpovědní hodnota ve vztahu ke GF je z části setřena tubulární sekrecí při poklesu GF. Diuréza je u kriticky nemocných pacientů velice variabilní parametr.

Bellomo et al. ve své práci [5] navrhuji klasifikaci renální insuficience podobným způsobem, jako je stratiřikováno plicní poškození ve smyslu ALI a ARDS [6]. Proměnné jsou kreatinin, urea, diuréza a čas, během kterého dochází k změnám uvedených parametrů. Výsledkem je pokus o definici ARI (Acute Renal Injury), ARFS (Acute Renal Failure Syndrome) a závažný ARFS (ARI nebo ARFS plus potřeba eliminační metody). Při

---

## Akutní renální selhání v roce 2003

---

Akutní renální selhání postihuje 3–25 % pacientů na jednotkách intenzivní péče (JIP) v závislosti na typu

**Tabulka 1.** Návrh klasifikace akutního renálního poškození (ARI), akutního renálního selhání (ARFS) a těžkého akutního renálního selhání podle Bellomo et. al. [5]

Normální hodnoty	ARI	ARFS	Těžký ARFS
SU, SKr, Vu > 800 ml/24 h	SKr > 120 μmol/l a SU > 8 mmol/l a/nebo Vu < 800 ml/24 h nebo Vu < 200 ml/6 h	SKr > 240 μmol/l a SU > 16 mmol/l a/nebo Vu < 400 ml/24 h nebo Vu < 100 ml/6 h	Potřeba RRT a přítomnost ARI nebo ARFS
Modifikace akutním zhoršením chronické ren. insuficience	A/C ARI = vzestup SKr o 60 μmol/l nebo SU o 4 mmol/l a/nebo Vu jako výše	A/C ARFS = vzestup SKr o 120 μmol/l nebo SU o 8 mmol/l a/nebo Vu jako výše	Potřeba RRT a přítomnost A/C ARI nebo A/C ARFS

Pro zařazení musí být známa příčina akutního renálního selhání a k vývoji příznaků by mělo dojít během 24 hodin

Zkratky: SKr – sérový kreatinin, SU – sérová urea, Vu – diuréza, RRT – renal replacement therapy, A/C – akutní zhoršení chronického procesu

pohledu na navrhovanou tabulku může čtenáře s praxí v intenzivní medicíně napadnout spousta otázek. Jistě je přínosem definice chronické renální léze jako patologické hodnoty kreatininu v předchorobí. Časový faktor u definice ARI by měl eliminovat hypoperfuzní stavy ledvin se vzestupem urey a poklesem diurézy, kdy GF může iniciálně i stoupat. Je otázkou, zda po 6 hodinách diurézy okolo 30 ml/h lze hovořit o ARI, pokud neprovedeme vyšetření močového iontogramu, hodnot urey a kreatininu, eventuálně i osmolality moči či močového sedimentu. Od definice ARI se logicky odvíjí ARFS jako dvojnásobek limitujících hodnot pro ARI. V hodnotách diurézy jsou v tomto případě navrhovány poloviční hodnoty za 24 a za 6 hodin. Pokud však vyloučíme renální hypoperfuzi a subrenální blokádu, jedná se o velmi pokročilé poklesy diurézy, které jsou spojeny s indikací eliminačních technik (Renal Replacement Therapy – RRT) a měly by být spíše zařazeny do poslední skupiny závažných ARFS. Ta není nijak definována z pohledu výše uvedených proměnných a je definována jako potřeba RRT u pacienta s ARI, nebo ARFS. To znamená, že se do ní vejde RRT z nonrenální i renální indikace! Jako příklad bych uvedl případnou indikaci k RRT u pacienta s těžkým, ale funkčním selháním ledvin při dilataci myokardu v rámci septického šoku, která by měla být klasifikována jako nonrenální indikace. Podobně by autoři studií, kteří budou používat ke klasifikaci pacientů navrhovanou tabulku, neměli zařazovat do jedné skupiny s akutním renálním selháním těžké septické stavy s dominující poruchou oxygenace, kdy může být opět dominantní nonrenální indikace.

Můžeme konstatovat, že v roce 2003 – po přibližně 20 letech intenzivního výzkumu metod náhrady funkce ledvin – je definicí selhání ledvin u kriticky nemocného stav, kdy ledviny nestačí nárokům na ně kladeným. Standardní kritéria pro zahájení dialyzační léčby jsou nepoužitelná u pacientů se syndromem multiorgánové dysfunkce. Vzestup urey a kreatininu je v závislosti na trvání renální insuficience doprovázen kumulací i jiných běžně nemonitorovaných katabolitů a uremických toxinů, jako jsou guanidinové látky, indoly, fenoly, myoinositol, organické kyseliny a aromatické aminy, což asociuje se zhoršením celkové metabolické situace nemocného. Přítomnost oligoanurie je u kriticky nemocných v multiorgánové dysfunkci relativně pozdní známkou zhoršené funkce ledvin. Obvyklé množství moči

u zdravého činí přibližně 1–2 litry denně. Ze studií tisícových souborů kriticky nemocných [7] je zřejmé, že optimální diuréza se u těchto pacientů nachází mezi 2–4 litry. Je-li obligatorní množství moči u zdravého člověka s normální koncentrační schopností asi 700 ml, je otázkou, jak velké množství moči musí pro udržení homeostázy vyloučit kriticky nemocný pacient s vyšším metabolickým obratem a trvale narušovanou schopností koncentrovat moč.

Pokud budeme chtít precizně definovat stav, kdy můžeme hovořit o renálním selhání s potřebou RRT z renální indikace, budeme muset k definici navrhované v tabulce 1 přiřadit ještě širší spektrum funkčních renálních vyšetření. Bez tohoto přístupu půjde zřejmě jen obtížně sestavit homogenní kohorty pacientů s různým stupněm a typem renální dysfunkce tak, aby studie měly příslušnou výpovědní hodnotu.

## Literatura

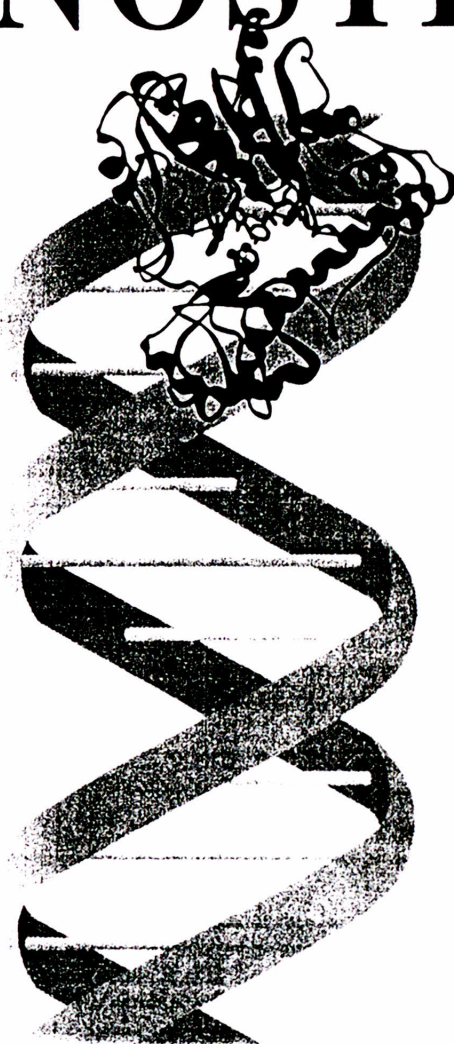
1. **Silvester, W., Bellomo, R., Cole, L.:** Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit. Care Med.*, 2001, 29, p. 1910–1915.
2. **Alkhunaizi, A. M., Schrier, R.W.:** Management of Acute Renal Failure: New Perspectives. *Am. J. Kidney Dis.*, 1996, 28, p. 315–328.
3. **De Mendonca, A., Vincent, J. L., Suter, P. M. et al.:** Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med.*, 2000, 26, p. 915–921.
4. **Novis, B. K., Rizen-Maroson, S., Thisted, R. A.:** Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. *Anesth. Analg.*, 1994, 78, p. 143–149.
5. **Bellomo, R., Kellum, J., Ronco, C.:** Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med.*, 2001, 27, p. 1685–1688.
6. **Bernard, G., Artigas, A., Briggam, K. L. et al.:** The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 149, p. 818–824.
7. **Knaus, W. A., Wagner, D. P., Draper, E. A.:** The Apache III prognostic system: Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*, 1991, 100, p. 1619–1639.

MUDr. Martin Balík  
KAR FN Královské Vinohrady  
Šrobárova 50  
101 00 Praha 10

TOMÁŠ ZIMA

hlavní autor a pořadatel

# LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA



Galén®

Tab. 24.14. Referenční meze vybraných klinicko-biochemických parametrů v intenzivní péči

C-Kr	1,1–2,2 ml/s v závislosti na věku a pohlaví
tub. resorpce	97,5–99 %
FE-H <sub>2</sub> O	1–2,5 %
FE-Na <sup>+</sup>	1–2 %
FE-K <sup>+</sup>	5–25 %
U-U/S-U	10–20
C-Osm	< 0,050 ml/s, tj. < 4320 ml/24 h
C-H <sub>2</sub> O	–0,007 až –0,027 ml/s, tj. –610 až –2,330 ml/24 h
C-EI	0,5–3,0 l/24 h
EWC	–1,1 až +0,9 l/24 h při normální osmolalitě séra
FE-Osm	> 3,5 %
Vu	2–4 l/24 h
U-Na <sup>+</sup>	80–200 mmol/l
dU-Na <sup>+</sup>	160–300 mmol
U-K <sup>+</sup>	30–80 mmol/l
dU-K <sup>+</sup>	60–180 mmol
U-U	120–300 mmol/l
dU-U	250–550 mmol
U-Kr	2,2–7,5 mmol/l
U-Osm	400–900 mosm/kg
SAG	10–18 mmol/l
UAG	< +5 mmol/l
UOG	> 150 mmol/l

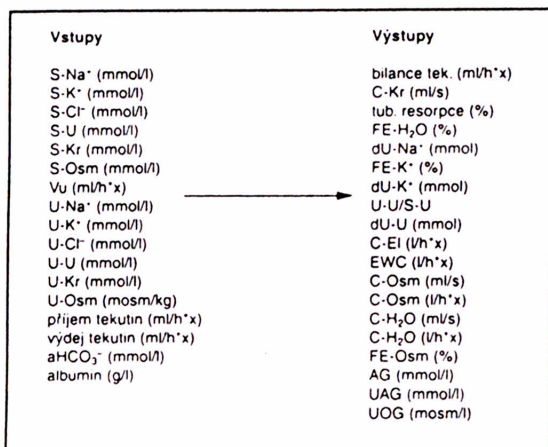
## 24.7. Biochemický monitoring renálních funkcí u kriticky nemocných pacientů

*Martin Balík*

### 24.7.1. Monitorace a diagnostika renálních funkcí

Mortalita pacientů, u kterých dojde k akutnímu selhání ledvin, převyšuje v různých souborech 50 %. V podmínkách intenzivní péče je rozhodující počet selhávajících orgánů. Je-li mortalita při selhávání dvou orgánů 50–60 %, při selhávání tří již překračuje 90 %. Pacienti na odděleních intenzivní péče, u kterých dojde k akutnímu selhání ledvin, mají téměř 2,5krát vyšší mortalitu než nemocní, u kterých k selhání nedojde. K prudkému zhoršení prognózy dochází zvláště u renálně selhávajících septických pacientů. Potřeba průběžného monitoringu renálních funkcí v intenzivní péči je zřejmá. Kromě rutinního monitoringu vitálních funkcí a oxygenačních a hemodynamických parametrů jde zejména o monitoring sérových a močových biochemických parametrů a z nich derivovaných funkčních renálních parametrů (tab. 24.14.).

Kvantitativní sběr moči spolu s měřením močových elektrolytů, kreatininu, urey a osmolarity je na odděleních intenzivní péče pracujících s kriticky nemocnými pacienty vyžadujícími umělou plicní ventilaci samozřejmostí. K plnému využití biochemických vyšetření významně přispívá i hlubší analýza homeostázy s pomocí vypočítávaných funkčních parametrů (obr. 24.7.). Jde o metodu neinvazivní, proveditelnou bez jakýchkoliv dalších nákladů na diagnostiku. S ohledem na validitu je doporučováno zadávání při sběru moči za 24 hodin, přestože byl popsán korelační koeficient 0,85 i pro dvouhodinový sběr moči. Je vhodné dodržovat 4 hodiny jako minimální vhodný interval pro validitu vyšetření a vyšetření tak může být přínosem i v akutní situaci.



Obr. 24.7. Používaný počítačový program LEDVINA v. 1.2, 1998

## ■ Glomerulární filtrace

Deteriorace renálních funkcí a současně normální hodnoty sérového kreatininu (S-Kr) a urey (S-U) potvrzují známý fakt, že se při hodnocení funkce ledvin nelze spoléhat na hodnoty S-U a S-Kr. V souborech pacientů se závažnou renální insuficiencí byla zachycena více než 50% četnost normálních až lehce zvýšených hodnot S-Kr do 150  $\mu\text{mol/l}$ . Jako základní funkční parametr stanovujeme glomerulární filtraci (GF). Ta je nejnárodněji dostupná v podobě

Tab. 24.15. Clearance kreatininu (ml/s). Hodnoty pod 70 % normálu odpovídají přibližně renální insuficienci, pod 20 % renálnímu selhání

Věk	Muži	Ženy
20–29	2,1 $\pm$ 0,75	1,67 $\pm$ 0,3
30–39	2,25 $\pm$ 0,45	1,82 $\pm$ 0,3
40–49	1,91 $\pm$ 0,60	1,45 $\pm$ 0,4
50–59	1,82 $\pm$ 0,60	1,55 $\pm$ 0,55
60–69	1,50 $\pm$ 0,45	1,35 $\pm$ 0,45
70–79	1,25 $\pm$ 0,55	1,05 $\pm$ 0,25

clearance endogenního kreatininu (C-Kr), která je při sběru moči za 24 hodin považována za relativně validní vyšetření. Jde o základní funkční parametr, jehož pokles pod 70 % hodnot adekvátních pro daný věk a pohlaví hodnotíme jako renální insuficienci, pokles pod 20 % jako renální selhání (tab. 24.15.).

Při její interpretaci je třeba uvažovat faktory ovlivňující zadávané proměnné. Zvýšený podíl tubulární sekrece kreatininu na jeho močové koncentraci a snížení sérové koncentrace vlivem většího distribučního objemu při vzestupu ECT a vlivem úbytku svalové hmoty mohou vést k přecenění skutečné úrovně glomerulární filtrace u pacientu se syndromem multiorgánové dysfunkce (MODS). Tyto efekty snižující S-Kr se obvykle s průběhem syndromu prohlubují, paralelně často dochází ke zhoršování funkce ledvin. Z toho vyplývá, že přecenění GF při stanovení C-Kr je tím větší, čím je horší funkce ledvin a u uremických pacientů může dosáhnout až dvojnásobku skutečné hodnoty. Kromě výše zmíněných faktorů ovlivňujících sérový kreatinin se v intenzivní péči může uplatnit i poměrně vysoký podíl hospitalizovaných pacientů s bikarbonátovou diurézou, kde nacházíme nižší hladiny S-U a S-Kr. Ta je způsobena buď nadbytkem bikarbonátu, typicky při zavedení umělé plicní ventilace u pacientů adaptovaných na chronickou respirační acidózu, nebo u renálního postižení v podobě renální tubulární acidózy. Problematická interpretace clearance endogenního kreatininu vede intenzivisty k hledání přesnějších a méně variabilních ukazatelů glomerulární filtrace. Jako perspektivní se jeví stanovování endogenního cystatinu C (viz níže). Pro rutinní vyšetření je obtížně využitelné stanovení GF clearancí inulinu nebo pomocí izotopů – např. jako stanovení clearance <sup>125</sup>I značené dietylentriaminpentaoctové kyseliny. S ohledem na interpretaci hodnot S-Kr u kriticky nemocných považujeme za nepřijatelné stanovování C-Kr výpočtem jako např. metodou podle Cockcrofta-Gaulta.

## ■ Obraz funkční insuficience a jeho význam

Monitorujeme přítomnost či nepřítomnost přerenálního syndromu jakožto známky renální hypoperfúze u jednotlivých pacientů (tab. 24.16.).

Ten je definován poklesem exkrečních frakcí sodíku (FE-Na<sup>+</sup>), volné vody (FE-H<sub>2</sub>O), clearance bezsolutové vody (C-H<sub>2</sub>O) a vzestupem clearance bezelektrolytové vody (EWC), tubulární resorpce (TR) a koncentračního indexu urey (U-U/S-U). Clearance bezelektrolytové vody (EWC) ve vztahu k přerenálnímu syndromu používáme spíše jako doplňkového parametru, u kterého nás zajímá korelát



Parametr	Referenční meze	Prerenální syndrom	Renální syndrom
FE-Na <sup>+</sup>	1–3 %	< 1 % (< 2 %)	> 3 %
tub. resorpce	97–99 %	> 98 %	< 97 %
FE-H <sub>2</sub> O	1–2,5 %	< 2 %	> 2,5 %
U-U/S-U		> 10	< 5
C-H <sub>2</sub> O	–0,007–0,027 ml/s	< –0,007 ml/s	> –0,007 ml/s
U-Osm	400–600 mosm/kg	> 400 mosm/kg	< 400 mosm/kg
U-Na <sup>+</sup>	40–100 mmol/l	< 40 mmol/l	> 40 mmol/l

Tab. 24.16. Diagnostika – vyloučení prerenálního syndromu

s C-H<sub>2</sub>O ve smyslu pozitivitu či negativitu a faktory s tím související (viz níže). Prerenální syndrom vykazuje více než 80 % pacientů při příjmu na oddělení. Je to dáno především oběhovou nestabilitou. Typický obraz funkční renální insuficience má téměř vždy u pacienta v kritickém stavu EWC pozitivní, což je v rozporu s některými údaji v literatuře (Shoker). Jako u každého klinicko-biochemického vyšetření je nutná interpretace současně se znalostí klinického stavu pacienta. V případě zhoršení renální perfuze, ať už na podkladě hypovolemie, nízkého minutového výdeje srdečního, nebo alterované systémové vaskulární rezistence, dochází k manifestaci funkčního renálního selhání ve vyšetřovaných parametrech. Byl jednoznačně prokázán renoprotektivní efekt udržení renální dodávky kyslíku (DO<sub>2</sub>), která je nejvíce závislá na renální perfuzi, tj. optimalizaci srdečního výdeje a dosažení ideálního renálního perfuzního tlaku, který je určován rozsahem systémových tlaků při kterých funguje renální autoregulace u daného pacienta. Korekci volemie a optimalizace hemodynamiky podáním příslušných vazoaktivně působících látek lze indikovat i na podkladě funkčního vyšetření ledvin. Zpětně funkční stav ledvin nelze hodnotit bez známosti klinického stavu pacienta a vyšetření hemodynamiky.

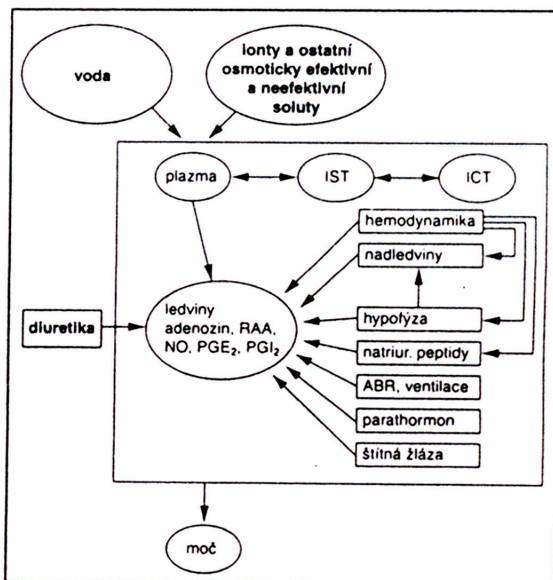
## ■ Tubulární funkce a vliv diuretik

Diuretika patří mezi jedny z nejčastěji používaných medikací v intenzivní péči. Jejich podávání významně ovlivňuje renální funkce, které jsou dostupným způsobem sledovatelné pomocí funkčního vyšetření ledvin. Z pohledu monitorování vnitřního prostředí, jehož základem je širší spektrum funkčních renálních parametrů, je podávání diuretik značně invazivní (obr. 24.8.) a zpětně ovlivňuje diagnostiku homeostázy pomocí funkčního vyšetření ledvin.

Furosemid zvyšuje parametry tubulárně osmotické diurézy. Zvyšuje FE-Na<sup>+</sup> a denní ztrátu sodíku (dU-Na<sup>+</sup>), zvyšuje ztráty draslíku (dU-K<sup>+</sup>). V rámci hodnocení koncentrační schopnosti nacházíme zvýšenou EWC v porovnání se zvýšením clearance elektrolytové (C-EI). Jeho podávání vede tedy k depleci

celkového tělesného poolu sodíku, avšak současně k významnější ztrátě bezelektrolytové vody, a tím k vzestupu sérové natremie. Tohoto efektu se využívá v terapii hyponatremie již při podání malé dávky, která zvýší EWC a C-H<sub>2</sub>O v relaci k C-EI a C-Osm. Intenzivní terapie kličkovými diuretiky patří mezi faktory narušující koncentrační schopnost v jejích efektorových mechanismech, v tomto případě blokádou doplňování dřeňového osmotického gradientu v ascendentní Henleho kličce. Dávky nad 3 mg/kg/den byly nacházeny u 94,4 % pacientů se ztrátou schopnosti koncentrovat moč. V souboru kriticky nemocných pacientů s poruchami homeostázy (112 pacientů) léčených vysokými dávkami furosemidu byla zachycena dvojnásobně vyšší incidence hypernatremie (33,1 %) než hyponatremie (12,5 %), což je opak frekvence u všech hospitalizovaných pacientů. Teoreticky by furosemid měl zvyšovat dodávku sodíku do distálního tubulu, a tím potencovat jeho reabsorpci výměnou za H<sup>+</sup>, a tak potencovat acidifikaci moči.

Spironolakton s nástupem účinku (3 dny) zvyšuje S-K<sup>+</sup>, avšak nebyl nalezen statisticky významný pokles dU-K<sup>+</sup> a FE-K<sup>+</sup> ani významný efekt na FE-Na<sup>+</sup>, dU-Na<sup>+</sup> a ostatní parametry. Teoreticky mož-



Obr. 24.8. Patofyziologie vodního a iontového hospodářství v intenzivní péči

ný efekt na snížení sekrece  $H^+$  a navození poklesu plazmatického pH způsobený únikem  $Na^+$  do tubulu by se mohl projevit jen při excesivním hyperaldosteronismu. Vliv na acidobazickou rovnováhu nebyl pozorován. Jediný parametr, k jehož změně by mělo dojít s nástupem klinického účinku spironolaktone je sérová kalemie.

Hydrochlorothiazid zvyšuje  $FE-Na^+$ ,  $C-EI$ ,  $dU-Na^+$  a potence tubulární osmotickou diurézu. To vede k poklesu  $S-Na^+$  a k depleční hyponatremii. Snižuje  $EWC$  a  $C-H_2O$  a zlepšuje koncentrační schopnost ledvin. Působí antikaliuretický, zvýšená intratubulární koncentrace natria ovlivněním voltážního potenciálu navozuje kaliuréz a potence sekreci  $H^+$ . Při dávkách 25–50 mg denně nedochází ke zvýšení  $FE-K^+$ ,  $dU-K^+$ , či hypokalemii, pokud nejsou používána současně kličková diuretika. Thiazidy přímo zlepšují zpětnou utilizaci bikarbonátu, dochází konstantně k různě intenzivnímu vzestupu  $sHCO_3^-$ ,  $BE$  a sérového pH. Močové pH a UAG se mění nevýznamně. Thiazidy v kombinaci s kličkovými diuretiky vedou k lepší odpovědi na furosemid, zmenšení jeho dávek a jeho adverzního efektu na koncentrační schopnost. Terapeutický efekt thiazidů je limitován úrovní poklesu glomerulární filtrace pod 0,3 ml/s. Svým příznivým efektem na koncentrační schopnost se hydrochlorothiazid v intenzivní péči uplatní jako terapeutikum sekundárního nefrogenního diabetu insipidu v širším slova smyslu. Je klíčovým terapeutikem renální tubulární acidózy (RTA).

Amilorid zvyšuje  $FE-Na^+$ ,  $dU-Na^+$ ,  $C-EI$ , parametry tubulárně osmotické diurézy. Dochází k přechodnému poklesu  $S-Na^+$  během prvních dní terapie a k poklesu  $EWC$  (a  $C-H_2O$ ) a ke zlepšení koncentrační schopnosti ledvin. Snižuje  $FE-K^+$ ,  $dU-K^+$ , zvyšuje kalemii. Amilorid navozuje nevýznamný vzestup UAG, pokles  $sHCO_3^-$ ,  $BE$ , mírný pokles pH. Homeostatická indikace amiloridu je posthyperkapnická metabolická alkalóza, která je rezistentní na substituci chloridů a která nevyžaduje urgentní zásah do ABR (acetazolamid i.v.). Je to výhodnější terapie z hlediska ztrát kalia a natria a při delším podávání s menší tendencí k sekundární RTA.

Acetazolamid zvyšuje  $C-EI$ . Vzestup  $dU-K^+$  a  $dU-Na^+$  je největší při kombinaci s jinými saluretickými působícími diuretiky. Rychle snižuje  $sHCO_3^-$ ,  $BE$ , pH a zvyšuje UAG. Při delším podávání vede k opětovnému vzestupu  $S-Na^+$  a  $S-Cl^-$  a ke vzniku hypokalemické RTA.

V rámci terapie manitolem nacházíme nekonstantně zvýšenou  $C-Kr$  výpočtem, neboť zvyšuje nejen diurézu, ale svým osmotickým efektem v tubulech i tubulární sekreci kreatininu, parametry overflow osmotické diurézy, zvýšené  $FE-Na^+$  a  $FE-K^+$ . Ovlivňuje koncentrační schopnost ledvin

jako intratubulárně osmoticky působící faktor, měl by vést ke zvýšení  $EWC$  a poklesu  $C-H_2O$ . Snížení poměru  $C-EI/EWC$  je u pacientů léčených manitolem nevýznamné. Nekonstatní zvyšování  $EWC$  a následně i sérové tonicity patří proto spíše k iatrogenním efektům dlouhodobé terapie manitolem. Byla zpochybněna jeho homeostatická indikace ve vztahu k metabolismu natria a sérové tonicitě. V případě poklesu glomerulární filtrace vede možná kumulace manitolu naopak spíše k diluční hyponatremii.

Efekt dopaminu by se měl projevit zvýšením  $GF$  a  $FE-Na^+$ , jinak by měl být vysazen.

Aminophyllin jako blokátor fosfodiesterázy snižuje množství adenosinu v ledvinách. Klesá tedy i množství mediátoru tubuloglomerulární zpětné vazby při kritickém kompenzatorním přeplnění tubulu. Blokáda adenosinu má efekt na renální arterioly a přímý diuretický efekt na renální tubuly. Jeho podávání vede k lepší odpovědi na diuretický režim a ke snížení dávek kličkových diuretik. Měl by zvýšit  $GF$  a  $dU-Na^+$  a  $dU-K^+$ .

Podávání bikarbonátu vede při dosažení přípustného base excess a tonicity k překročení renálního prahu a »overflow bikarbonátové diuréze«, která je tubulárně osmotická. V případě proběhlé ztráty koncentrační schopnosti dochází ke zvýšení  $FE-Na^+$  s potenciací smíšené vodní a osmotické diurézy. Potence diuretický efekt ostatních diuretik a osmotický efekt bikarbonátu má protektivní vliv na proximální tubulus. Navýšení sérové tonicity má za následek snížení jednoho ze stimulů vysoké aldosteronové aktivity v rámci kritické renální insuficience. Řízená korekce tonicity může umožnit rychlejší eliminaci urey a ostatních osmoticky aktivních uremických toxinů. Předpokládáme i příznivý efekt bikarbonátové pufrace v rámci CRRT na odečitelnost laktátu jako markeru oxigenačního metabolismu ve srovnání s laktátovou pufrací.

## ■ Typ diurézy

Typ diurézy určujeme s pomocí  $FE-H_2O$ ,  $C-H_2O$ ,  $EWC$ ,  $FE-Osm$  a indexu  $U-Osm/S-Osm$  (tab. 24.17.).

Tab. 24.17. Určení typu diurézy. Současně se doporučuje vyhodnotit vlivy diuretik a infuzní terapie

Parametr	Typ diurézy		
	osmotická	smíšená	vodní
$FE-H_2O$	> 2 %	> 2 %	> 2 %
$U-Osm/S-Osm$	> 1	< 1	< 1
$C-H_2O$	< 0	> 0	> 0
$FE-Osm$	> 3,5%	> 3,5 %	< 3,5 %
$C-EI/EWC$	> 3	< 3	< 3
$FE-Na^+$	> 2 %	> 2 %	1–2 %

Parametr EWC jsme přiřadili ke klasickým kritériím typů diurézy. Tubulární osmotická diuréza je typická pro progredující renální insuficienci jako kompenzatorní, dále pro terapii kličkovými diuretiky, thiazidy, acetazolamidem. Těž ji nacházíme jako tzv. overflow osmotickou diurézu při glykosurii, hyperkatabolismu s vysokými odpady urey, terapii manitolem či po podání kontrastu, nebo při úniku bikarbonátu do moči. Smíšená vodní a osmotická diuréza je obrazem sekundární destrukce koncentrační schopnosti s ještě zvýšenou FE-Osm. Je typická pro progredující renální selhání, těžkou tubulointersticiální nefritidu nebo sekundární nefrogenní diabetes v širším slova smyslu. Vodní diuréza je obrazem centrálního nebo juvenilního nefrogenního diabetes insipidu. Mohla by být fyziologická při vylučování velké nálože volné vody.

## ■ Koncentrační schopnost

Koncentrační schopnost ledvin hodnotíme porovnáním vztahu S-Osm jak k C-H<sub>2</sub>O, tak i k EWC, což má význam především pro pochopení posunů v efektivní osmolalitě (tab. 24.18.).

Byl sledován korelát C-H<sub>2</sub>O a EWC a byly monitorovány faktory ovlivňující koncentrační schopnost ledvin. Zachycené faktory narušující schopnost vytvářet adekvátně koncentrovanou moč rozdělujeme do dvou skupin. Jednak se jedná o shodu v určení koncentrační schopnosti pomocí C-H<sub>2</sub>O a pomocí EWC, kdy se obě pohybují směrem do kladných nebo záporných hodnot. Pak se může jednat o dysregulaci na efektorové úrovni, kam patří poruchy hypothalamo-hypofyzárního systému (centrální diabetes insipidus, syndrom inadekvátní sekrece ADH) nebo poruchy tubulární buňky, receptoru pro ADH, syntézy aquaporinů (nefrogenní diabetes insipidus) či nejčastěji poruchy dřevňového osmotického gradientu vymývaného prerenálními inzulty a narušovaného kličkovými diuretiky (nefrogenní diabetes insipidus

v širším slova smyslu). Vliv má i nedostatečné kvantum tekutiny v distálním segmentu nefronu v rámci renálního selhání. Druhá skupina faktorů zahrnuje vesměs intratubulární osmoticky působící substance navozující diskrepanci mezi směrem pohybu C-H<sub>2</sub>O a EWC. Typicky je C-H<sub>2</sub>O snižena při pozitivní EWC, což nacházíme při vyšší koncentraci urey v moči nebo v souvislosti s glykosurií, terapií manitolem či u chronických acidóz se zvýšenou sekrecí NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. Je možný efekt radioktrastu, či ketolátek při jejich vyšší koncentraci v moči. Je možné, že se podobně uplatní některá antibiotika. Diference mezi C-H<sub>2</sub>O a EWC je funkcí těchto solutů. Jedná se tedy o situace, kdy vyšetření koncentrační schopnosti pomocí C-H<sub>2</sub>O bez EWC podhodnocuje clearance volné vody.

Tradiční postup v hodnocení retence nebo exkrece volné vody a renální koncentrační schopnosti představuje hodnocení C-H<sub>2</sub>O.

$$C-H_2O = V_u - C-Osm$$

$$C-H_2O = V_u - U-Osm \cdot \frac{V_u}{S-Osm}$$

C-H<sub>2</sub>O charakterizuje močovou eliminaci vody ve vztahu ke všem osmoticky aktivním solutům v ní rozpuštěných. Signifikantní část takto vyloučené vody je osmoticky »tažena« např. ureou, což může vést k dezinterpretaci vlivu ledvin na rovnováhu mezi vodou a sodíkem. EWC informuje o něco více o vlivu ledvin na tuto rovnováhu:

$$EWC = V_u - C-EI$$

$$EWC = V_u - \frac{V_u \cdot 2[U-Na^+ + U-K^+] + \text{jiné ef. sol. v moči}}{2[S-Na^+ + S-K^+] + \text{jiné ef. sol. v séru}}$$

Při dobré funkci osy ADH-ledviny při hyperosmolalitě ledvina retinuje vodu a EWC je více negativní. Při hypoosmolalitě je EWC naopak značně pozitivní. Rozdíl mezi C-H<sub>2</sub>O a EWC je funkcí osmoticky aktivních solutů jiných než ionty jako např. urea, glukoza nebo manitol.

Tab. 24.18. Stanovení koncentrační schopnosti. Autoři doporučují vyhodnocovat současně C-H<sub>2</sub>O a EWC ve vztahu k S-Osm

S-Osm	C-H <sub>2</sub> O zvýšená	C-H <sub>2</sub> O snižená
<b>Podle Schücka: porovnáním C-H<sub>2</sub>O s S-Osm</b>		
< 275 mOsm/kg	zvýšený přísun vody, nevylučuje poruchu koncentrační schopnosti	susp. porucha koncentrační schopnosti
> 295 mOsm/kg	susp. porucha koncentrační schopnosti	nevylučuje poruchu koncentrační schopnosti
<b>Metodou s pomocí EWC:</b>		
S-Osm	normální odpověď	porucha koncentrační schopnosti
< 275 mOsm/kg	C-EI < / = EWC, EWC > 0,9 l/24 h	C-EI > EWC nebo EWC < 0,9 l/24h, EWC < 0,5 l/24h naznačuje kontraregulaci
> 295 mOsm/kg	C-EI/EWC > 3 (neplatí pro negativní hodnoty EWC), EWC < 0,4 l/24	C-EI/EWC < 3 (neplatí pro negativní hodnoty EWC) nebo EWC > 0,4 l/24 h

Uvedený postup má význam pro diagnostiku každé nejasné poruchy natriemie a osmolality. Osmolální dysbalance jsou u pacientů v intenzivní péči velmi časté. Např. hyponatremie u postižení CNS často souvisí s patofyziologicky provázanými syndromy inadekvátní sekrece ADH (IADHS) a solné diurézy (CSWS), jejichž odlišení je však kruciólní pro správnou terapii hyponatremie. U obou syndromů je elevována shodně C-Osm i výrazně záporná C-H<sub>2</sub>O. U IADHS nacházíme vedle negativní C-H<sub>2</sub>O i negativní EWC, zatímco u CSWS je koncentrační schopnost zachována a EWC je normální, resp. pozitivní v relaci k hyponatremii. V případě IADHS jde o hyponatremii diluční, v případě CSWS nacházíme hyponatremii spíše depleční. Hypernatremie při postižení CNS souvisí často se vznikem centrálního diabetu insipidu. Mezi základní příznaky DI patří tvorba hypoosmolální moči s osmolalitou nižší než je sérová. FE-Na<sup>+</sup> bývá normální, ale její pokles je možný v souvislosti s dehydratací a retencí natria. C-EI je většinou normální, EWC je zvýšená v závislosti na deficitu ADH a ztrátě koncentrační schopnosti, diurézu hodnotíme jako vodní. Rutinní monitorování funkčních parametrů u pacientů s postižením CNS by mohlo při racionální infuzní a diuretické terapii vést k menším výkyvům v efektivní osmolalitě, a tím i k menšímu sekundárnímu poškození centrálního nervového systému již narušeného primárním inzultem.

Vyšetření specifické hmotnosti moči (sp. hm.) je metodou jednoduchou avšak zavádějící a na našem pracovišti ji nepoužíváme. Sp. hm. je úměrná nejen počtu ale též i hmotnosti solutů v moči a koreluje s osmolalitou u normální moči, která obsahuje nejvíce soluty jako Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, urea, kreatinin, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>. Zde každých 30–35 mosm/kg přibližně zvyšuje sp. hm. o 0,001. V případě např. glykosurie, terapie manitolem, podání rentgenového kontrastu, vysokých dávek penicilinových antibiotik dochází ke zvýšení sp. hm. až na hodnoty 1030–1040 bez vzestupu osmolarity moči, která může být např. izostenurická. Jelikož u polymorbidních pacientů s velkou heterogenitou postižení dochází ke kumulaci nejrůznějších vlivů s potencionálním efektem na sp. hm. dáváme přednost výše uvedenému vyšetření koncentrační schopnosti pomocí funkčních renálních parametrů.

## ■ Vyšetření acidifikace moči

Vyšetřujeme pH moči, sérový anion gap korigovaný na hladinu albuminu (SAG), močový anion gap (UAG) a močový osmolal gap (UOG) (tab. 24.19.).

$$UAG = U \cdot Na^+ + U \cdot K^+ - U \cdot Cl^-$$

Jde o parametr s výpovídající o močové exkreci bikarbonátu a acidifikaci moči. Jeho normální hodnota by měla být menší než 0, v intenzivní péči tolerujeme hodnoty do +5 mmol/l. Při deficitu reutilizace bikarbonátu v tubulech a jeho úniku do moči jako sodné či draselné soli je parametr pozitivní. Též při deficitu sekrece NH<sub>4</sub><sup>+</sup> jako chloridu.

$$UOG = U \cdot Osm - (2 \cdot U \cdot Na^+ + 2 \cdot U \cdot K^+ + U \cdot U)$$

Normálně nad 150 mosm/l, pokles souvisí s poruchou vylučování H<sup>+</sup> (viz níže), upřesňuje diagnózu pomocí UAG.

Poruchy acidifikace moči (RTA) mohou vznikat sekundárně na základě poměrně širokého spektra inzultů. Nejčastější příčinou jsou nefrolitiáza, obstrukční uropatie obecně (až u 25 %), další častou příčinou jsou tubulointerstiální nefritidy. Hyponatriuretické stavy spojené s masivní retencí Na<sup>+</sup> a jeho sníženou dodávkou do distálního tubulu mohou narušením voltážního potenciálu potřebného pro distální sekreci H<sup>+</sup> způsobit poruchu distální acidifikace. Protrahovaný prerenální syndrom spojený s redistribucí renálního průtoku či přechodná ischemie může způsobit alespoň částečný defekt tubulárních transportních mechanismů na úrovni renální dřeně, a tím i poruchu distální acidifikace moči. Z lékových příčin renálních tubulárních acidóz v intenzivní péči je třeba připomenout acetazolamid a amfotericin. Frekvence sekundární RTA je ve všeobecné resuscitační péči 5,8 % (soubor 225 pacientů), z toho RTA hypokalemická u 4,9 % (11 pacientů) a RTA hyperkalemická u 0,9 % (2 pacienti). Pro terapii není u kriticky nemocných pacientů důležitá exaktní diferenciace proximální a distální RTA, ale především odlišení hyperkalemické formy RTA a event. RTA IV od nejčastější hypokalemické RTA. Signifikantním laboratorním nálezem je hyperchloremická metabolická acidóza s normálním SAG, spojená s hypernatremií, hypofosfatemii, hypokalcemií a normochromií hypomagnezemií. Důležité je vyloučení střevní ztráty bikarbonátu, např. duodenálním drénem, jejunostomií nebo v rámci ileózního stavu se sekvestrací tekutiny v tenkém střevě. Při vyhodnocování SAG je nutno ji korigovat na hladinu albuminu, neboť hypalbuminémie ji snižuje, což je zvláště aktuální u pacientů v intenzivní péči (tab. 24.19.). Pro poruchu renální acidifikace svědčí současně pH moči nad 6,5, i když může být variabilní v souvislosti se stupněm acidózy. UAG je považována za relativně validní marker sekrece netitrovatelné acidity, podle některých zdrojů existuje lineární závislost mezi její zápornou hodnotou a sekrecí NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. Toto platí při nepřítomnosti ketolátek, salicylátů, či penicilinových antibiotik, které způsobují její falešnou pozitivitu. Při masivních ztrátách bikarbonátu do moči s pH > 6 je UAG méně hodnotným markerem sekrece NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. Byl pozorován efekt

speciálních nutričních substrátů, především alanylglutaminu na zvýšení vylučování netitrovatelné acidity a negativitu UAG. Pokles UOG pod 150 mosm/kg, u těžkých poruch pod 100 mosm/kg souvisí s poruchou renální acidifikace. Její význam je v přesnějším odhadu močové koncentrace  $\text{NH}_4^+$ , který není vždy vylučován jako chlorid a nemusí být tedy zahrnut do výpočtu UAG. Neměla by tedy být např. ovlivněna neměřitelnými anionty jako ketolátky, které mohou podcenit odhad vylučování  $\text{NH}_4^+$  podle UAG. Toto však platí jenom pro případ, kdy není jejich koncentrace v moči excesivní, tj. pokud se v moči nevyskytují v nedisociované podobě, která není zahrnuta ve výpočtu jako  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ . Diagnózu doplňuje komplexní funkční vyšetření s normální či lehce sníženou GF, tubulární osmotickou diurézou. Jako neproveditelné považujeme v kritických stavech acidifikační pokusy nebo furosemidový test, který může v případě tubulární osmotické diurézy a polyurie destabilizovat pacienta. Lze upřesnit diferenciální diagnózu proximálního a distálního typu stanovením křivky závislosti močového pH na hladině plazmatického bikarbonátu při jeho substituci. Velmi přínosné pro diagnózu by bylo vyšetření  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{pCO}_2$  v moči a gradientu močové  $\text{pCO}_2$ - $\text{p}_a\text{CO}_2$ , zvláště při možnosti provedení zátěžového testu bikarbonátem.

RTA může vznikat sekundárně u poměrně širokého spektra onemocnění ledvin a urychlit tak průběh základního onemocnění směrem k renálnímu selhání. V jisté fázi tak můžeme zachytit metabolickou acidózu, která je kombinací hyperchloremické acidózy spolu s anion gap pozitivní acidózou v rámci počínající renální insuficience. S rozvojem acidózy při renální insuficienci se někdy SAG zvyšuje jen málo a může se pohybovat okolo 20 mmol/l. Současně ale nacházíme výraznější pokles GF, kdy při hodnotách pod 0,6, resp. 0,4 ml/s, dochází ke ztíže-

nému vylučování  $\text{H}^+$ , což je dáno poklesem fosfátové diurézy i produkce  $\text{NH}_4^+$ . Následně stoupají S-U a S-Kr, jejichž hladiny u renálních tubulárních acidóz jsou typicky subnormální, též bychom nacházeli vyšší hladinu fosforu a normální či vyšší hodnoty magnezia. U renálních tubulárních acidóz se setkáváme naopak s hypofosfatemii a někdy i hypomagnezemií. Tubulární osmotická diuréza se u renální insuficience plně rozvíjí při poklesu GF pod 0,8 ml/s, při relativně zachovalé glomerulární filtraci v rámci renální tubulární acidózy by mohla souviset s poruchou tubulárních funkcí. Pokud se jedná o RTA v rámci tubulointersticiální nefritidy, může být přítomna různě vyjádřená porucha koncentrační schopnosti, event. až obraz smíšené diurézy.

### 24.7.2. Vyšetření sérových a močových proteinů

Problematické určení GF jako C-Kr pomocí inulinu nebo s využitím izotopových metod vede k hledání jiného spolehlivějšího a citlivějšího markeru pro diagnózu renální dysfunkce v intenzivní péči. Jedním z těchto markerů je i cystatin C. Je to blokátor cysteinových proteáz, neglykosylovaný bázičkový protein produkovaný konstantní rychlostí jadernými buňkami organismu, který je volně filtrován glomeruly a katabolizován renálními tubuly. Jeho sérová koncentrace je nezávislá na pohlaví a svalové hmotě, pravděpodobně je méně závislá na věku než S-Kr. Jako marker je cystatin C více senzitivní než kreatinin ve vztahu ke GF, je vhodný pro časnou detekci i malých poklesů GF, tj. stavů, kde je časná terapie rozhodující. S-Kr se zdá být výhodnější pro detekci přechodných změn GF u pacientů s již chronickým renálním postižením.

Další možností hodnocení glomerulární a tubulární funkce jsou detekce různých typů proteinurie. Jsou to především tubulární proteinurie s únikem peptidů o molekulové hmotnosti do 60 kDa, jako jsou  $\beta_2$ -mikroglobulin,  $\alpha_2$ -mikroglobulin (retinol vázající protein),  $\alpha_1$ -mikroglobulin. Tubulární proteinurii způsobuje každá porucha proximálního tubulu, který je ovšem při inzultu s ohledem na energetickou náročnost transportních a metabolických pochodů v něm probíhajících poškozen téměř vždy. Uvedené markery jsou proto velice senzitivním, avšak málo specifickým markerem renálního poškození. Byla prokázána souvislost mezi indexem mikroalbuminurie/hodnota močového kreatininu a Injury Severity Score u polytraumat během 24 hodin po příjmu, což lze interpretovat jako úměrnost mezi glomerulární permeabilitou a rozsahem traumatu. Návaznost na morbiditu a mortalitu nebyla prokázána. Dalším důležitým typem proteinurie je sekreční proteinurie

Tab. 24.19. Diferenciálně diagnostické schéma SAG normálních metabolických acidóz. Pro diagnózu RTA je potřeba širšího vyšetření homeostázy, než jsou uvedené parametry

#### SAG 10–18 mmol/l, hyperchloremie

1. vyloučení podílu diluční etiologie při rehydrataci
2. vyloučení zvýšeného přísunu chloridů (HCl, ArgCl,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , LysCl)
3. ztráty bikarbonátu střevem či ledvinami (RTA), dále dělení podle UAG a UOG
  - a) UAG negativní, UOG nad 150 – susp. střevní ztráta (průjmy, duodenální dren, ileostomie, pankreatická fistula, ureterosigmoideostomie, neovesica)
  - b) UAG pozitivní při vyloučení přítomnosti ketolátek, salicylátů a penicilinových antibiotik v moči, UOG pod 150, resp. pod 100 – susp. RTA
    - $\text{K}^+$  norm. či snížené, pH moči > 6,5 – RTA hypokalemická
    - $\text{K}^+$  zvýšené, pH moči > 6,5 – RTA hyperkalemická, při pH moči < 6,5 vyloučit RTA IV

způsobená únikem bílkoviny vlastního parenchymu ledvin do moči. Zde je nejdůležitějším markerem stanovení aktivity lyzozomálního enzymu N-acetyl- $\beta$ -D-glukosaminidázy v moči nebo stanovení Tamova-Horsfallova glykoproteinu, který vystylá lumen ascendentní Henleho kličky a je základem močových válců. Studie věnované tubulární a sekreční proteinurii v intenzivní péči většinou odhalují tubulární poškození až u 30 % pacientů, u kterých není poškození ledvin patrné standardními vyšetřovacími metodami, včetně funkčního vyšetření ledvin.

Je třeba zmínit i vyšetření glykosurie a močového sedimentu, jejichž využití se u kriticky nemocných neliší od interpretace výsledků tak, jak je známe z vnitřního lékařství. Důležitý je nález granulovaných a hyalinních válců pro diagnózu akutní tubulární nekrózy, nález erytrocytárních válců pro diferenciální diagnostiku renálního krvácení a leukocytárních válců pro diagnostiku zánětu.

### 24.7.3. Endogenní regulátory renálních funkcí

Endoteliny jsou skupinou proteinů vylučovaných vaskulárním endotelem, ve zvýšené míře např. za podmínek systémového zánětu nebo oběhového selhání až u kardiální, nebo nekardiální etiologie. Jedná se o endogenní faktory jejichž zvýšená exprese souvisí s vazokonstrikcí renální mikrocirkulace, poklesem GF a nástupem renálního selhání. Endoteliny jsou důležitým mediátorem renální dysfunkce za septických podmínek. Hladiny endogenního endotelinu I (ET-I) indukovaného u syndromu systémové zánětlivé odpovědi dobře korelovaly s vazokonstrikcí vas afferens a s poklesem renálního průtoku krve a GF. Hladiny ET-I byly nalezeny zvýšené v intenzivní péči u pacientů s rozvojem renálního selhání a jejich další vzestup asocioval se špatnou prognózou. Vazokonstrikční vlastnosti ET-I jsou oponovány vzestupem dalších hormonů, jako je atrální natriuretický peptid (ANP) a obráceně. Uvolňování ANP souvisí s aktivací srdečního endokardu, předpokládá se u něj renoprotektivní, natriuretický a diuretický efekt. Tonizací vas efferens zvyšuje filtrační frakci a GF bez ovlivnění renálního průtoku krve, snižuje sekreci reninu v ledvině a redukuje efekty angiotenzinu. ANP antagonizuje renální i vaskulární efekty vazopresinu. Byl ověřen benefit ANP pro udržení diurézy a zlepšení mortality u oligurického renálního selhání. Byl prokázán stimulační efekt ET-I na uvolňování ANP in vivo a in vitro. Zvýšené hladiny ANP a ET-I byly nalezeny při sepsi s MODS, což potvrzuje roli endotelu v uvolňování obou substancí. ANP podávaný parenterálně jako diuretikum vykazuje tubulární natriure-

tický efekt, způsobuje dilataci vas afferens, konstrikci vas efferens a zvyšuje glomerulární filtraci bez změny renálního průtoku krve. Byl prokázán jeho příznivý renoprotektivní efekt s dopadem na morbiditu a potřebu dialýzy u oligurického renálního selhání.

Důležitým endogenním regulátorem renální hemodynamiky, tubuloglomerulární zpětné vazby, glomerulární filtrace a natriurézy je oxid dusnatý (NO). Byl prokázán efekt blokátorů NO syntetázy (iNOS) na zvyšování sekrece reninu, aktivity angiotenzinu II, zvyšování intrarenální cévní vaskulární rezistence a poklesu renálního průtoku krve. Zdá se, že existují dva intrarenální zdroje NO s relativně opačným efektem na homeostázu. Endoteliální NO uvolňovaný při vzestupu perfuzního tlaku je mediátorem tlakové natriurézy, NO produkovaný macula densa je jedním z mediátorů tubuloglomerulární zpětné vazby vedoucí ke zvýšení tonu vas afferens a poklesu diurézy. Vzájemnou součinností obou systémů dochází za fyziologických podmínek k udržení homeostázy a tekutinové bilance.

Adenozin je důležitým mediátorem tubuloglomerulární zpětné vazby (TGF) mezi macula densa a extraglomerulárními mezangiálními buňkami, afferentní arteriolou a granulárními buňkami. Jeho účinek je rychlý a krátce trvající. Adenozin též blokuje uvolňování reninu. TGF mediovaná vazokonstrikce a redukce uvolňování reninu následkem elevace koncentrace NaCl v oblasti macula densa distálního tubulu může být blokována teofylinem nebo specifickými blokátory na úrovni adenozinového A1 receptoru. Toho využíváme při podávání kontinuální infuze aminofylinu, který by měl blokadou fosfodiesterázy snižovat degradaci cyklického adenozinmonofosfátu, a tím snížit koncentraci adenozinu i v ledvinách. Výsledný efekt je zlepšení diuretické odpovědi s možností redukce dávek jiných, především kličkových diuretik.

Ve snaze zlepšit morbiditu a mortalitu renální dysfunkce v intenzivní péči jsou hledány nejen optimální renoprotektivní režimy, ale i působky vykazující renoproliferační efekt, které by zlepšily reparaci poškozených ledvin i po proběhlém inzultu. Mezi ně patří regulační růstové peptidy jako insulin-like growth factor (IGF-I), který je v poslední době podáván rekombinantní v klinických experimentech. Jeho podávání před rozsáhlými vaskulárními výkony na hrudní aortě redukovalo procento pacientů se zhoršením renálních funkcí z 33 % v kontrolní skupině na 22 % ve skupině kde byl podán IGF-I.

Další slibnou skupinou peptidů jsou kostní morfogenetické proteiny, tzv. osteogenní proteiny (OP). Původně byly identifikovány pro jejich vlastnost indukovat tvorbu endochondrální kosti na extraskeletálních místech. Obecně je jejich vlastností indukce

celulární migrace, růstu a diferenciace. Osteogenní protein 1 (OP-1) je syntetizován v ledvinách během jejich vývoje a indukuje diferenciaci metanefros. Genetické studie na myších s delecí genu pro OP-1 prokázaly jejich úhyn na renální selhání první den života. Recentní studie na krysách s navozeným renálním selháním na podkladě ischemie a hypoperfuze a na podkladě toxickém demonstrovala protektivní efekt OP-1 při podání před i po hypoxickém i toxickém inzultu. Navíc skupina myší léčených OP-1 vykazovala menší množství apoptotických buněk 5 dní po ischemii. Mikroskopický obraz prokázal zvýšenou proliferaci buněk proximálního tubulu kortikálních nefronů a nefronů v zevní dřeni u OP-1 léčených krys. OP-1 podáván jak před, tak i po poranění tlumil expresi ICAM-1 v ledvině, tj. celulárních adhezivních molekul, a tím i akumulaci neutrofilů a rozvoj sekundárního cytokiny mediovaného zánětlivého poranění.

Prostaglandiny jsou funkčně heterogenní skupina látek vznikajících z nenasycených mastných kyselin. Mají prokázaný přímý efekt na renální hemodynamiku, ovlivňují produkci reninu a efekty angiotenzinu na ledviny, mají převážně tlumivý efekt na účinek ADH na renální tubuly. V intenzivní péči, kde předpokládáme často vysokou aktivitu systému renin-angiotenzin-aldosteron a ADH, proto velice uvážlivě indikujeme blokátory syntézy prostaglandinů (neopiátová analgetika), zvláště u septických pacientů s existující renální dysfunkcí.

Klíčová pro aktivaci angiotenzinu I je renální produkce reninu v juxtaglomerulárním aparátu. Konverzi enzymem (ACE) na angiotenzin II vzniká oktapeptid s vazokonstrikčním efektem a s efektem na uvolňování aldosteronu. Vazokonstrikční efekt více vyjádřený na vas efferens vede ke zvýšení filtrační frakce a udržení GF i u stavů zhoršené renální perfuze, které jsou v intenzivní péči velice časté. Zvýšená angiotenzinová aktivita je v sepsi běžná. Proto indikujeme ACE inhibitory z hemodynamické indikace velice obezřetně, neboť jejich efekt na ledviny může být velice kontraproduktivní. Renoprotektivní indikace prakticky nemá v intenzivní péči opodstatnění. Bezpochyby zajímavou skupinou léků budou v blízké budoucnosti přímé blokátory receptoru pro angiotenzin II. Již první studie na prasečím modelu hypovolemického šoku vykazují až překvapivě příznivý efekt na perfuzi splachniku.

V rámci šokových stavů byl prokázán vliv radikálního poškození ledvin. Zhoršení renálních funkcí bylo doprovázeno zvýšenou hladinou lipidových peroxidů a aktivitou superoxid dismutázy a glutathion peroxidázy oproti kontrolním skupinám pacientů.

#### 24.7.4. Hodnocení funkce ledvin ve skórovacích systémech

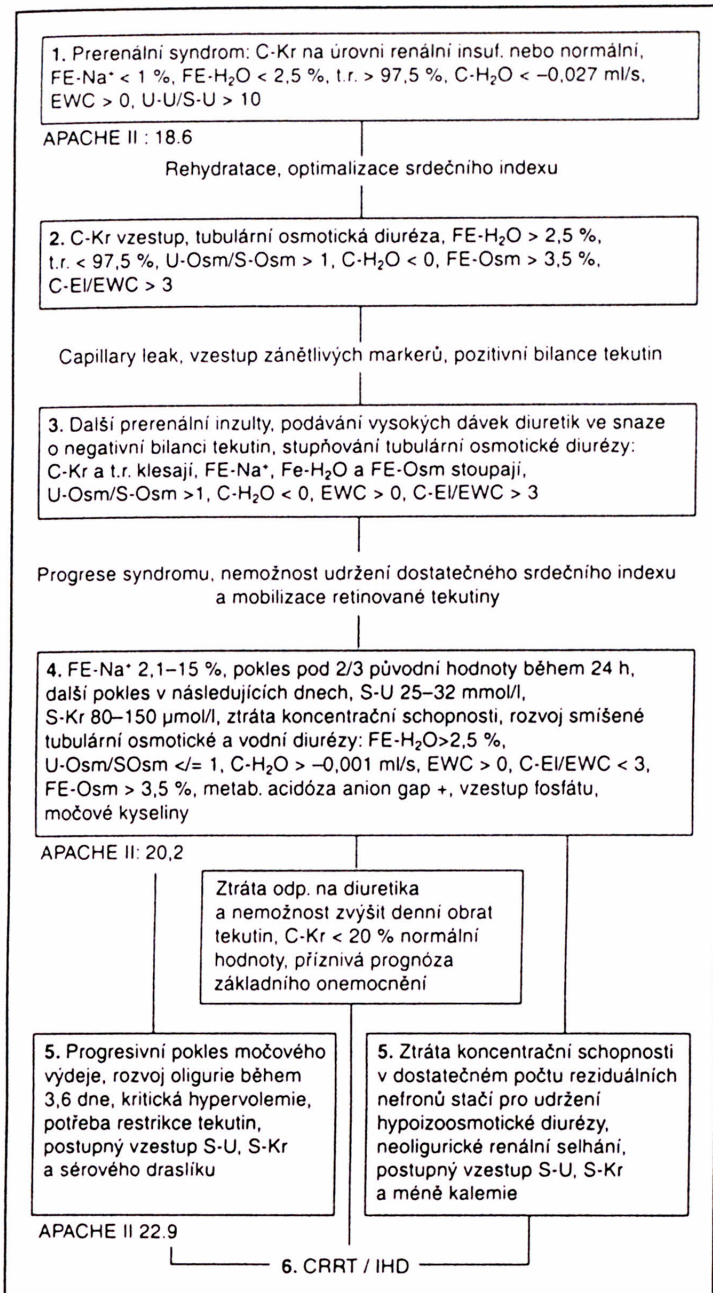
V souvislosti s výše zmiňovaným významem renální dysfunkce pro morbiditu a mortalitu pacientů v intenzivní péči je zřejmý i význam adekvátního hodnocení renálních funkcí ve skórovacích systémech. Ty charakterizují celkový aktuální stav pacienta a podle celkového skóre jsou derivována určitá doporučení pro diagnostiku a terapii kritických stavů. Např. největší posun v mortalitě u pacientů léčených kontinuální eliminační metodou (CRRT) ve srovnání s pacienty léčenými intermitentní dialýzou (IHD) byl nalezen ve skupině intermediálního Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score (APACHE II) 20–29 bodů s přítomností 2–4 selhávajících orgánů.

V souboru renálně selhávajících septických pacientů nebyl nalezen statisticky významný posun v APACHE II skóre v průběhu rozvíjejícího se renálního selhání. Průměrné hodnoty APACHE II byly 18,6 při příjmu na oddělení, 20,2 ( $p > 0,05$ ) v den ztráty tubulární osmotické diurézy s následným přechodem do izostenurie a 22,9 ( $p > 0,05$ ) v den dosažení oligurie nebo poslední den terapie u non-noligurických forem (obr. 24.9.). Výsledky sledování hodnot S-Kr a S-U u renálně insuficientních a renálně selhávajících pacientů navíc poukazují na nedostatečnost skórovacích systémů rutinně používaných v intenzivní péči. Systémy přirozeně nevystihují základní onemocnění, navíc se zdá že nezohledňují ani renální dysfunkci. Skórovací systém APACHE II používá S-K<sup>\*</sup> a S-Kr stejně jako Gorisův systém určený pro MODS. Sepsis Organ Failure Assessment (SOFA) skóre hodnotí S-Kr a výdej moči. Systém APACHE III používá nejen S-Kr a diurézu, ale i S-U a nehodnotí S-K<sup>\*</sup>. Nicméně systém APACHE III je zcela srovnatelný s APACHE II při hodnocení celkové morbiditě a mortality.

Závěrem lze tedy shrnout, že používané skórovací systémy operují s biochemickými a klinickými parametry, které jsou vztahu k časné diagnóze renální dysfunkce u kriticky nemocných pacientů parametry druhořadými. Zahnutí alespoň C-Kr by mohlo být přínosem pro lepší zohlednění renální deteriorace v používaných skórovacích systémech při všech známých faktorech, které ovlivňují její interpretaci v intenzivní péči.

#### 24.7.5. Renální funkční parametry při renální insuficienci a progresi do renálního selhání

Na obr. 24.10. je uvedeno schéma průběhu některých běžně sledovaných veličin v závislosti na stavu



Obr. 24.9. Typický průběh renálního selhání v rámci multiorganové dysfunkce při sepsi

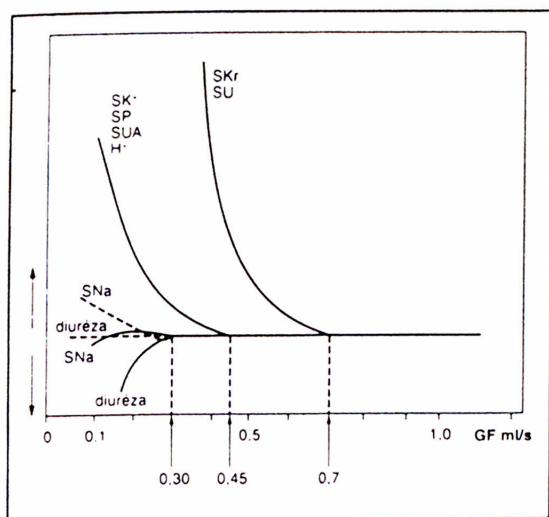
Index C-EI/EWC platí pro hodnoty EWC > / = 0.

glomerulární filtrace (blíže viz popis). Z obrázku je zřejmá postupná ztráta glomerulární funkce, následovaná selháním tubulární kompenzace a v poslední řadě ztrátou koncentrační schopnosti. Typický průběh směrem k »delayed onset renal failure« v rámci MODS znázorňuje obr. 24.9.

U 10 z 19 (52,6 %) těžce renálně insuficientních pacientů byly nalezeny normální až lehce zvýšené hodnoty S-Kr do 150 μmol/l, S-U byly zachyceny normální u 2 (10,5 %). Ve skupině pacientů s nižšími hladinami urey a kreatininu byl zachycen únik bikarbonátu do moči u 4 (40 %) způsobený buď předchozí adaptací na chronickou respirační acidózu, nebo renální tubulární acidózou. Obraz funkčního selhání ledvin byl zachycen u 17 (89,5 %) pacientů.

Všichni měli pozitivní EWC a 94,1 % mělo pozitivní EWC a současně negativní C-H<sub>2</sub>O což korelovalo se zvýšenými hodnotami urey v moči. Byl zaznamenán relativně uniformní průběh FE-Na<sup>+</sup> v souvislosti se zhroutením odpovědi na diuretika. FE-Na<sup>+</sup> postupně stoupala až na průměrnou hodnotu 12,1 % spolu s tubulární osmotickou diurézou potencionovanou vysokými dávkami furosemidu (nad 3 mg/kg/den). Během 24 hodin docházelo k poklesu FE-Na<sup>+</sup> na průměrnou hodnotu 5,3 %, což bylo následováno změnou typu diurézy na smíšenou vodní a osmotickou diurézu a ztrátou koncentrační schopnosti (94,7 %). V případě zachované odpovědi na diuretika nebo současně podávané kontinuální infuze bikarbonátu nedocházelo při změně diurézy a koncen-





Obr. 24.10. Průběh některých biochemických parametrů v závislosti na poklesu glomerulární filtrace (clearance endogenního kreatininu). Všichni pacienti měli tendenci k metabolické acidóze s hraničním až zvýšeným anion gap při poklesu C-Kr pod 0,45 ml/s. Ztráta koncentrační schopnosti byla zachycena při poklesu pod průměrnou hodnotu 0,30 ml/s. Ztráta produkce hypotonické moči při oligurickém renálním selhání většinou asociuje s přechodným vzestupem sérového natria následovaném jeho poklesem při pozitivní bilanci tekutin. Průběhy natremie a diurézy při nonoligurickém renálním selhání jsou vyznačeny přerušovanými čarami. Zde pokračující produkce hypotonické moči vede k více vyjádřenému vzestupu sérové natremie.

Vysvětlení zkratk:

SUA = neměřené anionty séra.

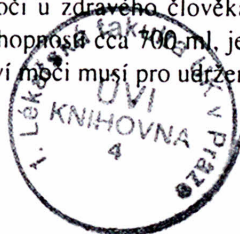
H<sup>+</sup> = aktivita vodíkových iontů plazmy, ostatní zkratky viz jejich seznam.

trační schopnosti k výraznému poklesu FE-Na<sup>+</sup>. C-Kr se v uvedený den pohybovala v rozmezí 0,02 až 0,62 ml/s s průměrnou hodnotou 0,30 ml/s. Pozorovaný patofyziologický proces nebyl doprovázen statisticky významným poklesem v diuréze (4130 ml/24 h vs. 3200 ml/24 h). S-U byla u 42,1 % pacientů mezi 25–32 mmol/l, všichni ostatní měli nižší hodnoty, 5 pacientů pod 15 mmol/l (26,3 %). S-Kr byl normální nebo elevovaný do 150 μmol/l u 12 pacientů (63,2 %). S-K<sup>+</sup> bylo u všech normální. Postupně se mírně zvyšoval SAG s tendencí k metabolické acidóze, stoupaly hodnoty fosfátu a močové kyseliny. 16 pacientů přešlo do oligurického renálního selhání a oligurie bylo dosaženo v průměru do 3,6 dne.

Výsledkem studie bylo sestavení funkčního modelu selhávající ledviny u syndromu multiorgánové dysfunkce s pomocí klinicko-biochemických parametrů. Kumulace prerenálních inzultů a septických a nefrotoxických efektů postupně vede k poklesu glomerulární filtrace a k indukci tubulární osmotické diurézy. V případě dalšího zhoršování renální dysfunkce dochází typicky spolu s klesající clearancí kreatininu k přesmyku z maximálně indukované kompenzatorní tubulární osmotické diurézy na smí-

šenou vodní a tubulární osmotickou diurézu se ztrátou koncentrační schopnosti a izostenurií. Tento patofyziologický moment je možno vysvětlit jako regulační efekt tubuloglomerulární zpětné vazby a snížení glomerulární filtrace v reziduálních nefronech v souvislosti s kriticky zvýšeným tubulárním průtokem v přeplněných tubulech reziduálních nefronů. Mechanismus je pravděpodobně humorální, lokalizovaný do oblasti macula densa v distálním tubulu spolu s hydrodynamickým efektem tubulárního flow a vnitřními regulačními vlastnostmi glomerulu. V této fázi dochází obvykle i k významnému zhoršení odpovědi na diuretika, což spolu s nemožností koncentrovat moč dále limituje možnost eliminace uremických toxinů. Jejich sérová hladina je v této fázi s výjimkou urey v typickém rozmezí 25 až 33 mmol/l nevýznamně zvýšená, odpady moči za 24 hodin však klesají. Je samozřejmé, že tito pacienti musí mít již v předchozím průběhu maximální možný renoprotektivní režim. To znamená především optimalizaci hemodynamiky a srdečního indexu spolu s kombinací diuretik. Pokud dojde v této fázi k uvedeným změnám ve funkčních klinicko-biochemických parametrech spolu s dalším poklesem diurézy, dochází vždy k dalšímu poklesu GF, protože tito pacienti již nejsou schopni zvýšit močovou koncentraci kreatininu. Pokud není na stav promptně reagováno spuštěním CRRT zde ještě ve formě renální podpory, dochází obvykle k vzestupu urey, kreatininu a většinou i poklesu diurézy s přechodem do oligurického nebo neoligurického renálního selhání, a to v časovém horizontu 3–4 dnů. Zde je již indikována plná náhrada renálních funkcí s rizikem vyšší morbidit pacientů. Mezitím dochází k dalšímu poškození tubulárních funkcí podáváním vysokých dávek kličkových diuretik, což může zhoršit a prodloužit dobu nutnou k reparaci renálních funkcí.

Standardní kritéria pro zahájení dialyzační léčby jsou neaplikovatelná pro kriticky nemocné pacienty. Vzestup urey a kreatininu je v závislosti na trvání renální insuficience doprovázen kumulací i jiných běžně nemonitorovaných katabolitů a uremických toxinů jako guanidinové látky, indoly, fenoly, myoinozitol, organické kyseliny a aromatické aminy a vede ke zhoršení celkové metabolické situace nemocného. Přítomnost oligoanurie je u kriticky nemocných v multiorgánové dysfunkci relativně pozdní známkou zhoršené funkce ledvin. Obvyklé množství moči u zdravého je přibližně 1 až 2 litry denně. Ze studií tisícových souborů kriticky nemocných je zřejmé, že optimální diuréza se u těchto pacientů nachází mezi 2–4 litry. Je-li obligatorní množství moči u zdravého člověka s normální koncentrační schopností cca 700 ml, je otázkou, jak velké množství moči musí pro udržení homeostázy vyloučit pa-



cient se septickým multiorgánovým selháním s obrovským metabolickým obratem a trvale narušovanou schopností koncentrovat moč. V posledních letech byl jednoznačně prokázán příznivý efekt CRRT na mortalitu renálně selhaných pacientů v intenzivní péči a renoprotektivní efekt kontinuální metody před intermitentní dialýzou s dvojnásobně vyšší incidencí přechodu přeživších pacientů do chronického dialyzačního programu. Navíc doba nutné náhrady renálních funkcí na intenzivní péči je kratší v případě kontinuální metody. Dosavadní výsledky naznačují, že doplněním celkového hodnocení klinického stavu pacienta o rutinní aplikaci klinicko-biochemických parametrů můžeme upřesnit časnou indikaci ke kontinuální eliminační metodě a snížit nutnou dobu terapie extrakorporální metodou, a tím snížit i náklady v intenzivní péči.

# ANESTEZIOLOGIE A NEODKLADNÁ PÉČE

4  $\frac{1999}{\text{ročník X}}$

Vydává Česká lékařská společnost J. Ev. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.

Vedoucí redaktor prof. MUDr. Jaroslav Počta, CSc., zástupce vedoucího redaktora MUDr. Ivan Herold, CSc.

Odpovědná redaktorka Ing. Lenka Šplíchalová.

Tiskne MTT, Za Poříčskou bránou 9, 186 00 Praha 8. Rozšiřuje ADLEX system, Pravouhla 26, 150 00 Praha 5.

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 330 Kč (384 SK), jednotlivé číslo 55 Kč (64 SK).

Informace o předplatném podává a objednávky českých a zahraničních předplatitelů přijímá Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.

Informace o podmínkách inzerce poskytují a objednávky přijímá Inzertní oddělení ČLS JEP, Vršovická 17, 101 00 Praha 10, tel./fax 71747235.

Podávání novinových zásilek povoleno Ředitelstvím pošt Praha č.j. nov 5184/95 ze dne 12.6.1995. Registrační značka MK ČR 6101.

Rukopisy zasílejte na adresy ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, nebo prof. MUDr. Jaroslav Počta, CSc., Milady Horákové 107, 160 00 Praha 6 (telefon 333 23 580), nebo ing. Lenka Šplíchalová, Sázavská 8, 120 00 Praha 2.

Rukopis byl dán do výroby 24. 4. 1999.

Zaslané příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČLS JEP, otištěné příspěvky nejsou honorovány.

Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent.

Zádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv.

Časopis zajišťuje Společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny a Společnost přednemocniční neodkladné péče a medicíny katastrof.

Zpracování pro Internet provádí EuroNet.Cz, spol. s r.o., Štěpánská 18, 110 00 Praha 1, tel. 02/22230702, fax 02/22230708, e-mail: medical @ euronet.cz, Internet: www.medical.cz.

Redakční rada:

Prof. MUDr. Jaroslav Počta, CSc., Praha 6

MUDr. Ondrej Bohuš, Zvolen, Slovensko

MUDr. Vladimír Černý, CSc., KAR, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Doc. MUDr. Václav Fessler, CSc., Fakultní nemocnice, Plzeň

MUDr. Ivan Herold, CSc., ARO Klauďánovy nemocnice, Mladá Boleslav

Doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., IKEM, Praha

MUDr. Marta Kulichová, CSc., ARO Martinské fakultní nemocnice, Martin, Slovensko

MUDr. Daniel Nalos, ARK Masarykovy nemocnice, Ústí n.L.

MUDr. Zbyňka Petrová, KAR Fakultní nemocnice, Olomouc

Doc. MUDr. Pavel Ševčík, CSc., ARO Fakultní nemocnice, Brno

Doc. MUDr. Jan Špunda, CSc., ARK Fakultní nemocnice, Praha 5

MUDr. Jan Šturma, CSc., KAR Fakultní nemocnice K.V., Praha 10

MUDr. Milan Ticháček, Záchraná služba, Opava

MUDr. Štefan Trenkler, KAR nemocnice Prešov, Slovensko

Prof. MUDr. Efim Racenberg, Homburg/Saar, SRN

## OBSAH:

Kazda A., Balík M., Jabor A.: Efektivní osmolalita a její poruchy . . . . .	142
Jabor A.: Natriuretické peptidy . . . . .	147
Balík M., Kazda A., Dohnal L.: Homeostatická indikace k podávání diuretik . . . . .	151
Jabor A., Kazda A.: Výukové možnosti u poruch metabolismu vody a iontů . . . . .	157
Kerekeš R., Kofránek J.: Princip a historický vývoj ventilačního modu ASV . . . . .	162
Filaun M., Petrák B., Lišková I., Dlask K.: Výsledky terapie kraniocerebrálních poranění u dětí . . . . .	167
Racek J., Novák I., Holeček V., Šrámek V.: Oxid dusnatý – jeho metabolismus a význam pro organismus . . . . .	169
Ševčík P., Kraus R., Sas I., Zvoníček V.: Možnosti prevence nozokomiálních infekcí spojených s intravaskulárními katétry . . . . .	174
Klimovič M., Fedora M., Šeda M., Nekvasil R., Dominik P.: Pulmonální katétr v pediatrické péči – zbytečnost nebo terapeutický přínos? . . . . .	180
Aktuality . . . . .	183
Přílohy: Vzdělávací program specializační přípravy, Regionální anestezie 3	

# Homeostatické indikace k podávání diuretik

BALÍK M.<sup>1</sup>, KAZDA A.<sup>2</sup>, DOHNAL L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, přednosta doc. MUDr. J. Páchl, CSc.

<sup>2</sup> Katedra klinické biochemie IPVZ, pracoviště Ústav klinické biochemie 1. LF UK a VFN, přednosta prof. MUDr. O. Engliš, DrSc.

## Souhrn

V intenzivní péči je relativně málo sledován a využíván efekt diuretik na natriové a vodní hospodářství i jejich vliv na renální metabolismus bikarbonátu. Tato práce se proto zaměřuje téměř výlučně na vliv podávání diuretik na homeostázu sodíku a vody a jejich efekty na acidobazickou rovnováhu. Z hlediska monitorování vnitřního prostředí pomocí funkčních renálních parametrů je podávání diuretik značně invazivní, a proto je studie integrální součástí monitorovacího systému, který vychází z počítačového programu LEDVINA.

Autoři této práce monitorovali efekty furosemidu (18 pacientů), hydrochlorothiazidu (8 pacientů), spironolactonu (14 pacientů), acetazolamidu (10 pacientů), amiloranu (4 pacienti) a manitolu (8 pacientů) u pacientů na resuscitačním oddělení pomocí počítačového programu, který pracuje se 17 vstupními běžně monitorovanými veličinami a 19 výstupy.

Benefit studie spočívá v objasnění exaktních mechanismů jejich účinku na renální úrovni a v definici parametrů vhodných ke sledování terapie konkrétním preparátem. Z nich potom vyplývá možnost jejich daleko širšího a správnějšího podávání z homeostatických indikací nebo vhodnosti zařazení některých méně používaných diuretik v rámci renoprotektivních režimů. Tomu by neměla rozhodně bránit relativně nízká cena těchto preparátů.

Klíčová slova: diuretika – intenzivní péče – funkční vyšetření ledvin – hypernatremie – hyponatremie – tonicita – osmolalita – acidóza – alkalóza

## Summary

### Homeostatic Indications for Administration of Diuretics

The effect of diuretics upon the sodium and water homeostasis and renal bicarbonate metabolism is seldom monitored and utilized in the intensive care setting. The study deals in detail with the impact of diuretics upon the sodium and water homeostasis and their effects on acid-base balance. The administration of diuretics is enough invasive from the point of view of homeostatic monitoring with the aid of renal function tests. Therefore this study is the integral part of the monitoring system which is based on the use of the computer programme „KIDNEY“.

The authors monitored effects of furosemide (18 patients), hydrochlorothiazide (8 patients), spironolactone (14 patients), acetazolamide (10 patients), amilorane (4 patients) and mannitol (8 patients) in critically ill patients using the computer programme working with 17 routinely monitored input values and 19 output parameters.

The study attempts to clarify the exact mechanisms of the action of diuretics and to define the parameters available for monitoring and prediction of the effects of the selected agents. The broader and more correct administration of diuretics in homeostatic indications or the inclusion of some of the less used agents into the renoprotective regimens could result from the study. This could be favoured by the acceptable costs of these agents.

Key words: diuretics – intensive care – renal function tests – hypernatremia – hyponatremia – tonicity – osmolality – acidosis – alkalosis

Anest. Neodkl. Péče, 10, 1999, No. 4, p. 151–156

## Úvod

Diuretika patří mezi jedny z nejčastěji používaných medikací v intenzivní péči. Při jejich podávání je sledován především aspekt diuretický, eventuálně renoprotektivní. Dále je v praxi využíván efekt některých diuretik na metabolismus kalia. Podstatně méně je v podmínkách intenzivní péče znám jejich efekt na natriové a vodní hospodářství, vliv na renální metabolismus bikarbonátu a acidobazickou rovnováhu nebo na kalcio-fosfátový metabolismus.

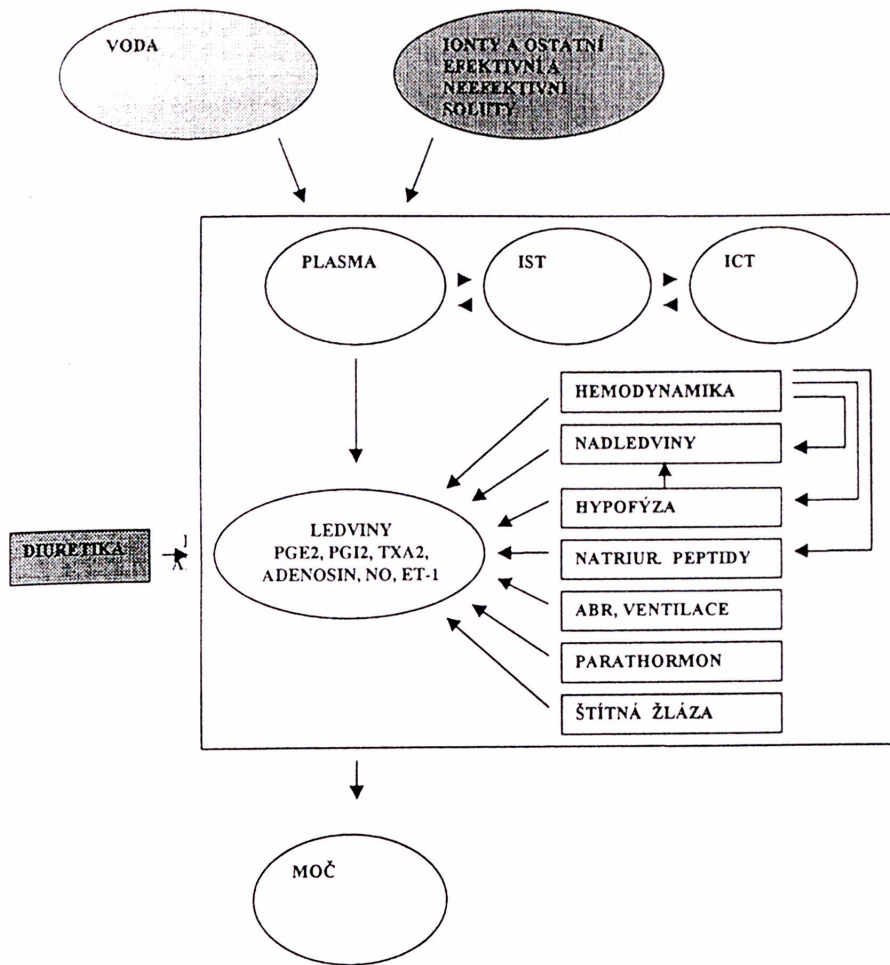
Diuretika významně ovlivňují renální funkce, které jsou dostupným způsobem sledovatelné pomocí funkčního vyšetření ledvin. Z pohledu monitorování vnitřního prostředí, jehož základem je širší spektrum funkčních renálních parametrů, je podávání diuretik značně invazivní (obr. 1) a zpětně ovlivňuje diagnostiku homeostázy pomocí funkčního vyšetření ledvin. Na podkladě předcházejících studií předpokládáme velmi dobrou využitelnost funkčního vyšetření ledvin pro management homeostázy u kriticky nemocných pacientů. Proto je i tato studie integrální součástí monitorovacího systému vnitřního prostředí, který vychází z počítačového programu LEDVINA (obr. 2).

Diuretika lze definovat jako specifické blokátory iontových kanálů. Různá diuretika vzájemně reagují s různými iontovými kanály v různých segmentech nefronu. Lze je

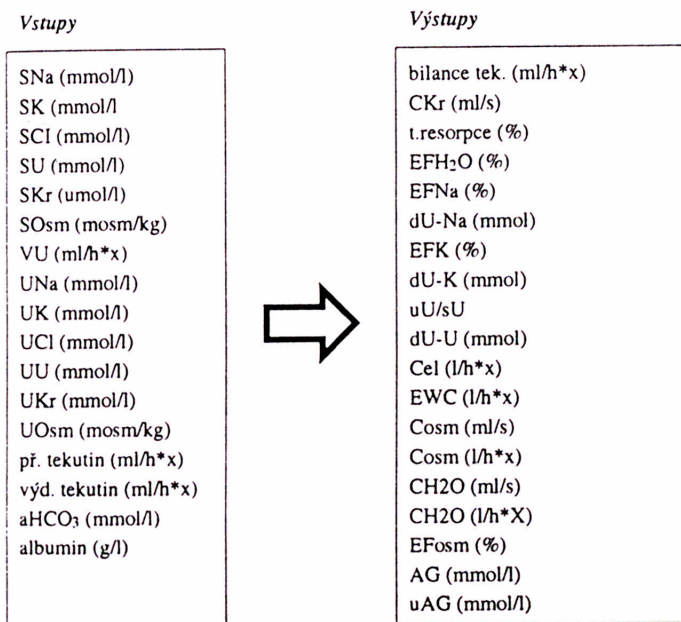
tedy klasifikovat tradičním způsobem jednak podle konkrétního cílového místa účinku, jednak výstižněji podle specifického iontového transportéru, na kterém účinkují.

Furosemid je vysoce účinné kličkové diuretikum s převahou účinku v ascendentní Henleově kličce a minimálně účinkující v proximálním tubulu blokadou karboanhydráz. Blokuje Na, K, 2Cl kotransport na luminální straně tubulární buňky, navozuje natriurézu, kaliurézu, narušuje doplňování dřeňového osmotického gradientu. Snížení voltážního potenciálu má za následek i větší únik  $Ca^{2+}$  a  $Mg^{2+}$ , naopak vyšší dávka sodíku do distálního tubulu potencuje jeho reabsorpci a sekreci  $K^+$  a  $H^+$ . Dlouhodobé podávání navozuje kompenzační mechanismy při hypertrofii buněk distálního tubulu.

Spironolacton je steroidní derivát, který je metabolizován v játrech na účinný kanreon, který svým antialdosteronovým efektem v distálním tubulu kompetitivně inhibuje výměnný mechanismus sekrece kalia a retence natria (Na, K-ATPasu). Jeho účinek je závislý na předchozím podílu aldosteronové aktivity na resorbci natria a sekreci kalia. Teoreticky možný efekt na snížení sekrece  $H^+$  a navození poklesu sérového pH způsobený únikem Na do tubulu by se mohl projevit jen při excesivním hyperaldosteronismu.



Obr. 1. Hlavní efektorové mechanismy vodního a iontového hospodářství v intenzivní péči



Obr. 2. Používaný počítačový program LEDVINA, verze 1.2

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum dostupné jen v perorální formě, účinkuje v distálním tubulu a ve sběrném kanálku blokádu NaCl kotransportu. Zvýšená intratubulární koncentrace natria ovlivněním voltážního

potenciálu navozuje kaliurézu a potencuje sekreci  $H^+$ . Thiazidy navíc přímo zlepšují zpětnou utilizaci bikarbonátu bez ohledu na minimální inhibiční efekt na karboanhydrázy v proximálním tubulu. Zvyšují reabsorpci  $Ca^{2+}$  v distálním

Tabulka 1. Průběh dUK a EFK u pacientů léčených spironolactonem\*

Parametr	0. den	1. den terapie	2. den terapie	3. den terapie
dUK (mmol/24 h)	90,2 +/- 66,6	89,6 +/- 62,8 (n.s.)	79,9 +/- 52,8 (n.s.)	87,3 +/- 67,6 (n.s.)
EFK (%)	156,43 +/- 94,89	147,13 +/- 90,21 (n.s.)	141,87 +/- 81,53 (n.s.)	154,33 +/- 85,52 (n.s.)
sK (mmol/l)	4,11 +/- 0,73	4,03 +/- 0,60 (n.s.)	4,47 +/- 0,71 (p < 0,05)	4,63 +/- 0,77 (p < 0,05)

\*průměry, sm. odchylka, hladiny významnosti rozdílů mezi hodnocenými dny a 0. dnem

Tabulka 2. Průběhy vybraných parametrů u pacientů léčených hydrochlorothiazidem\*

Parametr	0. den	1. den terapie	2. den terapie
sNa (mmol/l)	155,1 +/- 9,7	154,5 +/- 8,2 (n.s.)	151,0 +/- 9,4 (p < 0,02)
EFNa (%)	11,09 +/- 8,78	8,76 +/- 6,16 (n.s.)	13,05 +/- 13,70 (n.s.)
dUNa (mmol/24 h)	583,8 +/- 267,4	548,1 +/- 280,9 (n.s.)	520,6 +/- 227,5 (n.s.)
Cel (1/24 h)	4,775 +/- 1,983	4,439 +/- 2,020 (n.s.)	4,336 +/- 1,666 (n.s.)
EWC (1/24 h)	0,995 +/- 0,916	0,609 +/- 0,907 (p < 0,03)	0,356 +/- 1,114 (p < 0,002)
HCO <sub>3</sub> (mmol/l)	19,59 +/- 1,88	21,95 +/- 2,18 (p < 0,001)	25,01 +/- 2,65 (p < 0,001)

\* průměry, směrodatná odchylka, hladiny významnosti rozdílů mezi hodnocenými dny a 0. dnem

tubulu. Chronické podávání vede ke kompenzatornímu hyperaldosteronismu a ztrátě účinnosti.

Amilorid je perorální diuretikum se zcela opačným efektem na renální metabolismus kalia, bikarbonátu a při dlouhodobém podávání i natria. Cíl jeho účinku je v distálním tubulu a sběrném kanálku, kde blokuje reabsorpci Na<sup>+</sup>, způsobuje velmi mírnou natriurézu a nepřímo blokuje sekreci K<sup>+</sup> a sekreci H<sup>+</sup> a reabsorpci bikarbonátu.

Acetazolamid je inhibitor karboanhydrázy, především intracelulární karboanhydrázy II a intratubulárního izoenzymu IV v proximálním tubulu. Tím způsobuje inkompletní inhibici zpětné utilizace bikarbonátu a únik natria a kalia. Natriuretický a diuretický efekt je však z velké části kompenzován distálně.

Manitol je osmoticky aktivní polyol, který není resorbován po profiltrování glomerulem a účinkuje na všech pro vodu propustných místech nefronu. Maximálního efektu z kvantitativního hlediska dosahuje v oblasti proximálního tubulu.

Dopamin je vazoaktivní látka s vazodilatačním efektem na renální arterioly a přímým diuretickým efektem na úrovni Na, K-ATPasy v prox. tubulu. Kontinuální podávání aminophyllinu a bikarbonátu hodnotíme jako renální „rescue postupy“ u hroziícího renálního selhání. Aminophyllin jako blokátor fosfodiesterázy snižuje množství adenosinu v ledvinách. Klesá tedy i množství mediátoru tubuloglomerulární zpětné vazby při kritickém kompenzatorním přeplnění tubulů, blokáda adenosinu má efekt na renální arterioly a přímý diuretický efekt na renální tubuly. Podávání bikarbonátu vede při dosažení přípustného „base excess“ a tonicitě k překročení renálního prahu a overflow bikarbonátové diuréze, která je tubulární osmotická. Potencuje diuretický efekt ostatních diuretik a má protektivní vliv na proximální tubulus.

## Materiál a metody

Autoři této práce monitorovali efekty furosemidu (18 pacientů), hydrochlorothiazidu (8 pacientů), spironolactonu (14 pacientů), acetazolamidu (10 pacientů), amiloranu (4 pacienti) a manitolu (8 pacientů) u pacientů na resuscitačním oddělení pomocí počítačového programu LEDVINA verze 1.2, který pracuje se 17 vstupními běžně moni-

torovanými veličinami a 19 výstupy. Naše studie, monitorující renální dávky dopaminu, podávání aminophyllinu a bikarbonátu z renální indikace, nebyly dosud statisticky zpracovávány, studie zabývající se amiloridem nebyla uzavřena. Uváděné údaje jsou průběžným výsledkem studie, která byla přednášena v bloku „Ionty a vnitřní prostředí“ v rámci Hoderova dne 4. 6. 1998. U všech diuretik jsme monitorovali všechny vstupní a výstupní parametry. Při závěrečném hodnocení funkčních parametrů jsme se zaměřovali na několik parametrů typických pro průběh terapie určitým preparátem. Pro posouzení významnosti rozdílů hodnot mezi vzájemně srovnávanými dny byl použit Studentův párový t-test. Všichni pacienti byli adekvátně ventilováni, hemodynamicky stabilní, bez náhlých změn v nutriční i infuzní terapii, bez přítomnosti renálního selhání.

Dopad furosemidu na funkční renální parametry byl monitorován u 18 pacientů, u kterých došlo k rozvoji renálního selhání v rámci multiorgánové dysfunkce. Ve všech případech byl podáván ve vysokých denních dávkách nad 3 mg/kg. Sledovány byly průběhy exkrečních frakcí sodíku (EFNa), draslíku (EFK), typ diurézy, koncentrační schopnost a souvislost jejich změn s tonicitou a diurézou.

Spironolacton byl vyhodnocován u 14 pacientů s poruchami homeostázy. Indikací podání byla hypokalemie při současném podávání kličkových diuretik nebo sekundární hyperaldosteronismus. Monitorovali jsme EFNa, EFK, sérovou kalemii (SK) a denní ztráty kalia (dUK) před podáním preparátu a 1. až 3. den terapie ve snaze nalézt renální markery jeho účinku.

Hydrochlorothiazid byl monitorován u 8 pacientů. Indikací byla buď renální tubulární acidóza, nebo těžká porucha koncentrační schopnosti renální etiologie, dále snaha o zlepšení odpovědi na furosemid a snížení jeho dávek. Byly sledovány parametry sodného a draselného hospodářství, typ diurézy, koncentrační schopnost a ovlivnění acidobazické rovnováhy. Sledovali jsme možnou přítomnost jiných vedlejších efektů thiazidové terapie. Monitorovány byly den před nasazením terapie a první dva dny podávání.

**Tabulka 3.** Průběh vybraných parametrů při terapii amiloridem u 4 pacientů

Parametr	0. den	1. den terapie	2. den terapie
sNa (mmol/l)	143,0 (131,3 – 158,3)	140,5 (133,0 – 147,0)	138,7 (133,6 – 144)
EFNa (%)	2,96 (2,74 – 3,38)	4,38 (3,31 – 5,34)	6,70 (5,81 – 8,02)
dUNa (mmol/24h)	340,9 (264,6 – 393,6)	532,6 (426,4 – 645,8)	755,8 (558,2 – 981,3)
Cel (1/24 h)	3,360 (2,364 – 3,887)	4,705 (4,150 – 5,262)	6,029 (4,985 – 7,538)
EWC (1/24 h)	0,090 (-0,287 – +0,336)	-0,443 (-0,901 – -0,012)	-0,526 (-1,288 – +0,016)
sK (mmol/l)	4,105 (4,28 – 4,65)	4,44 (4,28 – 4,65)	4,61 (4,12 – 5,4)
EFK (%)	46,1 (25 – 70,1)	35,3 (22 – 61,9)	25,3 (15,2 – 41,5)
dUK (mmol/24 h)	153,9 (86,4 – 221,4)	142,0 (85,2 – 246)	97,4 (66,3 – 147)
HCO <sub>3</sub> (mmol/l)	33,1 (31,5 – 34,2)	30,7 (29,5 – 32,5)	28,0 (26,5 – 29,1)

\* průměry a rozptyly

**Tabulka 4.** Průběh vybraných parametrů při terapii acetazolamidem

Parametr	0. den	1. den terapie
dUNa (mmol/24 h)	368,9 +/- 112,1	580,8 +/- 262,7 (p < 0,01)
dUK (mmol/24 h)	185 +/- 67,8	216,6 +/- 42,0 (p < 0,03)
Cel (1/24 h)	3,759 +/- 0,970	5,572 +/- 1,681 (p < 0,005)
sHCO <sub>3</sub> (mmol/l)	30,19 +/- 1,88	26,26 +/- 1,11 (p < 0,001)

\* průměry, směrodatná odchylka, hladiny významnosti

Amilorid byl dosud sledován u 4 pacientů, kde jsme ho podávali v rámci posthyperkapnické alkalózy sdružené s overflow bikarbonátovou diurézou a hypokalemií. Monitorován byl den před nasazením diuretika a první 2 dny terapie. Sledovány byly efekty na metabolismus sodíku a draslíku, koncentrační schopnost a acidobazickou rovnováhu.

Sledovali jsme dopad acetazolamidu na renální funkce u 10 pacientů v den před začátkem i.v. podávání a první den terapie. Indikace jeho podání byla metabolická alkalóza a base excess, v jednom případě se jednalo o iatrogeně navozenou renální tubulární acidózu (RTA). Sledovány byly parametry sodného a draselného hospodářství a vliv na acidobazickou rovnováhu.

Vliv manitolu na funkční renální parametry jsme pozorovali u 8 pacientů. Ve všech případech byl podáván z anti-edematózní indikace. Pozorován byl jeho efekt na glomerulární filtraci, typ diurézy a koncentrační schopnost v poslední den podávání a den po jeho vysazení.

## Výsledky

Ve všech případech furosemid zvyšoval parametry tubulárně osmotické diurézy. Kromě toho také zvyšoval EFNa a denní ztrátu sodíku (dU-Na), ve všech případech zvyšoval dU-K, u 33,3 % zvyšoval i EFK. V rámci hodnocení koncentrační schopnosti nacházíme zvýšenou clearance bezelektrolytové vody (EWC) v porovnání se zvýšením

clearance elektrolytové (Cel). U pacientů s progredující renální insuficiencí byla nalezena významná potenciace tubulárních kompenzačních mechanismů. Byl pozorován progresivní vzestup EFNa a tubulární osmotické diurézy. Průměrná maximální dosažená EFNa byla 12,5 %. Pouze 1 pacient (5,5 %) měl EFNa v normálním rozmezí (1–2 %), byl u něj však diagnostikován hepatorenální syndrom. 9 pacientů (50,0 %) dosáhlo maximálních hodnot EFNa mezi 2,1 a 10 %, 3 pacienti (16,7 %) mezi 10,1 a 20,0 % a 5 pacientů (27,8 %) mezi 20,1 a 30,4 %. S progresí do renálního selhání docházelo k poměrně rychlému poklesu EFNa. Průměrná úroveň poklesu EFNa následující den po maximální hodnotě byla vždy pod 2/3 maximální hodnoty s průměrem 5,5 % (p < 0,05). Pokles EFNa byl u 15 pacientů (83,3 %) následován poklesem indexu UOsm/SOsm, indexu Cel/EWC a vzestupem clearance bezsoluové vody (CH<sub>2</sub>O). Typ diurézy se změnil ve smíšenou vodní a tubulární osmotickou diurézu, došlo ke ztrátě koncentrační schopnosti s izostenurií. Tyto změny v tubulárních parametrech nebyly doprovázeny signifikantním snížením diurézy ve dnech maximální EFNa (4354 ml za 24 h) a dnech následujícího poklesu EFNa (3376 ml/24 h) (p > 0,05).

Spironolacton s nástupem účinku (3 dny) zvyšuje SK, avšak nenacházeli jsme statisticky významný pokles v dUK a EFK (tab. 1). U uvedených pacientů byl spironolacton bez diferencovatelného efektu na EFNa, dU-Na a ostatní parametry. Blokáda aldosteronu snižuje reabsorpci Na v distálním nefronu, a teoreticky tím zhoršuje možnost vylučování H<sup>+</sup>. Vliv na acidobazickou rovnováhu nebyl pozorován.

U všech pacientů při CKr nad 0,3 ml/s hydrochlorothiazid (tab. 2) zvyšoval EFNa, Cel, dU-Na a potencoval tubulární osmotickou diurézu. To vedlo k poklesu SNa. Snižuje EWC a CH<sub>2</sub>O a zlepšuje koncentrační schopnost ledvin. Při dávkách 1–2 tbl denně nedocházelo ke zvýšení EFK, dU-K, či hypokalemii, pokud nebyla používána současně kličková diuretika. Zlepšením reabsorpce bikarbonátu dochází k mírnému vzestupu sHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, BE a sérového pH. Při dávkách námi používaných (1–2 tbl denně) jsme nenacházeli pokles močového pH. Močový AG (UAG) v první fázi mírně stoupá vlivem zvýšeného vylučování Na a K, postupně se zvýšenou reabsorpcí bikarbonátu dochází k většímu vylučování Cl a poklesu UAG. Při použití nízkých dávek jsme současně nenacházeli zhoršení glukózové tolerance.

Autoři statisticky neanalyzovali výsledky studie podávání amiloridu z homeostatické indikace s ohledem na ní-

**Tabulka 5.** Průběhy vybraných parametrů u pacientů léčených manitolem

Parametr	Terapie	Vysazení terapie
CKr (ml/s)	2,011 +/- 1,58	1,73 +/- 0,61 (n.s.)
tr (%)	96,0 +/- 3,4	96,8 +/- 2,4 (n.s.)
EWC (1/24 h)	1,003 +/- 1,910	2,504 +/- 3,482 (n.s.)
Cel (1/24 h)	2,710 +/- 1,709	1,946 +/- 2,439 (n.s.)

\* průměry, směrodatná odchylka, hladiny významnosti

ky počet pacientů. Výsledky jsou prezentovány v tabulce 3. Amilorid zvyšoval EFNa, dU-Na, Cel, parametry tubulárně osmotické diurézy. Docházelo k přechodnému poklesu SNa během prvních dní terapie a k poklesu EWC (a CH<sub>2</sub>O) a ke zlepšení koncentrační schopnosti ledvin. Snižoval EFK, dU-K, zvyšoval kalemii. Amilorid navozoval nevýznamný vzestup UAG, v první fázi zvýšeným vylučováním kationtů, dále potom zvýšeným vylučováním bikarbonátu. Nacházeli jsme pokles sHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, BE, mírný pokles pH.

Acetazolamid (tab. 4) vlivem na natriurézu a kaliurézu zvyšuje především Cel, méně dU-K a dU-Na. Ztráty kationtů jsou největší při kombinaci s jinými saluretickými působícími diuretiky. Rychle snižuje sHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, BE, pH, zvyšuje uAG.

V rámci terapie manitolem (tab. 5) nacházíme nekonstantně zvýšenou clearance kreatininu (CKr) výpočtem, neboť zvyšuje nejen diurézu, ale svým osmotickým efektem v tubulech i tubulární sekreci kreatininu, parametry overflow osmotické diurézy, zvýšené EFNa a EFK. Ovlivňuje koncentrační schopnost ledvin jako intratubulárně osmoticky působící faktor, měl by vést ke zvýšení EWC a poklesu CH<sub>2</sub>O. V naší studii jsme u relativně nehomogenního souboru pacientů nacházeli elevaci EWC, nicméně poměr Cel/EWC (průměr 2,702) neklesal významně.

## Diskuse

Benefit studie, zaměřující se téměř výlučně na dopad podávání diuretik na natriové a vodní hospodářství a efekty na acidobazickou rovnováhu, spočívá v objasnění exaktních mechanismů jejich účinku na renální úrovni a v definici parametrů vhodných ke sledování terapie konkrétním preparátem. Z nich potom vyplývá možnost jejich daleko širšího a správnějšího podávání z homeostatických indikací nebo vhodnost zařazení některých méně používaných diuretik v rámci renoprotektivních režimů. Tomu by neměla rozhodně bránit relativně nízká cena těchto preparátů.

Výsledky našich pozorování potvrzují předpoklad, že furosemid je indikován v terapii hyponatremie. Zvyšuje dU-Na, EWC (již v malé dávce) a následně tonicitu při substituci roztoky o vyšší efektivní osmolalitě, než je výsledná osmolalita moči. Jeho podávání tedy vede k depleci celkového tělesného poolu sodíku, avšak současně k významnější ztrátě bezelektrolytové vody, a tím k vzestupu sérové natremie. Intenzivní terapie kličkovými diuretiky patří mezi faktory narušující koncentrační schopnost v jejích efektorových mechanismech, v tomto případě blokádou doplňování dřevňového osmotického gradientu v ascendentní Henleově kličce. Typicky dochází k posunu CH<sub>2</sub>O i EWC do pozitivivity. U kriticky nemocných často dochází k potenciaci adverzního efektu furosemidu na schopnost ledvin koncentrovat moč dalšími mechanismy, zvláště „vymytím“ dřevňového osmotického gradientu pre-renálními inzulty, dále intratubulárními osmoticky působícími faktory jako vysoké odpady urey, glykosurie či terapie manitolem. Tato druhá skupina faktorů vede k opačnému posunu v trendech CH<sub>2</sub>O a EWC, kdy je CH<sub>2</sub>O negativní a EWC pozitivní. Kumulací těchto vlivů dochází někdy k situaci, kdy pacienti splňují diagnostická kritéria pro sekundární nefrogenní diabetes insipidus v širším slova

smyslu. V jiném souboru kriticky nemocných pacientů s poruchami homeostázy (112 pacientů) byla zachycena dvojnásobně vyšší incidence hypernatremie (33,1 %) než hyponatremie (12,5 %), což je opak frekvence u všech hospitalizovaných pacientů. Dávky nad 3 mg/kg/den byly nacházeny u 94,4 % pacientů se ztrátou schopnosti koncentrovat moč. Teoreticky by furosemid měl zvyšovat dávku sodíku do distálního tubulu, a tím potencovat jeho reabsorpci výměnou za H<sup>+</sup>, a tak potencovat acidifikaci moči. Tento efekt na acidobazickou rovnováhu jsme však nepozorovali.

Autorům se nepodařilo nalézt funkční renální parametr, který by dostatečně charakterizoval průběh terapie spironolactonem. Homeostatické indikace aldactonu spočívají především v hyperaldosteronismu s retencí sodíku a ztrátou kalia. Potencuje diuretický efekt ostatních (hlavně kličkových diuretik), omezuje kaliovou depleci. Podávání je vhodné v rámci thiazidové terapie hypokalemické RTA spolu se suplementací kalia. Z naší studie vyplývá, že jediný parametr, k jehož změně by mělo dojít s nástupem klinického účinku spironolactonu (obvykle do tří dnů) je sérová kalemie.

Podávání hydrochlorothiazidu vede k depleční hyponatremii a ke zlepšení renální koncentrační schopnosti. Současně dochází konstantně ke zlepšení reutilizace bikarbonátu s různě intenzivně vyjádřeným efektem na sérovou acidobazickou rovnováhu. Thiazidy v kombinaci s kličkovými diuretiky při nepřítomnosti hyponatremie, hypoosmolality a metabolické alkalózy vedou k lepší odpovědi na furosemid, zmenšení jeho dávek a jeho adverzního efektu na koncentrační schopnost. Působením v oblasti distálního tubulu za oblastí macula densa navíc pravděpodobně tolik nepotencují tubuloglomerulární zpětnou vazbu, která vede k poklesu diurézy jako terapie pouze kličkovými diuretiky. Je však třeba připomenout, že terapeutický efekt thiazidů je obvykle limitován úrovní poklesu glomerulární filtrace pod 0,3 ml/s, nicméně uvedený mechanismus hraje důležitou roli při ztrátě odpovědi na diuretika i při vyšší glomerulární filtraci. Svým příznivým efektem na koncentrační schopnost se hydrochlorothiazid v intenzivní péči uplatní jako terapeutikum sekundárního nefrogenního diabetu insipidus v širším slova smyslu. Je klíčovým terapeutikem renální tubulární acidózy, zvláště hyperkalemické formy, u hypokalemických se suplementací kalia, ev. se spironolactonem. Zde se plně využívá jeho příznivý efekt na metabolismus natria, bikarbonátu i renální kalciofosfátový metabolismus. Vedlejší účinky thiazidů na metabolismus glukózy a lipidů jsou závislé na dávce. V námi používaných dávkách (obvykle 25 mg/den, maximálně 50 mg/den) jsme nepozorovali zhoršení glukózové tolerance, což odpovídá údajům v literatuře.

Průběžné výsledky podávání amiloridu u pacientů s posthyperkapnickou alkalózou potvrzují správnost využití jeho efektů na renální utilizaci bikarbonátu, kaliovou sekreci a sekundární ovlivnění sodného hospodářství. Homeostatické indikace amiloridu jsou metabolická alkalóza, overflow bikarbonátová diuréza, která je rezistentní na substituci chloridů a která nevyžaduje urgentní zásah do ABR (acetazolamid i. v.). Je to výhodnější terapie z hlediska ztrát kalia i natria a při delším podávání s menší tenden-



cí k sekundární RTA (ověřeno zatím u 4 pacientů). Při delším podávání může způsobit hyperkalemickou RTA. V námi používaných dávkách 1/2–2 tbl denně nebylo pozorováno.

Studie sledující renální efekty acetazolamidu prokázala nejen jeho promptní efekt na acidobazickou rovnováhu a renální reutilizaci bikarbonátu, ale i jeho významné ovlivnění sodného a draselného hospodářství. Deplece sodíku a draslíku vedoucí k hyponatremii a hypokalemii se nejvíce projevuje při současném podávání kličkových diuretik. Indikací acetazolamidu je především metabolická alkalóza, nutnost rychle deregulovat renální metabolismus bikarbonátu. Při delším podávání vede acetazolamid k opětovnému vzestupu sNa a sCl a ke vzniku hypokalemické RTA.

Manitol byl sledován na značně nehomogenním souboru pacientů. Obvyklé zkrácení clearance endogenního kreatininu směrem nahoru nebylo statisticky významné. Snížení poměru Cel/EWC bylo u pacientů léčených manitolem přítomno, avšak změny v den po vysazení ve smyslu opětovného vzestupu nebyly opět statisticky významné. Nekonstantní zvyšování EWC a následně i sérové tonicity patří spíše k nechtěným vedlejším efektům dlouhodobé terapie manitolem. Iatrogeně může způsobit hyperosmolální syndrom, nejčastěji při delším podávání s postupným vzestupem tonicity. Z tohoto pohledu studie ověřila charakteristický obraz manitolu ve funkčním vyšetření ledvin, nicméně zároveň zpochybnila jeho homeostatickou indikaci ve vztahu k metabolismu natria a sérové tonicitě.

Ze současných cen uvedených preparátů vyplývá ekonomická výhodnost přechodu na perorální formu podání, jak jen to umožňuje stav gastrointestinálního traktu. Zvlášť

tě je to aktuální u spironolactonu a acetazolamidu. Velmi příznivá cena hydrochlorothiazidu a amiloridu by neměla být překážkou jejich širšího využití v intenzivní péči.

#### Seznam zkratk:

SNA = sérové natrium, SK = sérové kalcium, SCl = sérové chloridy, SU = sérová močovina, SKr = sérový kreatinin, SOsm = sérová osmolalita, Vu = objem moči, UNa = močové natrium, UK = močové kalium, UCl = močové chloridy, UU = močová urea, UKr = močový kreatinin, UOsm = močová osmolalita, sHCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = standardní bikarbonáty v séru, CKr = clearance endogenního kreatininu, t.resorbce = tubulární resorbce, EFH<sub>2</sub>O = exkreční frakce vody, EFNa = exkreční frakce sodíku, dU-Na = odpad sodíku močí, EFK = exkreční frakce draslíku, dU-K = odpad draslíku močí, UU/SU = koncentrační index urey, dU-U = odpad urey močí, Cel = elektrolytová clearance, EWC = clearance bezelektrolytové vody, Cosm = clearance osmolální, CH<sub>2</sub>O = clearance bezsolutové vody, EFosm = exkreční frakce osmoticky aktivních látek, AG = sérový anion gap, UAG = močový anion gap.



#### LITERATURA

Rozsáhlá literatura je k dispozici u autora.

MUDr. Martin Balík  
Jana Růžičky 1141  
140 00 Praha 4-Kunratice

---

## VYUŽIJTE MOŽNOST OBJEDNAT SI PUBLIKACI NAKLADATELSTVÍ GRADA PUBLISHING, PRAHA: DÍTĚ A BOLEST

Doc. PhDr. Jiří Mareš, CSc., a kolektiv (listopad 1997)

Publikace je první domácí monografickou prací o dětské bolesti, přiblíženou z nových, u nás dosud málo známých pohledů. Značná pozornost je věnována diagnostice a třem základním terapeutickým přístupům: farmakologickému, chirurgickému a psychologickému. Terapie je doplněna též o ošetrovatelskou péči. Netradiční pohledy na bolest přináší oddíl o spontánních dětských strategiích zvládnání bolesti, podrobněji je diskutována dětská bolest tak, jak se s ní setkávají lékaři klinických oborů. Recenzovali prof. PhDr. Zdeněk Matějček, CSc., a doc. MUDr. Jozef Hoza, CSc.

328 stran a 22 ilustrací. Cena: 296 Kč.

Publikace je určena pediatrům, dětským neurologům, gynekologům, chirurgům, onkologům, fyziatrům a stomatologům.

Objednávku můžete zasílat na adresu:

Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax 02/249 11 420

# PORUCHY REGULACE EFEKTIVNÍ OSMOLALITY U POSTIŽENÍ CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU A MOŽNOSTI JEJICH MONITOROVÁNÍ

M. Balík, <sup>1</sup>A. Kazda

*Klinika anesteziologie a resuscitace 1. LF UK a VFN, Praha*

<sup>1</sup>*Katedra klinické biochemie IPVZ, pracoviště OKB VFN a 1. LF UK, Praha*

## SOUHRN

Autoři detailně rozebírají patofyziologii osmolální regulace. Na zvýšení sekrece antidiuretického hormonu (ADH) se kromě zvýšení osmolality podílejí i hypovolémie a hypotenze. Při hypoosmolalitě sekrece ADH naopak ustává. Všechny další mechanismy jsou primárně volumoregulační a ovlivňují především retenci a vylučování natria. Jsou diskutovány homeostatické efekty systému renin-angiotenzin-aldosteron, renálního selhání s převahou postižení glomerulárních nebo tubulárních funkcí, vliv diuretik, natriuretických peptidů, digitalis-like hormonu, urodilantinu a vliv ostatních solutů. Poruchy regulace efektivní osmolality jsou časté u postižení mozku původu traumatického, zánětlivého při cévních komplikacích nebo tumorech. Hypoosmolalita a hyponatrémie vznikají v dvou různých situacích: u syndromu nepřiměřené sekrece ADH (IADHS) a u syndromu solné diurézy (CSWS). Rychlá diferenciální diagnóza je důležitá, protože léčba obou stavů je zásadně odlišná. Typickou příčinou hypernatrémie je centrální diabetes insipidus (DI).

V diferenciální diagnóze těchto stavů se uplatňuje řada dostupných vypočítávaných parametrů renálních funkcí. Jsou to clearance kreatininu, frakční exkrece vody a natria, clearance elektrolytová a clearance bezelektrolytové vody. Vyšetření ADH a natriuretického peptidu je v praxi zpravidla nedostupné a může být i zavádějící. Patofyziologickým důsledkem situace vyvolané původním zvýšením jednoho z nich může být zvýšení druhého.

**Klíčová slova:** hypernatrémie, hyponatrémie, syndrom nepřiměřené sekrece ADH (IADHS), syndrom solné diurézy (CSWS), diabetes insipidus (DI), efektivní osmolalita, funkční vyšetření ledvin.

## SUMMARY

*Balík M., Kazda A.: Disorders of the Effective Osmolality Regulation in Central Nervous System Injury and Possible Ways of their Monitoring*

Authors deal in detail with the pathophysiology of the osmolal regulation. Besides hyperosmolality the secretion of antidiuretic hormone (ADH) is increased by hypovolemia and hypotension. Secretion of ADH is lowered in hypoosmolal states. All other mechanisms are preferably volume regulating and they influence mainly retention and excretion of sodium. Authors discuss homeostatic effects of the renin - angiotensin - aldosteron system, effects of renal failure with prevailing glomerular or tubular function disorder, impact of diuretics, natriuretic peptides, digitalis - like hormone, urodilantin and influence of the other solutes.

Disorders of the effective osmolality regulation are frequent in the cerebral affections that originate from trauma, vascular disease, inflammation or tumors. Hypoosmolality and hyponatremia are presented in two different conditions: Inappropriate Vasopressin Secretion Syndrome (IADHS) and Cerebral Salt Wasting Syndrome (CSWS). Quick differential diagnose is important because the treatment of both syndromes is essentially different. Typical cause of hypernatremia is central diabetes insipidus (DI).

The group of available calculated renal function parameters is applied in the differential diagnosis of these syndromes. They are creatinin clearance, excretion fraction of water and sodium, electrolyte clearance and electrolyte free water clearance. Investigation of ADH and natriuretic peptide could be even misleading. Pathophysiologic consequence of the state given by inappropriate elevation of one hormone can be the elevation of the second one.

**Key words:** hypernatremia, hyponatremia, Inappropriate ADH Secretion Syndrome (IADHS), Cerebral Salt Wasting Syndrome (CSWS), diabetes insipidus (DI), effective osmolality, renal function tests.

B.

*Čas. Lék. čes., 137, 1998, No. 16, p. 488-492.*

Sérová tonicita, neboli efektivní osmolalita, a osmolalita vůbec, jsou z kvantitativního hlediska především odrazem sérového natria. Plazmatická hladina sodíku je determinována poměrem jeho zásoby a zásoby dalších efektivních solutů (iontů, glukózy) k objemu extracelulární tekutiny (ECT) (14, 15, 18, 21, 23, 24, 26, 29).

Hlavním regulačním mechanismem (tab. 1) ovlivňujícím tuto rovnováhu mezi zásobou natria a jeho distribučním prostorem je integrace hypotalamické sekrece ADH s koncentračními a dilučními schopnostmi ledvin. Hypotalamický osmoreceptor reguluje při změnách osmolality pocitu žízně a sekreci ADH. Tak udržuje normální plazmatickou osmolalitu mezi 280 až 295 mosm/kg. Citlivost osmoreceptoru zvyšuje i hypovolémie. Osmotická aktivace je naopak tlumena například v těhotenství nebo hypergly-

kémií. Sérová osmolalita je normálně udržována v poměrně úzkém rozmezí s odchylkou 2 % (tj.  $\pm 6$  mosm/kg). Přítomnost vyšších hladin ADH stimuluje v buňkách kortikálního a medulárního sběrného kanálku tvorbu cAMP s následnou inzercí akvaporinů do apikální membrány a zvýšením prostupnosti těchto segmentů pro vodu. Dalším impulzem pro sekreci ADH je hypotenze. Aortální a karotické baroreceptory a atrální volumoreceptory stimulují sekreci ADH při poklesu krevního tlaku o 10 %. Na této prahové hodnotě začínají stoupat hladiny exponenciálně v proporcii k poklesu krevního tlaku. Maxima dosahují při snížení o 30 % a více, kdy ADH funguje již jako vazopresor. Hladiny hormonu se fyziologicky pohybují mezi 0 až 5 pg/ml. Při stimulaci sekrece mají hladiny 5 až 10 pg/ml a více antidiuretický účinek a od 30 pg/ml již prokazatelně vazokonstrikční.

Tab. 1. Regulační mechanismy a faktory zasahující do vodního a solného hospodářství

1.	<i>Osmoregulace</i> ADH
2.	<i>Volumová regulace</i> Renin-angiotenzin-aldosteron PGE <sub>2</sub> , PGI <sub>2</sub> BNP, ANP digitalis-like hormone urodilantin
3.	<i>Ostatní klinicky důležité faktory</i> renální selhání s kritickým poklesem GF tubulointerstiální nefritidy a jiná organická poškození koncentračního segmentu nefronu diuretika - kličková - thiazidy jiné efektivní soluty (glukóza, manitol) hypokalémie

Nonosmotická stimulace uvolnění ADH chrání organismus před ztrátou tekutin. Odpověď na osmotický stimulus je větší při přítomnosti hypovolémie a obráceně. Renální účinky ADH tlumí prostaglandiny, především PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, které vazodilataci udržují renální cirkulaci, snižují medulární interstiální osmotický gradient potřebný pro transport vody a přímým působením na tubuly modifikují efekt vazopresinu (12, 14, 15, 18, 19, 21, 23, 24, 27).

Na rozdíl od ADH všechny další mechanismy jsou primárně volumoregulační a ovlivňují především exkreci či retenci natria (tab. 1). U stavů spojených s poklesem cévní náplně je aktivován systém renin-angiotenzin-aldosteron. Zvýší se retence Na a vody v proximálním nefronu a sníží se množství tekutiny v distálním segmentu. Výsledný efekt na natrémii je potom dán odpovědí receptorů na ADH, kvalitou dřevňového osmotického gradientu, osmolalitou a množstvím intratubulární tekutiny. Efekty angiotenzinu na ledviny jsou opět antagonizovány vazodilatačními a renoprotektivními účinky ledvinových prostaglandinů, především PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>.

Podobně u pacientů v renálním selhání s poklesem glomerulární filtrace a následným snížením množství moči v distálním tubulu může příjem tekutin převýšit maximální exkreci volné vody a ztráty perspirací a vést k hyponatrémii.

Hladiny sodíku v séru významně ovlivňuje přítomnost jiných efektivních solutů ve zvýšené koncentraci. Např. hyperglykémie či manitol osmotickým efektem způsobí přesun vody extracelulárně a pokles natrémie. Následně ovšem při delším trvání tohoto stavu může dojít k navození overflow osmotické diurézy, spojené s opětovným vzestupem koncentrace sodíku v séru. Co se týče neefektivních solutů ve vztahu k efektivní osmolalitě, jejich význam je právě na úrovni tubulární osmotické diurézy a ovlivnění koncentrační schopnosti. Vylučování urey typicky zvyšuje clearance bezelektrolytové vody (EWC) s tendencí k hypernatrémii, což je zvláště patrné v rámci prerenálního syndromu.

Narušení renálních koncentračních a dilučních mechanismů je většinou komplexního rázu při tubulointerstiálních nefritidách a vede ke smíšené vodní a osmotické diuréze spojené s hypernatrémii, někdy až k plně vyjádřenému nefrogennímu diabetes insipidus. Postižení na úrovni jednotlivých segmentů je patrné na příkladu diuretik. Kličková diuretika působí sníženou reabsorpcí iontů v ascendentní Henleho kličce i v distálním tubulu. Dochází tak k narušení tvorby hypertonického intersticia a současně ke zvýšené sekreci natria do tubulární tekutiny, což vede jak k poruše koncentrační, tak i diluční schopnosti. Výsledkem je ztráta volné vody a méně i natria, čehož se využívá kromě jiných indi-

kací též ke korekci hyponatrémii. Na rozdíl od kličkových diuretik thiazidy narušují diluční schopnost v kortikálním sběrném kanálku a způsobí větší ztrátu solutů (Na, K, Cl) než vody, což navozuje typicky hyponatrémii. Mechanismus vzniku poruch v efektivní osmolalitě při podávání diuretik však může být daleko komplexnější. Pokles efektivního plazmatického volumu stimuluje sekreci ADH a žížeň, hypokalémie jako vedlejší efekt potuňuje vznik hyponatrémie.

Při ztrátách kalia dochází k jeho přesunu z intracelulární tekutiny. Pro udržení elektroneutrality se natrium a v menší míře ionty H<sup>+</sup> přesunují do buněk, dochází ke snížení plazmatického sodíku. Iniciální pokles osmolality sníží sekreci ADH, což zvýší vylučování volné vody a způsobí opětovný vzestup sNa. Avšak při nemožnosti snížit sekreci ADH dochází k poklesu sNa trvalejšího rázu, což je např. stav volumové i kaliové deplece po diuretikách. Terapii hyponatrémie je potom i podání kalia (14, 15, 18, 21, 23, 24, 26, 29).

Důležitou regulační skupinou jsou natriuretické peptidy. Mozkový natriuretický peptid (BNP) byl izolován z ventrálního hypotalamu, kde vzniká, i ze srdečních síní. Je produkován jako preproBNP o molekulové hmotnosti 30 kDa, z něhož po odštěpení signálních peptidů vzniká proBNP a posléze cirkuluje C terminální řetězec o 32 aminokyselinách a molekulové hmotnosti cca 500 Da jako aktivní forma. Stimulus pro jeho sekreci je aktivace intratorakálních volumoreceptorů, především v srdečních síních, která se přenáší cholinergně přes n. vagus a snad i sympatické pleteně centrálně. Hladina stoupá s potřebou vylučovat sodík, má delší poločas než atriální natriuretický peptid (ANP), vylučuje se do moči. Zvyšuje dodávku sodíku do medulárního sběrného kanálku, tlumí jeho reabsorpci v juxtamedulárních nefronech snad snížením aktivity Na, K-ATPázy. Je u něj popisován vazokonstrikční efekt.

Atriální natriuretický peptid (ANP) byl izolován z buněk srdečních síní jako preproANP a proANP, do cirkulace jsou uvolňovány aktivní formy z C terminálního konce o 21, 23, 36 a 49 aminokyselinách a molekulových hmotnostech 2000 až 5500 Da, jejichž natriuretická potence je srovnatelná. Impulz pro jeho sekreci přichází opět z atriálních volumoreceptorů, plazmatický poločas ANP je 3 minuty. ANP má vazodilatační účinky, zvyšuje průtok vnitřní kůrou a dřením, zvyšuje glomerulární filtraci. Prokazatelně snižuje tubulární reabsorpci sodíku v medulárním sběrném kanálku, tlumí sekreci reninu a účinky angiotenzinu II, má inhibiční efekt na uvolňování ADH. Mechanismus působení na reabsorpci natria zřejmě souvisí s aktivitou kalciových kanálků, neboť verapamil snižuje natriuretickou odpověď na ANP. ANP má kratší poločas než BNP, natriuréza jím produkovaná je větší, má ale kratší trvání než po podání BNP. Hladiny ANP jsou za normálních okolností cca 2 až 2,8krát vyšší než BNP, u kardiaků a pacientů v dialyzačním programu se poměr blíží 1,3 : 1 až 1 : 1.

Jelikož největší natriuréza byla pozorována po podání BNP i ANP současně, předpokládá se jistý synergismus v účinku. BNP zvyšuje dodávku soli a vody do medulárního sběrného kanálku, kde ANP inhibuje tubulární reabsorpci Na. Podle některých autorů je BNP důležitý pro korekci menších a chronických změn v tělesném obsahu Na a ANP kompenzuje akutní výkyvy většího rozsahu. Dále byl izolován digitalis-like hormon, produkováný v kůře nadledvin, který způsobuje natriurézu blokadou Na, K-ATPázy. Zvyšování intracelulární koncentrace sodíku a vápníku se v případě endotelálních buněk dává do souvislosti se vznikem esenciální hypertenze. Může být příčinou pozitivního testu na digoxin. Natriurézu též navozuje peptid urodilantin, produkováný v distálním tubulu a izolovaný z moči (2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 19, 21).

Důležitost hlavního regulačního mechanismu, tj. osy ADH-ledviny, spolu s prokázanými efekty natriuretických peptidů, osy hypofýza-kůra nadledviny a ostatních regulačních mechanismů zdůrazňují důležitost hlubší analýzy vnitřního prostředí a osmolálních změn u postižení CNS.

Poruchy vnitřního prostředí u postižení CNS jsou velmi časté, až 25 % pacientů vyvíjí hyponatrémii, která často souvisí s neurologickou deteriorací. Jedná se nejčastěji o syndrom nepřiměřené sekrece ADH (IADHS) a „cerebral salt wasting syndrome“ (CSWS). Příčiny IADHS jsou zmíněny v tabulce 2. CSWS můžeme najít prakticky u všech intrakraniálních etiologií IADHS, typicky u subarachnoidálního krvácení. Zvýšená sekrece ADH je obecně častá u pacientů v intenzivní péči a souvisí se stresovou stimulací neurohypofýzy či jinými podněty. Dosazením změřených koncentrací ADH do grafu závislosti hladin ADH na sérové osmolalitě bylo zjištěno, že na 30 až 40 % hyponatrémii zachycených u hospitalizovaných pacientů se zřejmě podílí sekrece ADH inadekvátní s ohledem na korelující sérovou osmolalitu. Vzestup sekrece ADH byl pozorován při stresu i v rámci akutního postižení CNS, např. při vzestupu intrakraniálního tlaku, či během kraniotomie (1, 4, 6, 8, 17, 19, 20, 21, 22, 29).

Tab. 2. Příčiny IADHS

- |    |  |
|----|--|
| 1. | <i>Onem. CNS - subarachnoidální krvácení a jiné cévní mozkové příhody</i>          |
|    | - kraniocerebrální poranění  |
|    | - meningitida, encefalitida, absces  |
|    | - mozkový tumor  |
|    | - sy. Guillainův-Barrého   |
|    | - novorozenecká hypoxie  |
|    | - postižení CNS při systémovém lupus erythematoses a akutní intermitentní porfyrii |
|    | - akutní psychózy  |
| 2. | <i>Aktivace ADH sekrece v rámci stresu, bolesti, nauzey</i>                        |
| 3. | <i>Plicní onem. se zvýš. sekrecí ADH</i>   |
|    | - virové pneumonie   |
|    | - bakteriální pneumonie  |
|    | - tuberkulóza  |
|    | - astma  |
|    | - aspergilomy a plicní abscesy   |
|    | - chronické nitrohrudní infekce  |
|    | - pneumotorax  |
| 4. | <i>Plicní městnání při kardiální insuficienci</i>                                  |
| 5. | <i>Ektopická produkce z tumorů</i>   |
|    | - bronchogenní ca  |
|    | - adenokarcinom pankreatu  |
|    | - duodenální adenokarcinom   |
|    | - karcinom m. měchýře a ureteru  |
|    | - leukémie   |
|    | - m. Hodgkin   |
|    | - thymom   |
|    | - malignity v obl. hlavy a krku  |
| 6. | <i>Idiopatický IADHS (geriatrický)</i>   |

správnou terapii hyponatrémie. Incidence obou se v rámci stavů se sníženou koncentrací sodíku pohybuje od 57 % ve prospěch IADHS až po 76 % ve prospěch CSWS. Většina autorů se shoduje na častějším výskytu CSWS (1, 4, 5, 6, 7, 8).

Dřívější standardní podmínky pro diagnózu IADHS byly při splnění vylučovacích kritérií pro adekvátní sekreci ADH založeny na průkazu hyponatrémie, hypoosmolality, zvýšení močové koncentrace sodíku a močové osmolality (tab. 4). Do tohoto metabolického obrazu však zapadali jak pacienti s mírným vzestupem extracelulárního objemu (ECT) a IVT, nebo nejčastěji normovolemictí (85 %), tedy s IADHS, tak i pacienti s poklesem IVT, kteří při restrikci tekutin v rámci terapie hyponatrémie reagovali až poklesy tlaku, tedy spíše s diagnózou CSWS. Hlubší analýzy vnitřního prostředí spolu s funkčním vyšetřením ledvin a popřípadě endokrinologickým vyšetřením dospíváme k rozšíření diagnostických kritérií, která prezentujeme v tabulce 4. Zde je třeba zdůraznit diferenciativně diagnostický význam CEL a EWC v diagnostice poruch metabolismu natria, neboť u obou syndromů je elevována shodně Cosm i výrazně záporná CH<sub>2</sub>O (13, 14, 15, 16, 29).

U postižení CNS nacházíme tedy dva hlavní typy hyponatrémii, které splňují starší kritéria pro IADHS, ale rozlišují se intravaskulární náplní a bilancí sodíku. V případě IADHS je IVT normální či lehce zvýšená a jde o hyponatrémii diluční, v případě CSWS nacházíme pokles IVT a hyponatrémii spíše depleční. Ztráty sodíku močí u IADHS odrážejí příjem natria, a na rozdíl od ztrát u CSWS jde nejčastěji o jistý rovnovážný stav s vyrovnanou bilancí při nižších hladinách sNa, který ovšem může být ovlivněn sekundární hypersekreací ANP (1, 4, 6, 7, 8, 14, 19, 23).

Co se týče hormonálních hladin, ADH bývá u IADHS normální či zvýšený. Avšak s ohledem na stupeň hyponatrémie lze někdy i normální hladiny považovat za excesivní. Asi v 10 až 15 % klinicky jasného IADHS, který i reaguje na adekvátní terapii, nebyly nacházeny žádné detekovatelné hladiny ADH. Soudí se na zvýšenou senzibilizaci renálních receptorů nebo na „posunutí“ osmostatu, především v souvislosti s tumorózní etiologií. Jelikož byl IADHS popsán u 3 % malignit hlavy a krku, lze uvažovat i o jisté modifikaci vagových drah vedoucích signály z torakálních volumo- a baroreceptorů kraniálně. U IADHS též není prokazována korelace mezi hladinou ADH a sosm, či exkrecí sodíku. U CSWS byly popsány konstantně zvýšené hladiny ANP, které téměř lineárně korelovaly s denní ztrátou natria močí, vzestup hladin ANP byl v logaritmickeém vztahu k poklesu sosm. Důležité je si uvědomit komplexní provázanost obou syndromů, neboť v rámci CSWS může při objemové depleci sekundárně stoupat hladina ADH bez ohledu na hyponatrémii, přestože je popisován tlumivý efekt ANP na sekreci ADH. Naopak při IADHS mírná expanze objemu může přes atriální volumoreceptory stimulovat sekreci ANP, jehož zvýšená hladina koreluje s natriurézou a dává se do souvislosti s nepřítomností hypertenze u IADHS (vazodilatační efekt a tlumení produkce a účinku angiotenzinu). Zvýšení reninu a aldosteronu nebylo u IADHS pozorováno. U CSWS může dojít k aktivaci osy renin-angiotenzin-aldosteron při poklesu efektivního objemu i přes tlumivý efekt ANP. Důležitost vyšetření hormonálních hladin zpochybňuje většina autorů i s ohledem na jejich nákladnost (1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 18, 19).

Největší důležitost pro diagnózu je přikládána analýze vnitřního prostředí a funkčnímu vyšetření ledvin. Současně by měl pacient splňovat některá vylučovací kritéria pro jiné příčiny hyponatrémie či adekvátní sekrece ADH. Jsou to nepřítomnost hypovolémie, hypotenze, edémů (kardiak, cirhotik), dále je třeba vyloučit renální selhání, vliv diuretik, hypotyreózu, hypokortikalismus. Deficit kortikoidů vede k úniku natria do moči a hypo-

Podle některých zdrojů je typický nástup hyponatrémie u pacientů s postižením CNS mezi 4. až 16. dnem od inzultu, se střední hodnotou okolo 10. dne. Pokles koncentrace sodíku může způsobovat zhoršení neurologického stavu jak poklesem efektivní osmolality, tak i změnami v intravaskulární náplni (IVT). Postupný vývoj v klasifikaci hyponatrémii při postižení CNS dospěl od diagnózy „solné diurézy“, neboli CSWS, k jejímu úplnému zavržení a hledání příčiny pouze v IADHS. V posledních letech však s výzkumem natriuretických peptidů došlo k opětovné reklasifikaci na dva patofyziologicky provázané syndromy IADHS a CSWS, jejichž odlišení je však kruciólní pro

natrémii, hypotenzi, spolu s hypoglykemií a případnou nauzeou jde o čtyři stimuly, v tomto případě adekvátní sekrece ADH. Vyloučení této laboratorně podobné diagnózy je podáváním substitučních dávek kortikoidů (1, 4, 5, 6, 10, 14, 24, 26).

Pro správnou terapii hyponatrémie je důležité rozlišení IADHS a CSWS. V případě IADHS je klíčová restrikce tekutin a optimální by bylo podávání pouze hypertonických roztoků, jejichž osmolalita je vyšší než osmolalita moči. uosm lze však snížit a zvýšit EWC podáváním klíčových diuretik, nebo léky, které přímo interferují s účinky ADH na tubulu (lithium, demeclocyclin), popř. navozením osmotické diurézy manitolem. Je-li diagnostikován CSWS, je restrikce tekutin kontraindikována pro nebezpečí progresu volumové deplece, hypotenze, popř. tvorbu cerebrálních infarktů a potenciaci vazospazmů při subarachnoidálním krvácení. Retrospektivní studií bylo zjištěno, že u pacientů se subarachnoidálním krvácením a hyponatrémií diagnostikovanou jako IADHS podle starších kritérií, kteří byli léčeni restrikcí tekutin, došlo v 81 % k vazospazmu, oproti 33 % u pacientů s normálním příjmem tekutin. Zajímavý je též statistický korelát mezi nástupem hyponatrémie (4. až 16. den po inzultu) a kritickým obdobím pro vznik vazospazmu (4. až 12. den po zakrvácení, s maximem 6. až 7. den). Správnou terapií je podávání hypertonických roztoků NaCl a zvyšování EWC s ohledem na stav efektivního plazmatického objemu (1, 4, 5, 6, 8, 14, 15, 16, 19, 20, 23, 25).

Tab. 3. Příčiny centrálního diabetes insipidus

1. Kranio cerebrální poranění (fraktury báze, sfenoidální kosti, obličejového skeletu až v 86 %, poruchy vědomí v 96 %, 40 % všech poranění má určitý stupeň dysfunkce adenohypofýzy během 6 měsíců po inzultu)
2. Operace hypofýzy
3. Hypoxická encefalopatie (st. p. kardiopulmonální resuscitaci, respirační selhání, otrava CO, hemoragický šok a jiné hypoperfuzní stavy)
4. Subarachnoidální krvácení, hemoragický iktus, infarkty, pituitární krvácení, Sheehanův syndrom, trombocytopenická purpura, srpkovitá anémie
5. Přechnodný DI po aortokoronárním bypassu (při preexistující dysfunkci osmoreceptoru dojde k alteraci funkce volumoreceptorů v levé síni vedoucí k supresi uvolnění ADH)
6. Tumory hypotalamu, infundibula, hypofýzy
7. Metastázy do hypotalamo-hypofyzárního systému, lymfomy, leukemické infiltráty
8. Meningitidy, encefalitidy, tuberkulóza, syfilis; u dětí zvl. meningitidy způsobené pneumokokem a hemofilem
9. Granulomatózy - sarkoidóza, histiocytóza
10. Idiopatický DI. 25 - 30 % všech případů centrálního DI, typický nástup okolo 16. roku života u mužů (63 %), 60 % má koexistující autoimunní onemocnění a 37 % má protilátky proti ADH
11. Autozomálně dominantní ztráta neuronů v ncl. supraopticus; typický nástup mezi 1. až 2. rokem života

Hyponatrémie při postižení CNS souvisí často se vznikem centrálního diabetes insipidus. Kranio cerebrální poranění reprezentuje cca 30 % všech příčin centrálního diabetes insipidus a asi 18 % příčin diabetes insipidus vůbec (tab. 3). Traumata s rotačním či předozadně deceleračním mechanismem vedou k střížnému efektu na stopce hypofýzy s axonální destrukcí. Poškození horního infundibula většinou vede k permanentnímu DI,

trauma dolní části stopky a neurohypofýzy je častěji spojeno s tranzitní poruchou. Přechnodná porucha sekrece je u traumat častější (50 - 60 %) a trvá obvykle 3 až 5 dní, vzácněji několik týdnů. Třicet až 40 % posttraumatických případů prezentuje permanentní DI, o kterém hovoříme, trvá-li nejméně 6 měsíců po inzultu. Klasický průběh poruchy je trojfázový. Iniciální diuretická fáze spojená se sníženým uvolněním ADH z neurohypofýzy nastupuje do 12 až 24 hodin po poranění a trvá v průměru 4 až 8 dní (resp. 5 až 6 dní). Dále dochází k přechodu do antidiuretické fáze, kdy během hodin až dní (nejčastěji 5 až 6 dní) dochází k uvolňování presyntetizovaného ADH z degenerující tkáně neurohypofýzy. Klinicky může dojít k hyponatrémii odpovídající IADHS. Trvání třetí fáze jakožto manifestního DI závisí na rozsahu poranění, a tedy na tom, bude-li porucha permanentní či tranzitní (12, 18, 23, 24).

Tab. 4. Diferenciální diagnóza nejčastějších poruch regulace efektivní osmolality u postižených CNS

	IADHS	CSWS	cDI
sNa	< 135 mmol/l		> 145 mmol/l
sosm	< 280 mosm/kg		> 295 mosm/kg
uNa	> 25 mmol/l		< 25 mmol/l
uosm/sosm	> 1		< 1
CKr	zvýš.	norm.	norm.
EFH <sub>2</sub> O	norm., snížená	zvýšená	zvýšená
EFNa	norm., snížená	zvýšená	norm., snížená
Diuréza	norm., snížená	norm.,	zvýšená
CEI	norm.	zvýšená	norm.
EWC	snížená	norm.	zvýšená
dU-Na	< 100-150 mmol	> 150 mmol	=/< příjem Na
renin, ald.	norm.	norm., z výš.	norm., zvýš.
ADH	norm., zvýšený (v 10-15 % neprokazatelný)	zvýšený	snížený
ANP	norm., zvýšený	zvýšený	norm., snížený
Urikémie	snížená	norm.	

Pro dg. IADHS je třeba vyloučit:

- hypokortikalismus, hypotyreózu
- hypovolémii, hypotenzi, dehydrataci
- edémy (kardiak, cirhotik)
- renální selhání
- diuretika (thiazidy)
- hyperglykémii, manitol

Ztráta cca 75 % ADH produkujících neuronů vede k rozvoji klinicky významné polyurie s objemy moči až do 20 litrů za den v závislosti na stupni deficitu ADH. Při chronické polyurii dochází ke ztrátě dřeňové hypertonicity, což dále zhoršením koncentračních mechanismů přispívá k polyurii. Mezi základní příznaky DI (tab. 4) patří průkaz sérové hypernatrémie, hyperosmolality, tvorba hypoosmolární moči s osmolalitou nižší, než je sérová. Dále je zmiňována nízká koncentrace natria v moči a nízká specifická váha moči, což jsou však nekonstantní příznaky. Sodík v moči je obvykle snížený, avšak ztráty Na jsou s ohledem na objem moči přibližně v rovnováze s příjmem natria. EFNa bývá normální, ale její pokles je možný v souvislosti s dehydratací a retencí natria. Elektrolytová clearance (CEI) je většinou normální, EWC je zvýšená v závislosti na deficitu ADH a ztrátě koncentrační schopnosti, diurézu hodnotíme jako vodní. Většina pacientů má inkompletní formu DI s alespoň částečným zachováním koncentrační schopnosti a je schopna retinovat volnou vodu v případě významného osmotického či hemodynamického stimulu. Velká část pacientů má intaktní mechanismy navozující žízeň jakožto prevenci hypertonické dehydratace. To neplatí pro většinu pacientů v resuscitační péči

(bezvědomí, tlumení, relaxace). Jelikož jsou tito pacienti zcela závislí na parenterálním a enterálním přísunu tekutin a jsou často klinicky neurologicky nepřístupní, může u nich dojít k latentnímu poškození CNS při posunech v efektivní osmolalitě.

S ohledem na inkompletní formy DI, které nesplňují výše zmíněná klinická a laboratorní kritéria, se doporučuje průkaz nedostatečné odpovědi na osmotické stimuly. Restriktci tekutin se má dosáhnout poklesu objemu moči, vzestupu uosm o 30 mosm/kg, nebo sosm alespoň 295 mosm/kg. Pacienti s neurogenním diabetes insipidus pokračují ve vylučování hypotonické moči a typicky za 3 až 5 hodin jeví známky poklesu efektivního plazmatického objemu a dehydratace. Podání ADH obvykle zvýší jejich uosm o 50 % a více, při jeho neúčinnosti lze vyslovit podezření na nefrogenní formu onemocnění. Podání desmopresinu (DDAVP), který nemá efekt na tlak, intranazálně po 2 - 3 dny by mělo u pacientů s centrálním DI zmírnit polyurii, normalizovat koncentrační schopnost a plazmatickou osmolalitu. Je-li aplikace DDAVP bez efektu, doporučuje se podat nazálně desetinasobnou dávku desmopresinu a diferencovat parciální či kompletní renální formu DI. V případě diagnostické nepřinosnosti testu restriktce tekutin, k čemuž dochází asi v 10 % případů, hlavně u některých inkompletních forem a polyurií se sekundární ztrátou koncentrační schopnosti, se doporučuje stanovení plazmatické koncentrace ADH a její grafické vztažení vůči sérové osmolalitě. Též je možno vyhodnocovat hladiny ADH po infuzi 3% NaCl, pokud není kontraindikována (12, 13, 14, 16, 18, 23, 24).

Terapie akutního DI spočívá v korekci efektivního plazmatického objemu, tj. substituci izotonickými roztoky a následném hrazení deficitu volné vody podle příslušného výpočtu, při maximální rychlosti poklesu sNa o 0,5 - 1 mmol/l . h, popř. v podání intranazálního DDAVP 2 až 4 kapky po 12 hodinách. Je-li polyurie nad 6, resp. 8 l/24 h, doporučuje se hormonální substituce vodným roztokem ADH intramuskulárně nebo subkutánně 2 - 5 U podle potřeby, nejčastěji po čtyřech až šesti hodinách. Mezi jednotlivými dávkami je variabilní rozmezí, pacient by měl vyvinout hypotonickou polyurii před další dávkou jako průkaz perzistujícího DI. Vedlejší efekty ADH jsou presorické, dále nauzea, průjem, břišní křeče. U hemodynamicky nestabilních je indikováno podávání vazopresinu v kontinuální infuzi při počáteční dávce 2,5 U/h a následující titraci podle diurézy. Poločas intravenózního vazopresinu je 20 minut, takže se komplikace dají rychle zvládnout přerušáním infuze. Pro možnost dysfunkce hypotalamopituitární osy je na místě paralelní podávání substitučních stresových dávek kortikoidů. U trvalých DI se posléze přechází na chronické, nejčastěji intranazální aplikace DDAVP.

U inkompletních forem někdy vystačíme s karbamazepinem, který v dávce 200 až 600 mg denně zvyšuje uvolňování ADH, a současně je jeho podávání profylaxí posttraumatické epilepsie. Podobný efekt má i klofibrát a chlorpropamid, který je však kontraindikován při současné hypofunkci adenohipofýzy s ohledem na hypoglykémie (10, 12, 16, 18, 19, 23, 24, 26).

## ZÁVĚR

V diagnostickém přístupu k poruchám efektivní osmolality bychom chtěli zdůraznit vyšetření koncentrační schopnosti a tedy i funkce osy ADH-ledviny pomocí stanovení clearance bezelektrolytové vody. I u hyperosmolální moči s vysoce zápornou hodnotou  $\text{CH}_2\text{O}$  může být EWC výrazně pozitivní. Je to dáno především osmotickou diurézou při vyšší koncentraci solutů ovlivňujících osmolalitu tubulární tekutiny (urea, glukóza, manitol). Rozdíl mezi  $\text{CH}_2\text{O}$  a EWC je funkcí těchto solutů. Ke stavům, kdy dojde k podhodnocení clearance volné vody výpočtem  $\text{CH}_2\text{O}$  ve srovnání s odhadem podle EWC, dochází např. u katabolických stavů, natrium retinujících pacientů, IADHS či chronických acidóz spojených s trvale vysokými hodnotami  $\text{NH}_4^+$  v moči (13, 14, 15, 16, 29, 30).

Funkční vyšetření ledvin zahrnující vyhodnocení koncentrační schopnosti na podkladě EWC, popř. její porovnání s hodnotou podle  $\text{CH}_2\text{O}$ , má význam pro lepší pochopení patofyziologických mechanismů a stanovení diagnózy a terapie. Uplatní se zvláště v diferenciální diagnóze IADHS a CSWS. Rutinní zadávání parametrů v séru a v moči za 24 hodin u pacientů s postižením CNS by mohlo mít preventivní význam z hlediska časného záchytu mechanismů vedoucích k posunům v sérové koncentraci natria a sérové osmolalitě. Dále lepší odhad změn v celkové tělesné vodě by mohl být pomůckou pro racionální vedení terapie těchto dysregulací. Mohli bychom se tak snad vyvarovat větších výkyvů v efektivní osmolalitě a jejich negativního vlivu na centrální nervový systém, zvláště u pacientů, kde již došlo k poškození CNS v rámci primárního inzultu (tab. 4).

**Literatura** je zařazena v práci „Kasuistiky poruch regulace efektivní osmolality u postižení centrálního nervového systému“ v Čas. Lék. čes., 137, 1998, č. 14, s. 442-445.

MUDr. Martin Balík,  
KAR 1. LF UK a VFN,  
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2

Hlavní autor a pořadatel  
MUDr. Petr Cetkovský, PhD.  
Ústav hematologie a krevní transfúze Praha

## Recenzenti

prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.  
Masarykova univerzita v Brně, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice U svaté Anny,  
Klinika anesteziologie a resuscitace

MUDr. Pavel Žák, PhD.  
Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Hradec Králové,  
II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie

Petr Cetkovský et al.

## INTENZIVNÍ PÉČE V HEMATOLOGII

První vydání

Vydalo nakladatelství Galén, Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5

Editor PhDr. Lubomír Houdek

Šéfredaktorka PhDr. Soňa Demerová

Odpovědný redaktor Mgr. Radek Lunga

Dokumentace z archivu autorů a nakladatelství Galén

Ilustrace podle podkladů autorů Karel Vávra

Sazba Václav Zukal, Galén

Tisk Glos, Špidlenova 436, 513 01 Semily

Titulní obrázek znázorňuje okamžik, na který s napětím čekají všichni lékaři provádějící kanylace žil – moment, kdy se po úspěšném nalezání hledané žily objeví krev ve stříkačce nasazené na punkční jehle. Fotografovala Dana Zappová, námět MUDr. Petr Cetkovský, PhD., pomoc při realizaci MUDr. David Pohreich, výkon provedla MUDr. Markéta Marková, CSc.

Určeno odborné veřejnosti

G221044



www.galen.cz

Všechna práva vyhrazena.

Tato publikace ani žádná její část nesmí být reprodukována, uchovávána v rešeršním systému nebo přenášena jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, elektronického, fotografického či jiného záznamu) bez písemného souhlasu nakladatelství.

Pořadatel, autoři i nakladatel vynaložili značné úsilí, aby informace o léčivech odpovídaly stavu znalostí v době zpracování díla. Nakladatel za ně nenesе odpovědnost a doporučuje řídit se údaji o dávkování a kontraindikacích uvedených výrobci v příbalovém letáku příslušného léčivého přípravku. Týká se to především přípravků vzácněji používaných a nově uváděných na trh.

V textu jsou používány ochranné známky léků a dalších produktů. Absence symbolů ochranných známek (®, ™ ap.) neznamená, že jde o nechráněné názvy a značky.

Copyright © Galén, 2004

ISBN 80-7262-255-2

## Hlavní autor a pořadatel

MUDr. Petr Cetkovský, PhD.  
Ústav hematologie a krevní transfúze Praha

## Autoři

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.  
Masarykova univerzita v Brně, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno-Bohunice,  
Interní hematologická klinika

MUDr. Martin Balík  
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Klinika anesteziologie a resuscitace

MUDr. Tomáš Binder, CSc.  
Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Motol,  
Gynekologicko-porodnická klinika

MUDr. Petra Cetkovská, PhD.  
Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Plzeň,  
Dermatovenereologická klinika

MUDr. Petr Cetkovský, PhD.  
Ústav hematologie a krevní transfúze Praha

doc. MUDr. Robert Gürlich, CSc.  
Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice,  
I. chirurgická klinika

doc. MUDr. Richard Chaloupka, PhD.  
Masarykova univerzita v Brně, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno-Bohunice  
Ortopedická klinika

MUDr. Michal Kouba  
Ústav hematologie a krevní transfúze Praha

MUDr. Aleš Kroužeký  
Fakultní nemocnice Plzeň, I. interní klinika, Metabolická jednotka intenzivní péče

MUDr. Jan Lejčko  
Fakultní nemocnice Plzeň, Klinika anesteziologie a resuscitace

MUDr. Martin Matějovič, PhD.  
Fakultní nemocnice Plzeň, I. interní klinika, Metabolická jednotka intenzivní péče

prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.  
Masarykova univerzita v Brně, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno-Bohunice  
Interní hematologická klinika

## Diagnostika

1. *Nekontrastní CT mozku*: prokazuje krev v subarachnoideálních prostorech u 90 % nemocných. Diagnostická senzitivita CT progresivně klesá po 24 h od příhody. Pozitivní nálezy konzultovat s neurochirurgem a doplnit angiografické vyšetření s lokalizací zdroje krvácení.
2. *Lumbální punkce* (krvavý likvor) se má provést vždy při podezření na SAK při negativním CT.

## Terapie

Konzultace s neurochirurgem / radiologem, preferováno je časné chirurgické řešení během 48 až 72 h od vzniku SAK. Jde o základní prevenci recidivy SAK.

## 1.8. PORUCHY METABOLISMU A AKUTNÍ STAVY V ENDOKRINOLOGII

### 1.8.1. Elektrolytové dysbalance

Martin Balík

#### 1.8.1.1. Poruchy regulace osmolality a natrémie

##### Úvod

*Osmolalita* je určována počtem osmolů (částic) na 1 kg vody. Je fyziologicky udržována v relativně úzkém rozmezí 275–295 mosm/kg.

Celkovou osmolalitu lze vypočítat podle vzorce  $SOsm = 2 \times SNa + SU + glykémie$ .

*Efektivní osmolalita* (neboli tonicity) je určována pouze soluty schopnými vytvářet gradient na membráně.

Pro výpočet efektivní osmolality platí vzorec  $SOsm_{ef} = 2 \times SNa + glykémie$ .

Hlavním solutem určujícím úroveň osmolality a tonicity plazmy je natrium (SNa). Hladina sodíku je determinována poměrem jeho tělesné zásoby (2000–4000 mmol) a zásoby dalších efektivních solutů (iontů, glukózy) k objemu tělesné vody (TBW = 60 % celkové hmotnosti pacienta). Hlavním regulačním mechanismem je osa ADH – distální nefron. Ostatní mechanismy jsou primárně volumoregulační.

Ostatní soluty ovlivňující plazmatickou osmolalitu a hladinu sodíku:

1. *Glykémie*: zvláště u hyperglykemických stavů je třeba počítat na vzestup glykémie o každých 5,5 mmol/l pokles SNa o 1,5 mmol/l.
2. *Ztráty kalia* vedou k jeho doplnění z intracelulární tekutiny (ICT). Pro udržení elektroneutrality se Na (a v menší míře H<sup>+</sup>) přesunuje do buněk, dochází k poklesu SNa.

Terapii hyponatrémie je i podání kalia.

3. *Intoxikace látkami o malé molekule*: alkoholy, glykoly zvyšují rozdíl měřený a vypočítávané SOsm. Osmolal gap (OG) se zvyšuje nad přípustných 10–15 mosm/kg. Na každé promile alkoholémie je třeba počítat se vzestupem osmolality o cca 25 mosm/kg. zpětně lze z měřené osmolality uprěsnit hladinu alkoholu pacienta.
4. *Plazmatická urea* se neuplatní jako efektivní solut a nemá vliv na přesuny vody mezi tělesnými kompartmenty. Při vyšší koncentraci v distálním tubulu však má zásadní vliv u kriticky nemocných, u nichž potence svým osmotickým efektem ztrátou bezelektrolytové vody a celkově tendenci k hypernatrémii.



## Hyponatrémie

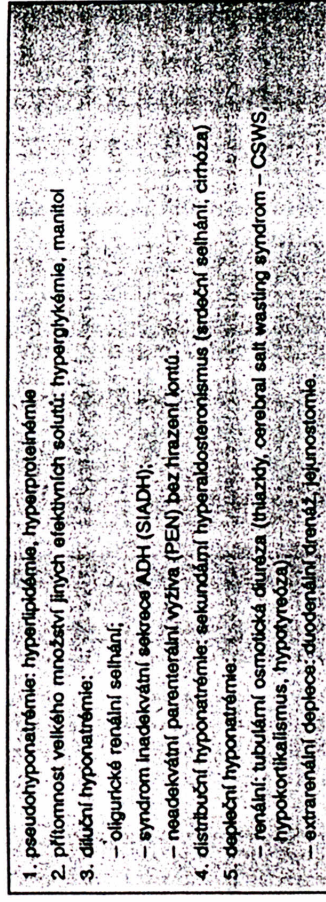
**Definice:** sérové hodnoty Na pod 137 mmol/l.

**Klinický nález** závisí na rychlosti vývoje hyponatrémie. Neurologické příznaky: od kvantitativní alterace vědomí, nauzey, multifokálních myoklonií až po obraz centrální pontinní myelinolýzy s klinickým nálezem transektie na úrovni horního mozkového kmene.

**Patofyziologie:** dochází k adaptivním přesunům cerebrálních osmotolů, nejprve během několika hodin k úniku  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  a ostatních iontů, do 48 h též k intracelulární depleci myoinositolu, fosfatidylcholinu apod.

**Příčiny** jsou uvedeny v tab. 1.8.1.

Tab. 1.8.1. Příčiny hyponatrémie



1. pseudohyponatrémie: hyperlipidémie, hyperproteinémie
2. přítomnost velkého množství jinych elektrolitů: hyperglykémie, manitol
3. diluční hyponatrémie: <ul style="list-style-type: none"><li>– oligurické renální selhání;</li><li>– syndrom inadektivní sekrece ADH (SIADH);</li><li>– neadekvátní parenterální výživa (PEN) bez hrazení iontů.</li></ul>
4. distribuční hyponatrémie: sekundární hyperaldosteronismus (eródní selhání, cirhóza)
5. depleční hyponatrémie: <ul style="list-style-type: none"><li>– renální: tubulární osmotická diuréza (thiazidy, cerebrální salt wasting syndrom – CSWS, hypokortikalismus, hypotyreóza);</li><li>– extrarenální deplece: duodenální drenáž, jejunostomie.</li></ul>

## Terapie

1. *Při hyponatrémii trvající do 48 h je možná rychlá úprava.*
2. *U stavu trvajícího déle než 48 h je nutná pomalá korekce rychlostí max 0,5–0,6 mmol/l/h, abychom zabránili poškození CNS.*
3. *Při již průomněném neurologickém nálezu je vhodná rychlejší korekce na hodnotu 120 mmol/l a dále pomalá korekce.*
4. Hladina pod 120 mmol/l je hodnocena jako těžká hyponatrémie.
5. Podávané roztoky musejí být korigovány dle osmolality moči, jejich tonicity (krystaloidy) musí být vyšší než dvojnásobek součtu koncentrací  $\text{Na}^+$  a  $\text{K}^+$  v moči.

**Příklad výpočtu:**  $2 \times (\text{UNa } 100 \text{ mmol/l} + \text{UK } 35 \text{ mmol/l}) = 270 \text{ mmol/l}$ ; tj. z dostupných krystaloidů má smysl podání pouze F1/1 (308 mosm/kg) a vyšší koncentrace soli.

Vliv na posun v natrémii má i močová koncentrace urey (a difference clearance bezsolutové ( $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}$ ) a bezelektrolytové vody (EWC)).

6. Indikováno je podání malé dávky furosemidu, dle etiologie i substituční dávky steroidů či tyroidálních hormonů.
7. K vývoji neurologické symptomatologie při neadekvátní korekci natrémie jsou zvláště náchylní malnutriční pacienti, pacienti s poruchou funkce jater (cirhózi), alkoholici (adaptace na nižší natrémii) a premenopauzální ženy.

## Hypernatrémie

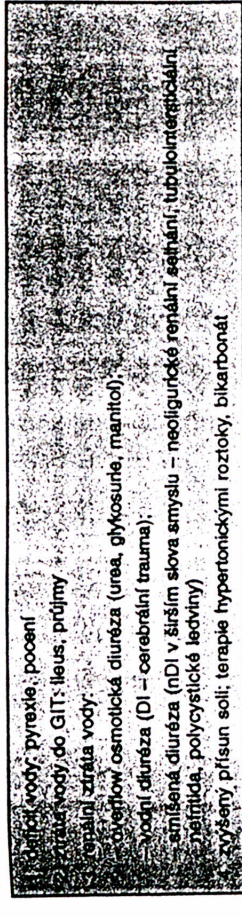
**Definice:** sérové hodnoty Na nad 147 mmol/l.

**Symptomatologie:** především neurologická, kritická hypernatrémie (nad 160 mmol/l) obvykle spojena s hyperosmolalitou nad 350 mosm/l, dominuje různě vyjádřená porucha vědomí, zmatenost, kóma, pyrexie.

**Patofyziologie:** dochází k depleci vody z cerebrálních buněk se vzestupem koncentrace soli a organických osmotolů s rizikem celulárního edému při rychlé korekci stavu.

**Příčiny** jsou uvedeny v tab. 1.8.2.

Tab. 1.8.2. Příčiny hypernatrémie



– horečky; pyrexie; pocení
– nadměrná voda; do GIT: ileus; průjem
– osmální ztráta vody:
– osmolew osmotická diuréza (urea, glykosurie, manitol);
– osmální diuréza (DI – cerebrální trauma);
– smíšená diuréza (nDI v širším slova smyslu – neoligurické renální selhání; tubulointericiální nefritida; polycystické ledviny)
– zvýšený přísun soli; terapie hypertonickými roztoky, bikarbonát

**Terapie:** je určena základní příčinou stavu.

**Primární terapie:** korekce hemodynamiky izotonickými roztoky. Následuje *pomalá korekce* natrémie (obvykle s korekcí glykémie, event. urémie) tak, aby posun v natrémii nebyl rychlejší než 1–2 mmol/l/h (SOsm max. 2–4 mosm/l/h).

Podáváme hypotonické krystaloidy (např. H1/1, F1/2) nebo G 5% dle přepokládaného deficitu TBW vůči normě ( $0,6 \times \text{tělesná hmotnost}$ ), který je dán poměrem měřené natrémie k normální natrémii.

**Příklad:**  $\text{SNa} = 155 \text{ mmol/l}$ , kýžená  $\text{SNa}$  je 145 mmol/l, pacient váží 70 kg; deficit vody =  $0,6 \times 70 = (145/155) \times 0,6 \times 70 = 42 - 39,3 = 2,7 \text{ l}$ .

1. Důležité je vyšetření ledvin a vyloučení vodní (diabetes insipidus, DI) či smíšené diurézy (nefrogenní DI) s poruchou koncentrační schopnosti.
2. Terapii DI je primárně nazální desmopressin (Adiuretín, dávky 2–4 kapky à 4–12 h, dávkování je individuální), terapii nefrogenního DI (nejčastěji nDI v širším slova smyslu) je hydrochlorothiazid.

## 1.8.1.2. Poruchy metabolismu kalia

Sérová kalémie je určována ekvibrací mezi intracelulárními a extracelulárními kompartmentem (tělesná zásoba čini 3000–5000 mmol) a ztrátami hlavními regulačními orgány (ledvinami, GIT).

## Hypokalémie

**Definice:** sérové hodnoty K pod 4,0 mmol/l.  
**Příčiny** jsou uvedeny v tab. 1.8.3.

**Klinický obraz:** snížený svalový tonus, slabost, extrasystolie, arytmie. Na EKG: prolongace PR, QT, inverze vlny T a vlna U.

Dochází k potenciaci respirační insuficience, ileočních stavů, kaliopenické nefropatie s poruchou koncentrační schopnosti.

**Terapie:** přidání KCl či  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  do infúzí, nebo přímo infúze KCl do centrální žíly (obvykle při dávkě nad 5,0 mmol/h).

1. Nutné jsou opakované kontroly kalémie.
2. Rychlost podávání by neměla překročit 30 mmol/h.
3. Je nutné suplementovat i magnézium.
4. Spironolacton je vhodný zvláště u perzistujícího hyperaldosteronismu (např. srdeční selhání, cirrhóza), dále při excesivních ztrátách kalia močí, jeho efekt nastupuje do 3 dnů.
5. Amilorid je indikován při hypokalémii a alkalóze, např. posthyperkapnické. Je možné ho použít i při extrémních ztrátách kalia, nikoliv však v souvislosti s acidózou či amphotericinem B pro potenciaci vzniku renální tubulární acidózy a její závažnosti.

Tab. 1.8.3. Příčiny hypokalémie

1. přесунý v kompartmentech: alkalóza, inzulin, $\beta$ -2-mimetika, methyldandrin
2. abnormální renální ztráty; sekundární hyperaldosteronismus (např. alterace hemodynamiky), hypokalémická renální tubulární acidóza (RTA), hyperkortikalismus (Connov syndrom, Cushingův syndrom), Bartterův syndrom; léky (laxové diuretika, thiazidy, steroidy, amphotericin B, aminoglykosidy), ošetřiči magnézie
3. abnormální ztráty do GIT; ztracení obsahu nazogastrické sondy, průjem

## Hyperkalémie

**Definice:** sérové hodnoty K nad 5,3 mmol/l.

Příčiny jsou uvedeny v tab. 1.8.4.

**Klinický obraz:** parestezie, snížení svalového tonu. Na EKG: zvýšení vlny T, oploštění P, prolongace intervalu PR a komplexu QRS.

Riziko přechodu do potencionálně maligních arytmií je při hladinách nad 7,0 mmol/l.

## Terapie:

- ukončení podávání všech roztoků obsahujících  $\text{K}^+$ ;
- podání kličkových diuretik;
- infúze glukózy s inzulinem;
- aplikace nebulizovaného  $\beta$ -2-mimetika (např. salbutamol);
- dále je možno:
  - pacienta alkalizovat bikarbonátem;
  - redukovat efekt kalia na myokard podáním i.v. kalicia;
- poslední možností je redukce enterální výživy (obsahuje  $\text{K}^+$ ) a podání enterálního iontoměničce (Ca-resonium).
- v případě selhání ledvin: CRRT nebo HD.

Tab. 1.8.4. Příčiny hyperkalémie

1. vysoký obsah v krvi
2. akutní a kompartmentní acidóza; vnitřní (zvláště podání Succinylcholinu) i svalové svalových (např. svalová paralýza, poranění, popáleniny), hyperkalémia (hyperkalémia) (např. vlivem rozkladu některého typu buňek, zvrtnání z intracelulární tekutiny do extracelulární tekutiny, rozklad svalů, svalový křeč, vysoká koncentrace v krvi)
3. akutní a kompartmentní acidóza; vnitřní (zvláště podání Succinylcholinu) i svalové svalových (např. svalová paralýza, poranění, popáleniny), hyperkalémia (hyperkalémia) (např. vlivem rozkladu některého typu buňek, zvrtnání z intracelulární tekutiny do extracelulární tekutiny, rozklad svalů, svalový křeč, vysoká koncentrace v krvi)
4. léky (laxové diuretika, thiazidy, steroidy, amphotericin B, aminoglykosidy)
5. léky (laxové diuretika, thiazidy, steroidy, amphotericin B, aminoglykosidy)
6. léky (laxové diuretika, thiazidy, steroidy, amphotericin B, aminoglykosidy)
7. léky (laxové diuretika, thiazidy, steroidy, amphotericin B, aminoglykosidy)
8. léky (laxové diuretika, thiazidy, steroidy, amphotericin B, aminoglykosidy)
9. léky (laxové diuretika, thiazidy, steroidy, amphotericin B, aminoglykosidy)
10. léky (laxové diuretika, thiazidy, steroidy, amphotericin B, aminoglykosidy)

## 1.8.1.3. Poruchy metabolismu magnézie

Magnézium je primárně intracelulární iont důležitý pro utilizaci makroergních fosfatů a přenos nervosvalového vzruchu. Jeho tělesná zásoba je přibližně 1000 mmol.

## Hypomagnézémie

**Definice:** sérová hladina Mg pod 0,8 mmol/l.

Příčiny uvádí tab. 1.8.5.

**Klinický obraz:** zmatenost, iritabilita, křeče a tachykardie.

**Terapie:** podávání  $\text{MgSO}_4$ .

1. Hypomagnézémie je často spojena s hypokalémií.
2. Je rizikovým faktorem pro vznik arytmií asociujících s prolongací intervalu QT.
3. Podávání  $\text{MgSO}_4$  by mělo být součástí rutinních infúzních režimů, denní spotřeba je 15 až 30 mmol.

Tab. 1.8.5. Příčiny hypomagnézémie

1. renální ztráty magnézie; např. tubulointericiální nefritida
2. ztráty do GIT (porucha resorpce); malabsorpce, průjem, pankreatitida
3. endokrinní poruchy: hyperthyreóza, hyperparatyreóza, diabetes, hyperkortikalismus
4. léky: diuretika, aminoglykosidy

## Hypermagnézémie

**Definice:** sérová hladina Mg nad 1,5 mmol/l.

**Klinický obraz:** projeví se až ve vysokých koncentracích; nad 5,0 mmol/l se objevuje:

- rozšíření komplexu QRS;
- vazodilatace s hypotenzí;
- výskyt SA a AV blokád;
- spavost, hyporeflexie (šlachové reflexy mizí až nad 10 mmol/l), relaxace svalů s poruchou ventilace a kómatem

## Příčiny:

- renální selhání;
  - předávkování v infúzní terapii.
- Terapie:** u intoxikace  $\text{Mg}^{2+}$  podání kalicia, diuretika či dialýza

### 1.8.1.4. Poruchy metabolismu kalcia

Tělesná zásoba Ca (25 mol) je deponována především v kostech, malá část extracelulárně (cca 40 mmol); ta je důležitá pro neuromuskulární přenos, svalovou kontrakci, srážení krve a srdeční aktivitu žláz.

1. Fyziologicky nejdůležitější je ionizovaná forma (45–50 % volného kalcia, 40 % vázáno na albumin, 10–15 % na citrát, sulfát, fosfát), kterou ovlivňuje hladina bílkoviny a stav ABR.
2. Alkalóza navodí pokles  $Ca^{2+}$ , stejně jako hyperproteinémie.
3. Častější je hypoproteinémie, kdy je potřeba normální hladinu kalcia korigovat dle hladiny albuminu (alb):  $Ca = Ca \text{ dolní hranice normy} - 0,02 \times (44 - \text{měřený alb (g/l)})$   
Příklad:  $Ca = 2,25 \text{ mmol/l} - 0,02 \times (44 - 25) = 1,87 \text{ mmol/l}$ . Pro alb 25 g/l je tedy dolní hranice normální hladiny 1,87 mmol/l.

### Hypokalcémie

**Definice:** pokles hladiny Ca pod normu korigovanou na hladinu albuminu.

**Příčiny** jsou uvedeny v tab. 1.8.6. K hypokalcémii dochází v praxi vzhledem k těžkému uvolňování  $Ca^{2+}$  z kostí u imobilizovaných pacientů.

**Klinický obraz:** tetanie, křeče, poruchy vědomí, poruchy srdeční kontrakility (vzácně manifestní pokles tepového objemu). Nekonzistentně, prodloužení intervalu QT.

**Terapie:**

- podání Ca-gluconicum (lépe mobilizovatelné, bez záteže chloridy) nebo  $CaCl_2$  (vyšší obsah Ca) 10–20 ml v pomalé infúzi, popř. pokračovat 40 ml 10% Ca během 2–8 h při kontrole hladin;
- u hypokalcémie způsobené zírátami Ca moči ukončit podávání kličkových diuretik a nahradit je thiazidy;
- u deficitu vitamínu D (karence, malabsorpce, poruchy hydroxylace – ledviny, játra) podávat calcitriol (Tachystin gtt., 0,8–2,4 mg/den, Rocaltrol cps., 0,25 µg/den).

Důležitá je současná korekce  $Mg^{2+}$ .

Tab. 1.8.6. Příčiny hypokalcémie

1. hyperfosfátémie: renální selhání, rhabdomyolýza, crush syndrom (vedou k ukládání kalciumfosfátových deposit ve tkáních)
2. snížené uvolňování z kosti: hypoparatyreóza (přechodná až u 90 % pacientů po operaci štítné žlázy)
3. snížená resorpce ze střeva: deficit vitamínu D, poruchy hydroxylace vitamínu D
4. masivní transúze (přísun citrátu)
5. akutní pankreatitida

### Hyperkalcémie

**Definice:** vzestup hodnoty Ca v seru obvykle nad 2,75 mmol/l, u těžké hyperkalcémie nad 3,50 mmol/l. Podrobný výklad o hyperkalcémii viz v kap. 2.4.

**Příčiny** uvádí tab. 1.8.7.

**Klinický obraz:** poruchy vědomí, svalová slabost, hyperreflexie, nauzea, pankreatitida, porucha renální koncentrační schopnosti a polyurie, ektopické kalcifikace. Vzácně se objeví zkrácení intervalu QT, hypertenze, arytmie

**Terapie:**

- restrikce kalcia;
  - kličková diuretika (Furosemid 10–40 mg i.v./2–4 h, dle diuretické odpovědi, substitute F1/F1);
  - steroidy (hydrokortizon 200–400 mg/den, prednisolon 10–25 mg/den, efekt nastupuje několik dní – indikovány zvláště u malignit, předlékávání vitamínem D a sarkoidózy);
  - dialýza.
- U hyperparatyreózy je na zvažování paratyroidektomie. U chronických refrakterních hyperkalcémii, zvláště nádorové etiologie, je na zvažování podání kalcitoninu (3–4 U/kg i.v., následně 4 U/kg s.c. a 12–24 h; krátké trvání účinku, častá tachyfyaxe, účinek a jeho trvání zlepšují steroidy). Aplikaci bisfosfonátů a další podrobnosti viz v kap. 2.4.

Tab. 1.8.7. Příčiny hyperkalcémie

1. zvýšené uvolňování z kostí: hyperparatyreóza, osteoklastické metastázy (mrtváň/sarcidom, plícň tumor), myelom
2. zvýšená resorpce ze střeva: excesivní přísun vitamínu D, sarkoidóza
3. snížená renální exkrece: thiazidová diuretika
4. ostatní endokrinopatie: tyreotoxikóza, hypokortikalémie (Addisonova choroba)

### 1.8.1.5. Poruchy metabolismu fosforu

Většina tělesného fosfátu je deponována v kostech, 15 % intracelulárně v měkkých tkáních; makroergní fosfáty, erytrocytární 2,3-DPG, fosfoproteiny, fosfolipidy a nukleové kyseliny. Fosfáty jsou důležité celulární a močové pufrý.

### Hypofosfatémie

**Definice:** pokles hodnoty sérových fosfátů pod 0,7 mmol/l.

**Příčiny** jsou uvedeny v tab. 1.8.8.

**Klinický obraz:**

- parestezie, svalová slabost s poruchou ventilace, křeče, poruchy vědomí, rhabdomyolýza, srdeční selhání;
  - nedostatek 2,3-DPG v erytrocytech může posunout disociační křivku Hb doleva a spolu se sníženým CO může dojít k poklesu dodávky kyslíku do periferie a k latentní tkáňové hypoxii.
- Terapie:** adekvátní přísun  $KH_2PO_4$ , denní suplementace u stabilního pacienta je cca 30 mmol.

Tab. 1.8.8. Příčiny hypofosfatémie

1. hyperparatyreóza
2. deficit vitamínu D
3. renální tubulární acidóza
4. alkalóza
5. deficit příjmu $PO_4$ , alkoholismus

## Hyperfosfatémie

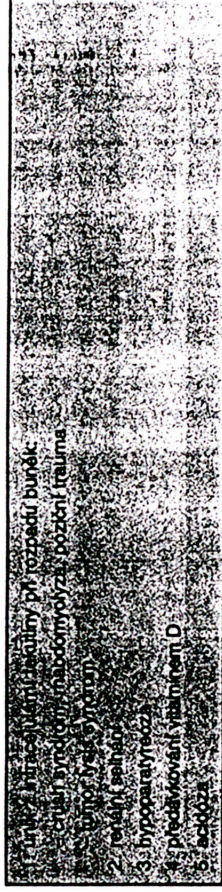
**Definice:** vzestup hladiny sérových fosfátů nad 1,4 mmol/l.

**Příčiny** uvádí tab. 1.8.9.

**Klinické projevy:** ektopické kalcifikace, nefrokalcinóza, nefrolitiáza, keratopatie.

**Terapie:** infuze glukózy a inzulínu navodí přesun fosfátů intracelulárně, kličková diuretika potencují fosfátovou diurézu, v případě renálního selhání koriguje stav některá z eliminačních technik.

Tab. 1.8.9. Příčiny hyperfosfatémie



1. Inzultace ledvin  
2. Příčiny při rozpadu buněk  
3. Příčiny při rozpadu buněk  
4. Příčiny při rozpadu buněk  
5. Příčiny při rozpadu buněk  
6. Příčiny při rozpadu buněk  
7. Příčiny při rozpadu buněk  
8. Příčiny při rozpadu buněk  
9. Příčiny při rozpadu buněk  
10. Příčiny při rozpadu buněk  
11. Příčiny při rozpadu buněk  
12. Příčiny při rozpadu buněk  
13. Příčiny při rozpadu buněk  
14. Příčiny při rozpadu buněk  
15. Příčiny při rozpadu buněk  
16. Příčiny při rozpadu buněk  
17. Příčiny při rozpadu buněk  
18. Příčiny při rozpadu buněk  
19. Příčiny při rozpadu buněk  
20. Příčiny při rozpadu buněk  
21. Příčiny při rozpadu buněk  
22. Příčiny při rozpadu buněk  
23. Příčiny při rozpadu buněk  
24. Příčiny při rozpadu buněk  
25. Příčiny při rozpadu buněk  
26. Příčiny při rozpadu buněk  
27. Příčiny při rozpadu buněk  
28. Příčiny při rozpadu buněk  
29. Příčiny při rozpadu buněk  
30. Příčiny při rozpadu buněk  
31. Příčiny při rozpadu buněk  
32. Příčiny při rozpadu buněk  
33. Příčiny při rozpadu buněk  
34. Příčiny při rozpadu buněk  
35. Příčiny při rozpadu buněk  
36. Příčiny při rozpadu buněk  
37. Příčiny při rozpadu buněk  
38. Příčiny při rozpadu buněk  
39. Příčiny při rozpadu buněk  
40. Příčiny při rozpadu buněk  
41. Příčiny při rozpadu buněk  
42. Příčiny při rozpadu buněk  
43. Příčiny při rozpadu buněk  
44. Příčiny při rozpadu buněk  
45. Příčiny při rozpadu buněk  
46. Příčiny při rozpadu buněk  
47. Příčiny při rozpadu buněk  
48. Příčiny při rozpadu buněk  
49. Příčiny při rozpadu buněk  
50. Příčiny při rozpadu buněk  
51. Příčiny při rozpadu buněk  
52. Příčiny při rozpadu buněk  
53. Příčiny při rozpadu buněk  
54. Příčiny při rozpadu buněk  
55. Příčiny při rozpadu buněk  
56. Příčiny při rozpadu buněk  
57. Příčiny při rozpadu buněk  
58. Příčiny při rozpadu buněk  
59. Příčiny při rozpadu buněk  
60. Příčiny při rozpadu buněk  
61. Příčiny při rozpadu buněk  
62. Příčiny při rozpadu buněk  
63. Příčiny při rozpadu buněk  
64. Příčiny při rozpadu buněk  
65. Příčiny při rozpadu buněk  
66. Příčiny při rozpadu buněk  
67. Příčiny při rozpadu buněk  
68. Příčiny při rozpadu buněk  
69. Příčiny při rozpadu buněk  
70. Příčiny při rozpadu buněk  
71. Příčiny při rozpadu buněk  
72. Příčiny při rozpadu buněk  
73. Příčiny při rozpadu buněk  
74. Příčiny při rozpadu buněk  
75. Příčiny při rozpadu buněk  
76. Příčiny při rozpadu buněk  
77. Příčiny při rozpadu buněk  
78. Příčiny při rozpadu buněk  
79. Příčiny při rozpadu buněk  
80. Příčiny při rozpadu buněk  
81. Příčiny při rozpadu buněk  
82. Příčiny při rozpadu buněk  
83. Příčiny při rozpadu buněk  
84. Příčiny při rozpadu buněk  
85. Příčiny při rozpadu buněk  
86. Příčiny při rozpadu buněk  
87. Příčiny při rozpadu buněk  
88. Příčiny při rozpadu buněk  
89. Příčiny při rozpadu buněk  
90. Příčiny při rozpadu buněk  
91. Příčiny při rozpadu buněk  
92. Příčiny při rozpadu buněk  
93. Příčiny při rozpadu buněk  
94. Příčiny při rozpadu buněk  
95. Příčiny při rozpadu buněk  
96. Příčiny při rozpadu buněk  
97. Příčiny při rozpadu buněk  
98. Příčiny při rozpadu buněk  
99. Příčiny při rozpadu buněk  
100. Příčiny při rozpadu buněk

## 1.8.2. Poruchy vnitřního prostředí

Martin Balík

Viz též kap. 3.17.

### 1.8.2.1. Algoritmus vyšetřování homeostázy

1. Vyšetření ventilace (ventilační a respirační složky ABR).
2. Vyšetření hemodynamiky (volémie, arteriální tlak, srdeční výdej): především ve vztahu k perfúzi jater a ledvin.
3. Vyšetření ledvin, hlavního efektorového orgánu vodního a iontového hospodářství.
4. Hodnocení hlavních hormonálních regulačních systémů (renin – angiotenzin – aldosteron, vasopressin – distální nefron, tyroidální hormony); hodnotíme v návaznosti na ledviny.
5. Zhodnocení gastrointestinálního traktu.
6. Zhodnocení vlivu infúzní terapie a podávaných diuretik.

### Vyšetření ledvin

#### Glomerulární filtrace

Zahajujeme stanovením *glomerulární filtrace (GF)*. Nejsnadněji je dostupná v podobě *clearance kreatininu (CLcr)*.

Vypočet při 24h sběru moči:  $CLcr (ml/s) = Vu (ml/24 h) / 86400 \times UKr (\mu mol/l) / SKr (\mu mol/l)$ . Normální hodnotu CLcr i některých dalších parametrů uvádí tab. 1.8.10.

Pokles pod 70 % hodnot adekvátních pro daný věk a pohledí hodnotíme jako renální insuficienci, pokles pod 20 % jako renální selhání. **K přecenění skutečné úrovně GF u kriticky nemocných pacientů může vést:**

- zvýšený podíl tubulární sekrece kreatininu na jeho močové koncentraci při poklesu GF

a

- snížení sérové koncentrace vlivem většího distribučního objemu při vzestupu ECF a vlivem úbytku svalové hmoty.

Tyto efekty se obvykle s průběhem syndromu prohlubují. Z toho vyplývá, že přecenění GF při stanovení CLcr je tím větší, čím je horší funkce ledvin, a u uremických pacientů může dosáhnout až dvojnásobku skutečné hodnoty.

#### Prerenální syndrom

Při sledování funkce ledvin sledujeme, zda je přítomen **prerenální syndrom** (tab. 1.8.11). Je známkou zvýšené aktivity osy renin – angiotenzin – aldosteron.

**Příčiny:**

- primární hyperaldosteronismus – hyperkortikální syndromy;
- sekundární hyperaldosteronismus – nejčastější; alterace renální hemodynamiky vede k retenci sodíku a vody ledvinou.

#### Sekundární hyperaldosteronismus

**Příčiny** sekundárního hyperaldosteronismu jsou uvedeny v tab. 1.8.12.

Tab. 1.8.10. Tabulka normálních hodnot vybraných klinicko-biochemických parametrů v intenzivní péči

Parametr	Normální rozsah
CLcr (clearance endogenního kreatininu)	1,1–2,2 ml/s v závislosti na věku a pohlaví
tubulární resorpce	97,5–99 %
FE <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (extracelní frakce volné vody)	1–2,5 %
FE <sub>Na<sup>+</sup></sub> (extracelní frakce natria)	1–2 %
FE <sub>K<sup>+</sup></sub> (extracelní frakce kalia)	5–25 %
U <sub>U/SU</sub> (koncentrační index urvej)	10–20
C <sub>Osm</sub> (clearance osmolárního látek)	0,050 ml/s, tj. 43,20 g/24 h
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (clearance bezsolutivní vody)	0,007 ml/s, tj. 610 ml/24 h
C <sub>Cl<sup>-</sup></sub> (clearance chloridů)	0,5–6 g/24 h
U <sub>Na<sup>+</sup></sub> (clearance natria v moči za 24 h)	30–200 mmol/l
U <sub>K<sup>+</sup></sub> (clearance kalia v moči za 24 h)	160–300 mmol/l
U <sub>Cl<sup>-</sup></sub> (clearance chloridů v moči za 24 h)	30–80 mmol/l
U <sub>U<sub>cre</sub></sub> (clearance kreatininu v moči za 24 h)	60–180 mmol/l
U <sub>U<sub>osm</sub></sub> (clearance osmolality v moči za 24 h)	120–300 mmol/l
U <sub>K<sub>cr</sub></sub> (clearance kreatininu v moči)	250–550 mmol/l
U <sub>Osm</sub> (močová osmolalita)	272–7,5 mmol/l
SAG (sérová aniontová mezera)	400–900 mosin/kg
UAG (močová aniontová mezera)	10–18 mmol/l
UOG (močová osmolární mezera)	< +5 mmol/l
	> 150 mmol/l

Tab. 1.8.11. Diagnostika prerenálního syndromu

Parametr	Prerenální syndrom	Renální syndrom
FE <sub>Na<sup>+</sup></sub>	> 1 %	< 1 %
tubulární resorpce	> 25 %	< 25 %
FE <sub>H<sub>2</sub>O</sub>	> 2,5 %	< 2,5 %
U <sub>U/SU</sub>	< 10	> 10
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub>	> 0,007 ml/s	< 0,007 ml/s
U <sub>Na<sup>+</sup></sub>	> 200 mmol/l	< 200 mmol/l
U <sub>K<sup>+</sup></sub>	> 160 mmol/l	< 160 mmol/l

## Terapie

Je především terapií základní poruchy. Po navození hemodynamické stability a optimalizace renální perfúze je třeba korigovat infúzní terapii. V intenzivní péči není na místě restrikce sodíku (stimulus pro další sekreci aldosteronu), při perzistenci hyperaldosteronismu a hypokalémii je diuretikem volby spironolacton, který však neovlivňuje sérovou natriémii.

Tab. 1.8.12. Příčiny sekundárního hyperaldosteronismu

1. hypovolemie
2. srdeční selhání, pokles srdečního indexu
3. alterace systémové vaskulární rezistence:
  - pokles např. sepsí
  - vzestup např. akcelerovaná hypertenze, maligní hypertenze
4. stenóza renální tepny
5. vzestup tlaku v renálních žilách (např. při vzestupu intrabdominálního tlaku)
6. subrenální blokáda
7. laterální cirkóza
8. nefrotický syndrom

1. Problematické může být vyhodnocení renálních funkcí u ledvin poškozených chemoterapií a základním onemocněním; zde je důležitá **analýza trendů**.

2. Korekci volíme a optimalizace hemodynamiky podáním příslušných vazoaktivně působících látek lze indikovat i na podkladě funkčního vyšetření ledvin. Zpětně nelze funkční stav ledvin hodnotit bez znalosti klinického stavu pacienta, vyšetření hemodynamiky a odhadu renální perfúze (viz výše).

## Typ diurézy

**Určení typu diurézy** (tab. 1.8.13.) je důležité pro další diferenciální diagnostiku.

### Tubulární osmotická diuréza

Koncentrační schopnost ledvin je zachována. Tato diuréza je typická pro:

- renální insuficienci jako kompenzatorní;
- terapii kličkovými diuretiky, thiazidy, acetazolamidem;
- tzv. overflow osmotickou diurézu při glykosurii, hyperkatabolismu s vysokými odpady urey, terapii mannitolem či po podání rtg kontrastní látky i. v., nebo při úniku bikarbonátu do moči.

### Smišená vodní a osmotická diuréza

Je obrazem sekundární destrukce koncentrační schopnosti s ještě zvýšenou FE<sub>Osm</sub>. Je typická pro:

- progredující renální selhání;
- těžkou tubulointersticiální nefritidu;
- sekundární nefrogenní diabetes v širším slova smyslu.

### Vodní diuréza

Jedná se o absolutní ztrátu schopnosti koncentrovat moč. Je obrazem centrálního nebo juvenilního nefrogenního diabetu insipidu, mohla by být fyziologická při vylučování velké nálože volné vody.

Tab. 1.8.13. Určení typu diurézy

Parametr	Typ diurézy	
	Osmotická	Vodní
$\frac{FE_{H_2O}}{U_{Osm} \cdot SOsm}$	> 2 %	> 2 %
$\frac{V_{H_2O}}{V_{Osm}}$	< 1	< 1
$\frac{FE_{Osm}}{O/EWC}$	> 0	> 0
$\frac{FE_{Na}}{O/EWC}$	> 3,5 %	< 3,5 %
	< 3	< 3
	> 2 %	1-2 %

### Vyšetření koncentrační schopnosti

Koncentrační schopnost má význam pro diagnostiku poruch natřeme a osmolality. Odhadujeme ji dle močové osmolality ( $U_{Osm}$ ) a dále porovnáváním  $SOsm$  jak s clearance bezsolutové vody ( $C_{H_2O}$ ), tak i s clearance bezelektrolytové vody (EWC).

#### 1. Clearance bezsolutové vody ( $C_{H_2O}$ )

Tradiční postup v hodnocení retence nebo exkrece volné vody a renální koncentrační schopnosti představuje hodnocení  $C_{H_2O}$ .

$$C_{H_2O} = V_u - C_{Osm}$$

$$C_{H_2O} = V_u - U_{Osm} \times V_u / SOsm$$

$C_{H_2O}$  charakterizuje močovou eliminaci vody ve vztahu ke všem osmoticky aktivním solutům v ni rozpuštěným.

**Příklad výpočtu:**  $C_{H_2O} = 3000 \text{ ml/24 h} - 450 \text{ mosm/kg} \times 3000 \text{ ml/24 h} / 295 \text{ mosm/kg} = 3000 \text{ ml/24 h} - 4576 \text{ ml/24 h} = -1576 \text{ ml/24 h} = -0,018 \text{ ml/s}$ .

Znamená to, že ledviny z 4576 ml vázaných na osmoticky aktivní látky »retinovaly« 1576 ml a vyloučily finální objem 3000 ml moči/24 h. To by mohlo navodit dojem retence vody a trendu k hyponatrémii (nebo v jiném případě již přítomnou hyponatrémii »objasnit«).

#### 2. Clearance bezelektrolytové vody (EWC)

Signifikantní část takto vyloučené vody je osmoticky »tažena« např. ureou, což může vést k dezinterpretaci vlivu ledvin na rovnováhu mezi vodou a sodíkem. EWC informuje o něco více o vlivu ledvin na tuto rovnováhu:

$$EWC = V_u - C_{EI}$$

$$EWC = V_u - V_u \times [2 \times (UNa^+ + UK^+) + \text{jiné eff. sol. v moči}] / [2 \times (SNa^+ + SK^+) + \text{jiné eff. sol. v séru}]$$

**Příklad** navazující na předchozí:  $EWC = 3000 \text{ ml/24 h} - 2 \times (100 \text{ mmol/l} + 35 \text{ mmol/l}) \times 3000 \text{ ml/24 h} / 2 \times (140 \text{ mmol/l} + 4,5 \text{ mmol/l}) = 3000 \text{ ml/24 h} - 2803 \text{ ml/24 h} = +197 \text{ ml/24 h} = +0,002 \text{ ml/s}$ .

Ve skutečnosti ledviny vylučují z 3000 ml finální moči jen 2803 ml vázaných na elektrolyty a 197 ml volné (bezelektrolytové) vody vázané na jiné soluty. K retenci volné vody vůbec nedochází. Další interpretace viz níže.

1. Při hyperosmolalitě ledvina retinuje vodu a EWC je více negativní (při dobré funkci osy ADH – ledviny).
2. Při hypoosmolalitě je EWC naopak značně pozitivní.

Schema porovnávání  $SOsm$  s aktuálními hodnotami  $C_{H_2O}$  a EWC oproti jejich očekávaným hodnotám u hypoosmolality a hyperosmolality je v tab. 1.8.14.

Tab. 1.8.14. Stanovení koncentrační schopnosti pomocí  $C_{H_2O}$  a EWC ve vztahu k  $SOsm$

Metodou porovnání $C_{H_2O}$ s $SOsm$ (normální hodnoty viz v tab. 1.8.10.)	$C_{H_2O}$ zvýšená	$C_{H_2O}$ snižovaná
<b><math>SOsm</math></b>	adekvátní vylučování volné vody, nevylučuje poruchu koncentrační schopnosti	suspiktní porucha koncentrační schopnosti
< 275 mosm/kg		reference volné vody, nevylučuje poruchu koncentrační schopnosti
> 295 mosm/kg	suspiktní porucha koncentrační schopnosti	
<b>Metodou pomocí EWC (normální hodnoty viz v tab. 1.8.10.)</b>	<b>normální odpověď</b>	<b>porucha koncentrační schopnosti</b>
< 275 mosm/kg	$C_{EI} \leq EWC$ , EWC > 0,9 l/24 h	$C_{EI} > EWC$ nebo EWC < 0,9 l/24 h, EWC < 0,5 l/24 h naznačuje kontraregulaci
> 295 mosm/kg	$C_{EI}$ výrazně vyšší než EWC, $C_{EI} / EWC > 3$ (nepatří pro negativní hodnoty EWC), EWC < 0,4 l/24 h	$C_{EI} / EWC < 3$ (nepatří pro negativní hodnoty EWC), EWC > 0,4 l/24 h

*Normální index  $C_{EI} / EWC$  se pohybuje okolo 3, výpočet nepatří pro záporné hodnoty EWC. (SHOKER, AS: Application of the Clearance Concept to Hypotatremic and Hyponatremic Disorders – A Phenomenological Analysis, Clin Chem, 1994, 40, p. 1220-1227; KAZDA, A., JAHOR, A.: ZAMECNIK, M.: Evaluation of Renal Functions – A Computer Programme, Int J Biomed Comput, 1989, 24, p. 79-87)*

### 3. Faktory narušující schopnost vytvářet adekvátně koncentrovanou moč

- Porucha na elektrové úrovni – pokud se  $C_{H_2O}$  i EWC pohybují směrem do kladných nebo záporných hodnot:
  - poruchy hypotalamo-hypofyziárního systému (centrální DI, SIADH);
  - poruchy tubulární buňky (nefrogenní DI);
  - nejčastěji poruchy dřívového osmotického gradientu vymývaného prerálními inzulty a narušovaného kličkovými diuretiky (nefrogenní DI v širším slova smyslu);
- Druhá skupina faktorů: vesměs intratubulární, osmoticky působící substance navozující opačný směr pohybu hodnot  $C_{H_2O}$  a EWC. Typicky je  $C_{H_2O}$  snížena při pozitivní EWC při:
  - vyšší koncentraci ury v moči při těžkém katabolismu;
  - v souvislosti s glykosurií;
  - při terapii manitolem;
  - u chromických acidóz se zvýšenou sekrecí  $NH_4^+$ ;
  - po podání radiokontrastu;
  - při vyšší koncentraci ketolátů či penicilinových antibiotik v moči.

Diference mezi  $C_{H_2O}$  a EWC je dána kvantitou těchto solutů v moči. Jedná se tedy o situace, kdy vyšetření koncentrační schopnosti pomocí  $C_{H_2O}$  bez vyšetření EWC vede k podhodnocení clearance volné vody.

### Specifická váha moči

Specifická váha moči je uměrná nejen počtu, ale i hmotnosti látek rozpuštěných v moči a koreluje s osmolalitou u normální moči, která obsahuje nejvíce látky jako  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ , ureu. Kreatinin  $NH_4^+$ ,  $H_2PO_4^-$ . Zde každých 30-35 mosm/kg zvyšuje specifickou váhu přibližně o 0,001.

1. V případě např. glykosurie, terapie mannitolem, podání rtg kontrastní látky i. v., vysokých dávek penicilinových ATB dochází ke **zvýšení specifické váhy až na hodnoty 1030–1040 bez vzestupu osmolality moči**, která může být například izostenurická.

2. U polymorbidních pacientů s velkou heterogenitou postižení dochází ke kumulaci nejrůznějších vlivů s potencionálním efektem na specifickou váhu. Jsou jmenovány mezi příčinami rozdílu mezi  $C_{H_2O}$  a EWC.

## Gastrointestinální trakt

Dalším orgánem ovlivňujícím často rovnováhu voda – ionty je GIT.

Nejčastější poruchou je únik tekutiny:

- zvracením či průjmami;
- drény;
- při sekvestraci tekutiny do GIT při ileózních stavech.

Následkem je hypertonicita a hypernatrémie. **Výjimkou je pankreatická drenáž** (obecně drenáž tenkého střeva), při níž hrozí únik hypertonického střevního obsahu s velkým množstvím bicarbonátu, a naopak hyponatrémie a MAC.

Perzistentní zvracení vede k úniku většího množství HCl a naopak k hypochloremické MAL.

## Vliv infúzní terapie

Vliv infúzní terapie je třeba respektovat při vyšetřování homeostázy zvláště u pacientů s nutností plného parenterálního příjmu.

Rozdělení krystaloidů a koloidů podle nálože iontů:

- zvýšený obsah soli: F1/1, hydroxyethylškrobly, Gelofusin, dextransy;
- izonatremické roztoky: R1/1, Haemaccel;
- snížený obsah sodíku: H1/1.

Vliv mají i iontové substituce v TPN a EN.

## Vliv podávání diuretik

Aplikace diuretik značně ovlivňuje diagnostiku homeostázy.

### Furosemid

- Zvyšuje parametry tubulárně-osmotické diurézy;
- vede k depleci celkového tělesného poolu  $Na^+$ ;
- vede však současně k významnější ztrátě bezelektrolytové vody a tím k vzestupu  $SNa^+$ .

1. Tohoto efektu se využívá v terapii hyponatrémie již při podání malé dávky.
2. Intenzivní terapie kličkovými diuretiky patří mezi faktory narušující koncentrační schopnost bloádou doplňování dřeňového osmotického gradientu v ascendentní Henleově kličce.

### Spiroinolacton

S nástupem účinku (2–3 dny) zvyšuje  $SK^+$ .

## Hydrochlorothiazid

- Potencuje tubulární osmotickou diurézu;
- vede k depleční hyponatrémii;
- zlepšuje koncentrační schopnost ledvin;
- působí antikalciretický;
- potencuje sekreci  $H^+$  a zlepšuje zpětnou utilizaci  $HCO_3^-$ , dochází k různě intenzivnímu vzestupu BE.

Efekt thiazidů je limitován úrovní poklesu glomerulární filtrace pod 0,3 ml/s.

## Amilorid

- Zvyšuje parametry tubulárně-osmotické diurézy;
- zlepšuje koncentrační schopnost ledvin;
- zvyšuje kalémii;
- navozuje pokles  $sHCO_3^-$ , mírný pokles pH.

## Acetazolamid

- Zvyšuje kaliurézu a natriurézu, nejvíce v kombinaci s jinými saluretickými působícími diuretiky;
- rychle snižuje  $sHCO_3^-$ , pH.

Při delším podávání vede ke vzniku hypokalemické renální tubulární acidózy.

## Mannitol

- Nekontantní zvyšování EWC a následně i sérové natrémie patří spíše k iatrogenním efektům dlouhodobé terapie mannitolem.
- Tento efekt může být více vyjádřen při současném podávání furosemidu.
- Efekt mannitolu je poklesem GF limitován mnohem více než efekt thiazidů.

- V případě poklesu GF vede možná kumulace mannitolu naopak spíše k diluční hyponatrémii.

## 1.8.2.2. Diferenciální diagnostika poruch acidobazické rovnováhy

Při vyšetřování poruch acidobazické rovnováhy (ABR) vycházíme ze stejného algoritmu jako při vyšetřování homeostázy.

## Ventilace

Je určující pro eliminaci cca 15–20 mol  $CO_2$  denně. Příčinou vzestupu  $PCO_2$  je hypoventilace:

- absolutní: nejčastější (porucha dechového centra, muskuloskeletálního aparátu hrudníku, obturace dýchacích cest);
- relativní při zachování minutového objemu ventilace (vzestup fyziologického mrtvého prostoru – nejčastěji při chronické obstrukční chorobě bronchopulmonální, plicní embolii).

**SAG 10–18 mmol/l, hyperchlorémie (akumulace HCl nebo ztráta HCO<sub>3</sub>)**

1. vyloučení podílu diluční etiologie při rehydrataci
2. vyloučení zvýšeného přísunu chloridů (HCl, ArgCl, NH<sub>4</sub>Cl, LysCl)
3. ztráty bikarbonátu sířevem či ledvinami (RTA), dále dělení dle UAG a UOG:
  - UAG negativní, UOG nad 150: suspektní sířevní ztráta (průjmy, duodenální drén, ileostomie, pankreatická fistula, ureterosigmoidostomie, neovazika)
  - UAG pozitivní při vyloučení terapie acetazolamidem a přítomnosti ketolátů, salicylátů a penicilinových antibiotik v moči, UOG pod 150, resp. pod 100: suspektní RTA:
    - K<sup>+</sup> normální či snížené, pH moči > 6,5: RTA hypokalemiická
    - K<sup>+</sup> zvýšené, pH moči > 6,5: RTA hyperkalemiická, při pH moči < 6,5 vyloučit RTA IV (hypoadosteronismus)

**Diferenciální diagnostika AG negativní metabolické acidózy a hyperchlorémie**

Vyhodnocujeme dostupné parametry acidifikace moči. Vyšetřujeme:

- pH moči.
  - Močový anion gap (UAG = UNa<sup>+</sup> + UK<sup>+</sup> – UCl<sup>-</sup>).
- Příklad:** UAG mmol/l = 100 mmol/l + 35 mmol/l – 105 mmol/l = +30 mmol/l.
- Interpretace: na »aniontové straně« je v moči 30 mmol/l solutů jiných než chloridy (viz níže).
- Močový osmolal gap (UOG = UOsm – (2 × (UNa<sup>+</sup> + UK<sup>+</sup>) + UU).
- Příklad:** UOG mosm/kg = 450 mosm/kg – (2 × (100 mmol/l + 35 mmol/l) + 120 mmol/l) = 60 mosm/kg.

Interpretace: vedle iontů a urey je v moči cca 60 mosm/kg jiných osmoticky aktivních solutů (viz níže).

Pro poruchu renální acidifikace svědčí současně pH moči nad 6,5, i když může být variabilní v souvislosti se stupněm acidózy.

UAG je považována za relativně validní marker sekrece netitrovatelné acidity, existuje závislost mezi její zápornou hodnotou a sekrecí NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. Toto platí při nepřítomnosti ketolátů, salicylátů, či penicilinových antibiotik, které způsobují její falešnou pozitivitu.

Pokles UOG pod 150 mosm/kg, u těžkých poruch pod 100 mosm/kg, souvisí s poruchou renální acidifikace.

**Renální tubulární acidóza**

**Definice:** hyperchlorémická MAC s normálním SAG. Je spojena s:

- hypematiémií;
- hypofosfatémií či hypokalcémií;
- normomagnezémií či hypomagnezémií.

**Nálezy:**

- normální či lehce snížená GF;
- tubulární osmotická diuréza.

**Nejčastější příčiny sekundární RTA:**

- nefrolitiáza;
- obstrukční uropatie – obecně (až u 25 % případů);
- tubulointersticiální nefritidy
- hypergammaglobulinémie, myelom, či kolagenózy;
- léky: chemoterapie, amphotericin B a acetazolamid.

1. Zvýšená produkce CO<sub>2</sub> se podílí na vzestupu jeho parciálního tlaku u hyperalimentace především sacharidy, při stresu, hypertermii.

2. Příčinou poklesu P<sub>CO<sub>2</sub></sub> je nejčastěji centrální hyperventilace nebo nastupující respirační insuficience s poklesem P<sub>O<sub>2</sub></sub>.

**Metabolická složka acidobazické rovnováhy**

Po vyloučení poruch ventilace hodnotíme metabolickou složku ABR, nejdříve s pomocí hodnot *base excess (BE)*, neboť:

- je prokázána souvislost BE s kvalitou intracelulárního acrobního metabolismu u šokových stavů;
- existuje vztah BE k volémiu u traumat a k celkové mortalitě a morbiditě pacientů.

**Výpočet sérové anion gap:** při acidóze s poklesem BE je vhodná další diferenciální diagnostika s pomocí výpočtu sérového anion gap (SAG) a jeho korekci dle albuminu.

SAG = SNa<sup>+</sup> + SK<sup>+</sup> – SCl<sup>-</sup> – SCl<sup>-</sup> + 0,24 × (44 – alb (g/l)).

Příklad výpočtu SAG: 140 mmol/l + 4,5 mmol/l – 103 mmol/l – 25 mmol/l + 0,24 × (44 – 25 g/l) = 21,3 mmol/l

**Metabolická acidóza**

Příčiny metabolické acidózy (MAC) uvádí tab. 1.8.15.

Tab. 1.8.15. Příčiny metabolické acidózy

1. snížené vylučování kyseliny (H<sup>+</sup>)
2. zvýšená tvorba kyseliny (H<sup>+</sup>): ketoacidóza, laktátová acidóza (A, B, D), intoxikace
3. diluce bikarbonátu
4. zvýšený přísun chloridů
5. ztráty bikarbonátu sířevem či ledvinami

**Rozdělení**

Metabolickou acidózu dělíme na anion gap (AG) pozitivní a AG negativní (tab. 1.8.16., tab. 1.8.17.).

Pro diagnózu RTA je potřeba širšího vyšetření homeostázy, než jsou uvedené parametry.

Tab. 1.8.16. Diferenciální diagnostika SAG pozitivních metabolických acidóz

- SAG > 18 mmol/l, normochlorémie (hypochlorémie (akumulace kyseliny))**
- snížené vylučování kyseliny (H<sup>+</sup>) renální insuficience (GF < 0,40 ml/min, SAG obvykle 20 mmol/l)
  - zvýšená tvorba kyseliny
    - ketoacidóza (diabetes mellitus, onemocnění ledviny, alkoholismus, onemocnění štítné žlázy)
    - laktátová acidóza (diabetes mellitus, onemocnění ledviny, onemocnění štítné žlázy, onemocnění srdce, onemocnění jater)
    - intoxikace (oxytolyl, salicyly, salicyly, metaly, salicyly)



## Terapie metabolické acidózy

1. V terapii základní příčiny je nejdůležitější oxygenace, úprava hemodynamiky, kompenzace diabetu, apod.

2. Alkalizace: jen u těžkých MAC (na přijatelnou úroveň pH a BD: obvykle na pH nad 7,20).

**Cílem terapie je:**

- limitace další produkce  $H^+$  a umožnění jeho metabolismu;
- udržení adekvátní ventilační kompenzace ( $PaCO_2$ ).

**Podání bikarbonátu je zvláště indikováno:**

- při jeho ztrátě střevem a ledvinami (AG normální MAC);
- při hyperkalémii;
- z diuretické indikace u kritické renální insuficience;
- u KPR primárně hypoxické etiologie.

**Vedlejší efekty bikarbonátu:**

- vzestup  $PaCO_2$ ;
- intracelulární acidifikace v závislosti na kvalitě ostatních pufrčních systémů;
- hyperosmolalita, hypernatrémie, hypokalcémie;
- rebound alkalóza s nepřiznivým posunem křivky hemoglobinu doleva.

**Výpočet dávky bikarbonátu:** přibližnou max. dávku 8,4% bikarbonátu v ml lze kalkulovat jako  $0,3 \times BD \times \text{hmotnost}$ . Podává se frakcionovaně při monitorování ABR: iniciační bolus je max. 1/3 vypočtené dávky. Kontrola ABR nejdříve 30 min až 1 h po podání.

**Příklad výpočtu:** pacient o hmotnosti 70 kg má BD = 15 mmol/l; dávka bikarbonátu =  $0,3 \times 15 \times 70 = 315$  ml. K podání je tedy cca 100 ml 8,4% bikarbonátu infúzí, dále dle ABR.

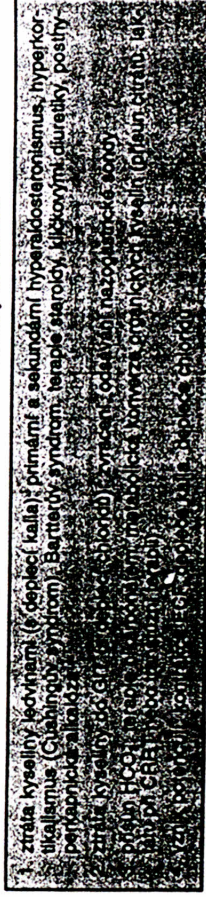
Terapeutikem renální tubulární acidózy je hydrochlorothiiazid.

## Metabolická alkalóza

**Příčiny**

- Abnormální generace  $HCO_3^-$
- ztráta kyseliny ( $H^+$ ).

Tab. 1.8.18. Diferenciální diagnostické schéma metabolických alkalóz



**Terapie**

- Směřuje k ovlivnění acidifikace moči (viz dále);
- event. přísunem  $H^+$

**Terapie ovlivnění proximální reutilizace  $HCO_3^-$ :**

- ovlivněna přísunem tekutin a vzestupem ECF (rehydratace dle hemodynamiky a klinického stavu);

- zvýšením přísunu chloridů (obvykle jako NaCl – infúze FIV1);

- korekce hypokalémie;

• je možné použít krátkodobě i acetazolamid (perorální dávka 250–500 mg/den, riziko ztratit Na, K, oxyseleni moči a urolitiázy, při delším podávání sekundární RTA).

**Terapie ovlivnění distální reutilizace  $HCO_3^-$  a sekrece  $H^+$ :**

- limitována korekcí sekundárního hyperaldosteronismu;
- suplementace kalia;
- podání amitolidu (1/2–2 tbl. denně, tendence k sekundární RTA při delším podávání méně výrazná).

**Podání  $H^+$ :** jen v indikovaných případech (tab. 1.8.19).

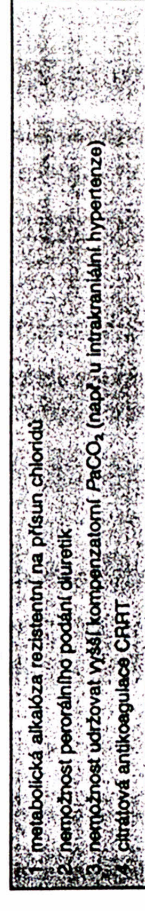
**Dávka:** v těchto případech je podáváno 0,1–0,2 mol/l HCl i.v. pomalou infúzí do centrální žíly.

**Tiurace dávky HCl:** dle odpovědi v ABR.

**Odhad dávky HCl:** lze odhadnout z přebytku bikarbonátu:  $HCO_3^- \text{ nadb} = 0,5 \times \text{hmotnost pacienta} \times (\text{akt } HCO_3^- - 24)$ .

**Příklad:** pacient o hmotnosti 70 kg má  $HCO_3^-$  38 mmol/l;  $HCO_3^- \text{ nadb} = 0,5 \times 70 \times (38 - 24) = 490$  mmol.

Tab. 1.8.19. Indikace k podání iontů  $H^+$



Infúze amoniun chloridu byly opuštěny pro nevhodnou zátěž organismu amoniakem. Infúze arginin chloridu mohou způsobit hypokalémii přesunem z intracelulární tekutiny.

W. F. List · M. M. Müller · A. St John (Eds.)

# Advances in Critical Care Testing

The 1999 IFCC-AVL Award

With 60 Figures and 40 Tables

**AVL MEDICAL INSTRUMENTS AG**  
Stettenerstrasse 28  
CH-8207 Schaffhausen/Switzerland  
[www.ifcc-avl.ch](http://www.ifcc-avl.ch)  
e-mail: [award@avl.com](mailto:award@avl.com)



---

# Renal Function Tests as an Indication for Early Continuous Renal Replacement Therapy

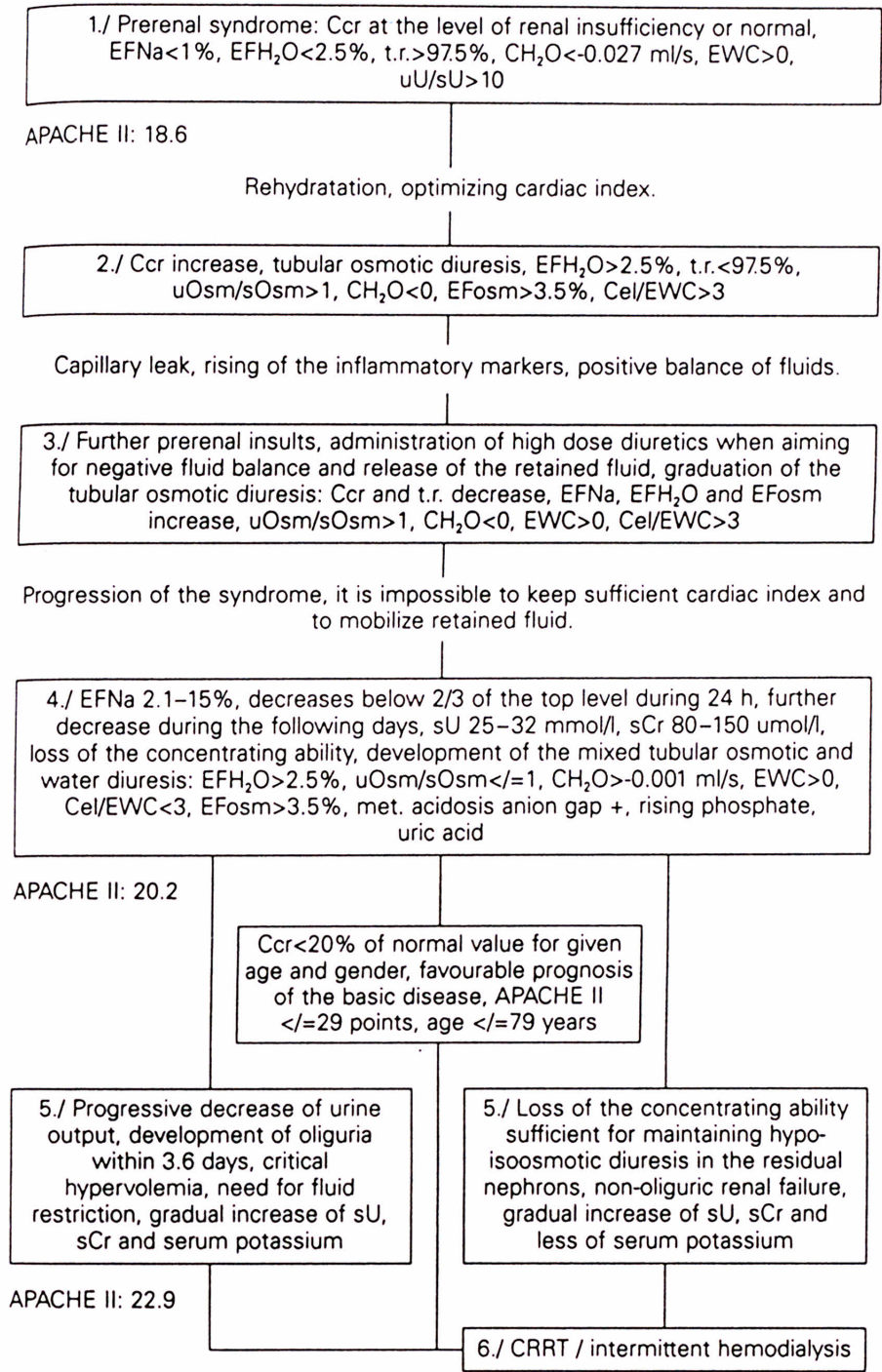
M. Balík and A. Kazda

## Introduction

There is a need to implement continuous renal replacement therapy (CRRT) earlier in patients developing systemic inflammatory response multiple organ dysfunction syndrome (SIRS/MODS) when the overall prognosis is more favourable [1]. In this study we have attempted to define kidney functional status when the development of renal failure is inevitable and provide an early indication for CRRT before the usual indications for dialysis are present.

## Methods

Nineteen patients who developed renal failure during their stay in the ICU were enrolled in the study over a two year period. Patients whose glomerular filtration rate was already below 20% of normal values for a given age and gender on admission were excluded from the study. All patients met the criteria for sepsis according to Society of Critical Care Medicine consensus conference (1992). Average age was 60.1 years. Seventeen patients were treated conservatively, CRRT was administered in 2 cases and 18 patients died with overall mortality 94.7%. Patient data were analyzed using a computer programme consisting of 13 routinely monitored serum and urine values and 12 output parameters. The authors evaluated creatinine clearance (Ccr) and correlating values of serum urea (sU) and creatinine (sCr), presence of prerenal syndrome and the influence of different diuretics. The type of diuresis was analyzed together with the concentrating ability [2, 3]. General status of patients at various stages of renal failure was scored using APACHE II. Paired Student's t-test was used for analysis of the selected parameters.



**Fig. 1.** Functional kidney model in a typical SIRS/MODS patient. The relation Cel/EWC is valid only for EWC>0.

## Results

Normal levels of serum creatinine were found during renal failure in 10 patients (52.6%) and 2 had normal urea levels. Seventeen patients (89.5%) had prerenal syndrome at least once during the course of the disease. In all patients the excretion fraction of sodium increased during loop diuretics, potentiated tubular osmotic diuresis and reached an average maximum of 12.1% on the day D. During the following 24 hours there was a decrease to less than 2/3 of the original level with the average value of 5.33% on the day D + 1 ( $p < 0.05$ ). At this point 16 patients (84.2%) switched to mixed tubular osmotic and water diuresis and they lost their concentrating ability. The remaining 2 patients lost the ability to concentrate urine later. A decreased Ccr to the average level of 0.30 ml/s was recorded in this time. Oliguria was reached in 16 patients on the average day D + 3.6, 3 patients developed nonoliguric renal failure. Serum urea levels were always below 32 mmol/l, serum creatinine was generally (12 patients – 63.2%) below 150  $\mu\text{mol/l}$  on the day D + 1. There was decrease in diuresis from the average 4130 ml on the day D to 3200 ml on the day D + 1 ( $p > 0.05$ ). The average APACHE II on admission was 18.6, on the day D + 1 20.2 ( $p > 0.05$ ) and the value was 22.9 ( $p > 0.05$ ) on the day when oliguria developed or on the last monitored day in nonoliguric patients. Fig. 1 shows the kidney functional model developed from our computer analysis of the results of this study.

## Conclusions

Pathophysiologic process described on the day D + 1 may be one of the indications for early CRRT when associated with Ccr below 20% of normal value. The decision to administer early CRRT should be supported in case of favourable prognosis in terms of the basic disease and intermediate APACHE II score. Patient age should be considered as well. With regards to the revealed relations among diuresis, creatinine levels, urea levels and clearance of endogenous creatinine the authors consider clearance as more sensitive available renal function parameter and they suggest its inclusion into the scoring systems.

## References

1. Kaplan AA (1996) Continuous Arteriovenous Haemofiltration and Related Therapies. Replacement of Renal Function by Dialysis, Kluwer Academic Publishers, 4<sup>th</sup> ed., 390–417
2. Kazda A, Jabor A, Zamecnik M (1989) Evaluation of Renal Functions – A Computer Programme. *Int J Biomed Comput* 24:79–87
3. Shoker AS (1994) Application of the Clearance Concept to Hyponatremic and Hypernatremic Disorders : A Phenomenological Analysis. *Clin Chem* 40:1220–1227

# Cystatin C as a Marker of Residual Renal Function during Continuous Hemodiafiltration

Martin Balík<sup>a</sup> Antonín Jabor<sup>b</sup> Petr Waldauf<sup>a</sup> Michal Kolář<sup>a</sup>  
Marie Pavlisová<sup>b</sup> Daniel Břešťan<sup>b</sup> Jan Hendl<sup>c</sup> Ivan Rychlík<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Department of Anaesthesia and Intensive Care, University Hospital Královské Vinohrady, <sup>b</sup>Department of Clinical Biochemistry and Hematology, District Hospital Kladno, <sup>c</sup>Department of Kinanthropology, Charles University, and <sup>d</sup>Second Department of Medicine, University Hospital Královské Vinohrady, Prague, Czech Republic

## Key Words

Renal function · Cystatin C · Acute renal failure · Renal replacement therapy · Hemodiafiltration · Glomerular filtration

## Abstract

**Background:** The level of residual renal function (RRF) has an important impact on follow-up in critically ill patients with renal failure. There is currently no clear marker of RRF. **Methods:** Cystatin C (cysC) concentrations were measured before and during the first 48 h of CVVHDF in 33 mechanically ventilated patients suffering from renal failure. Samples were drawn both from the ports proximal and distal to the filter. Each of the two control groups consisted of 10 patients. **Results:** The levels of cysC were significantly higher in the group where diuresis (Vu) remained low or decreased after 48 h of treatment ( $n = 21$ , Vu median 380 (80–935) ml/24 h, cysC range 4.44–3.42 mg/l) than in the group where Vu increased to the level of 1.5 ml·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> or higher after 48 h of treatment ( $n = 12$ , Vu 4,570 (4,000–5,130) ml/24 h, cysC 3.17–2.46 mg/l,  $p < 0.01$ ). Creatinine clearance taken before treatment was not different between the groups. Significant correlation between cysC levels and Vu was

found ( $r = -0.44$ ,  $p < 0.0001$ ). CysC levels were significantly higher in non-survivors than in survivors ( $3.54 \pm 1.38$  vs.  $3.07 \pm 1.24$ ,  $p < 0.03$ ). **Conclusion:** The levels of cysC are inversely related to Vu. High levels of cysC are associated with low residual diuresis, longer duration of CVVHDF and higher intensive care unit mortality in patients treated with CVVHDF.

Copyright © 2005 S. Karger AG, Basel

## Introduction

Continuous renal replacement therapy (CRRT) has become a routine therapeutic tool in an intensive care unit (ICU) over the last 15 years. The data concerning outcome of patients treated with CRRT in comparison to patients treated with intermittent dialysis (IHD) are inconclusive. However, the advantages of CRRT in critically ill mechanically ventilated patients with potential hemodynamic instability are generally accepted. An important measure of safety of care for patients with severe acute renal failure is the influence on residual renal functions (RRF) and renal recovery [1–3].

After the start of CRRT the residual diuresis often deteriorates further even under conditions of the maxi-

imum possible renoprotective regimen and hemodynamic stability. However, there are patients treated with the same configuration of CRRT who improve their urine output after commencing the therapy. The reasons for these events have not yet been sufficiently clarified. In chronic renal failure, possible evidence exists that the institution of hemodialysis may accelerate the nephronal injury in the few residual nephrons that are still functioning at the onset of dialysis [4]. The residual diuresis may contribute to the elimination of potential uremic toxins, regulation of fluid and electrolyte balance and may enhance nutritional status in chronic renal failure patients [5]. The role of diuretics in preservation of residual diuresis was investigated in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis [6]. The preservation of RRF and conversion to a non-oliguric form of acute renal failure are associated with a better outcome [7]. At present there is no measure of RRF in a patient on CRRT other than diuresis because serum concentrations and urine outputs of urea and creatinine and other calculated renal function tests are influenced by the method itself.

Cystatin C (cysC) represents a newly proven marker of glomerular filtration. CysC is a non-glycosylated basic protein produced at a constant rate by all nucleated cells. It is freely filtered by the renal glomeruli and catabolized in tubuli. No secretion or re-uptake in tubuli was described. The serum concentration is independent of age, gender and muscle mass. It is possibly influenced by steroid therapy and in patients with asthma [8, 9]. Ectopic production of cysC by certain tumors has also been described [10]. Having a molecular weight of 13,359 Da, cysC is classified as a middle molecule [11]. Little data [12–17] is available about possible elimination of cysC by various filters in IHD. CysC levels may represent the removal of middle molecules and small proteins by renal clearance in patients treated with peritoneal dialysis and CysC may be used as a marker of removal rate of low-molecular-weight protein on high-flux membranes. No such data concerning CRRT has yet been published. The question is thus raised as to whether cysC can be used as a marker of residual glomerular filtration in patients with acute renal failure on CRRT.

## Methods

The levels of cysC were investigated in mechanically ventilated patients with acute renal failure treated with CVVHDF (Fresenius ADM08/ABM). The study period was 48 h. AV600 Ultraflux polysulfone filter (1.4 m<sup>2</sup>) was used, blood flow 120 ml/min, dialysis 1,000 ml/h, hemofiltration 500 ml/h. 84.4% of circuits were antico-

agulated with citrate and all filters in the study were routinely changed after 24 h. Membrane saturation with immunologically active substances in sepsis occurs over a period of time and is usually complete before 24 h [18, 19]. Sampling took place before the filter change to avoid the possible influence of cysC adsorption on the new filter and circuit surface. Concentrations of cysC were not corrected for hematocrit due to the rather low filtration fraction on the filter and negligible changes of haematocrit in the pilot study. All patients (n = 33) commenced CVVHDF treatment due to progressing renal insufficiency when conservative therapy was no longer effective. Exclusion criteria were represented by chronic renal insufficiency or previous dialysis treatment before admission to the ICU. All patients who had a non-renal indication for CVVHDF treatment (n = 3), died (n = 1) or were disconnected (n = 2) from CVVHDF during the first 48 h of treatment were excluded too. There were no patients with asthma in the study group. 9 patients were on steroid therapy, 8 of those were given substitution or stress dosage of hydrocortisone (1 or 2–3 mg/kg · 24 h). All patients were septic [20]. The indication criteria for early CVVHDF were defined as the following: (i) creatinine clearance ( $C_{cr}$ ) < 20% of the normal rate with respect to the given age and gender; (ii) isostenuria (urine osmolality similar to the osmolality of plasma, i.e. 250–350 mosm/l) [21], and (iii) no response to a combination of diuretics in order to increase the turnover of fluids and elimination of catabolites (urine output of urea < 250 mmol/24 h).  $C_{cr}$  was monitored until the start of therapy and calculating serum and urine levels of creatinine, urine was collected for 24 h.

Samples for the analysis of cysC were drawn before the start of CVVHDF from a central venous catheter and after 24 and 48 h of CVVHDF both from the ports proximal and distal to the filter. CysC levels (Dade-Behring, normal serum levels < 0.99 mg/l) were measured and arteriovenous concentration differences ( $A-V_{diff}$ ) were calculated. This parameter was calculated as the difference between the prefilter minus postfilter concentration divided by the prefilter concentration. According to the present configuration of the CVVHDF (filtration fraction on the filter), a value greater than -6.9% reflects sieving, adsorption or both [22]. The continuous infusion of furosemide was administered in all patients in the maximum dosage of 500 mg/day and it was reduced to 1.5 mg/kg · day after commencing CVVHDF. All patients continued receiving a diuretic infusion of aminophylline. Patients were divided according to the volume of diuresis ( $V_u$ ) after 48 h of treatment into a group where  $V_u$  remained low or decreased and the group where diuresis increased to the level of 1.5 ml · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup> or higher. The length of CVVHDF treatment and ICU mortality was recorded in both groups of patients. Patients in the study were compared with a control group of 10 septic mechanically ventilated patients and with another 10 patients without any signs of inflammation. The latter group consisted of 10 patients exposed to elective abdominal surgery. There were no renal disorders and no steroids were given to the patients of the control groups. The three samples for cysC of the control groups were taken at the same intervals as in the study group, i.e. initially (i.e. before surgery), after 24 and 48 h.

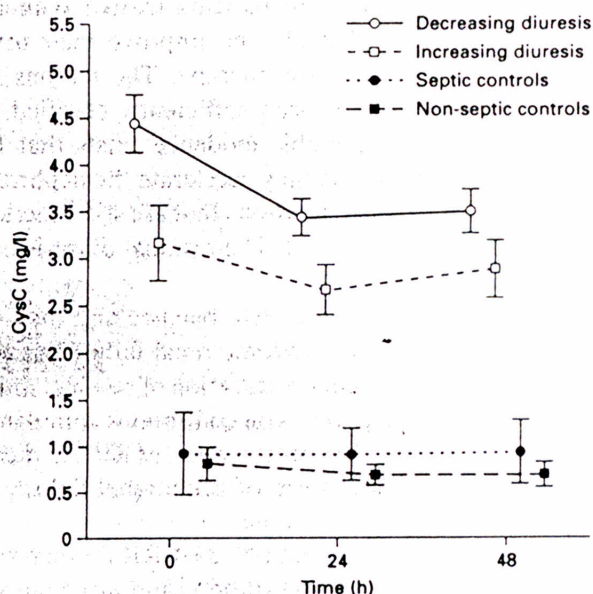
The statistical analysis was performed using Medcalc and Statistica version 6.0 software. The significance of the difference between the cysC levels and volumes of urine in the group with preserved diuresis and the group with decreasing diuresis was compared before CRRT therapy, after 24 h and after 48 h utilizing repeated measures ANOVA followed by post-hoc Fisher LSD test. The same method was used for data comparison between the group with steroid medication and patients with no administration of steroids. The Wilcoxon

non-parametric test was used for the comparison of data distributions between defined groups of patients. The relationship between mortality and cysC levels was analyzed by comparing the levels in the groups of survivors and non-survivors. The last glomerular filtration ( $C_{cr}$ ) measurement, serum creatinine and serum urea before CVVHDF therapy were compared between the group with low or decreasing diuresis and group with increasing diuresis to evaluate the possible predictive effect on the RRFs. The length of CVVHDF therapy was compared between the group where diuresis remained low or decreased and the group for whom diuresis increased. The calculated AV differences for cysC were compared with the filtration fraction of the CVVHDF. A linear regression analysis of residual diuresis and cysC levels was performed.

The study was approved by the University Hospital Ethical Committee.

## Results

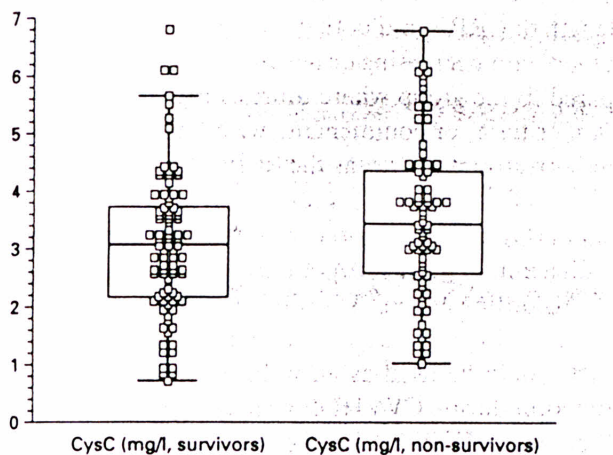
The levels of cysC were analyzed in 33 patients on CVVHDF, in 10 patients of the septic control group and in 10 patients of the non-septic control group. There were 18 men and 15 women in the study group, the mean age of the patients was  $60.85 \pm 15.1$  years. ICU mortality of the studied patients was 45.5%, the average Apache II score was  $25.1 \pm 8.2$  in the group with decreasing diuresis on the day of commencement of CVVHDF and  $23.9 \pm 6.9$  in the group where diuresis increased ( $p > 0.05$ ). The ICU mortality was significantly higher in the group with decreasing diuresis than in the group where diuresis increased (13/21, i.e. 61.9% vs. 2/12, i.e. 16.7%). The mean duration of CVVHDF therapy in the group with continuing low or decreasing diuresis was  $216.4 \pm 199.1$  h compared to  $79.6 \pm 36.5$  h ( $p < 0.001$ ) in the group where diuresis increased. As far as the grouping is concerned, in 21 patients out of the 33 the residual diuresis remained low after 48 h of CVVHDF. In this group the mean diuresis (mean  $\pm$  SD) was  $894 \pm 964$  ml/24 h (median and interquartile range: 610 (250–1,200) ml/24 h) before commencing CVVHDF,  $690 \pm 1,023$  (median and interquartile range: 220 (120–550) ml/24 h) after 24 h, and  $641 \pm 792$  ml/24 h (median and interquartile range: 380 (80–935) ml/24 h) after 48 h; of these patients, 7 were oliguric. In 12 other patients out of the 33, the diuresis was  $2,244 \pm 909$  ml/24 h (median and interquartile range 2,480 (1,350–2,750) ml/24 h,  $p = 0.05$ ) before the start of CVVHDF,  $3,732 \pm 1,588$  ml/24 h (median and interquartile range 4,020 (3,380–4,745) ml/24 h,  $p < 0.0001$ ) after 24 h and the residual diuresis increased to the average  $5,090 \pm 2,161$  ml/24 h (median and interquartile range: 4,570 (4,000–5,130) ml/24 h,  $p < 0.0001$ ) after 48 h of CVVHDF.



**Fig. 1.** Repeated measures ANOVA for data comparison between with the decreasing diuresis group, increasing diuresis group, septic control group and non-septic control group. The boxes represent 25th to 75th percentile with a horizontal line at the median; the whiskers extend to the highest and lowest values if no outliers are present.

The mean  $AV_{diff}$  (%) of cysC was  $+3.4 \pm 10.7$ . The comparison with the calculated filtration fraction showed certain elimination on the filter. A statistically significant decrease in cysC levels was recorded during the first 24 h of CVVHDF (mean  $\pm$  SD  $3.98 \pm 1.38$  vs.  $3.16 \pm 0.86$  mg/l,  $p < 0.001$ ). No further elimination of cysC was recorded in the next 24 h ( $3.27 \pm 0.99$  mg/l,  $p > 0.05$ ). We found no difference comparing  $AV_{diff}$  after 24 h of therapy ( $3.4 \pm 11.8\%$ ) with the  $AV_{diff}$  after 48 h of therapy ( $3.4 \pm 9.6\%$ ,  $p > 0.05$ ). The levels of cysC (fig. 1) were significantly higher in the group with low diuresis ( $4.44 \pm 1.15$  mg/l at 0 time,  $3.42 \pm 0.82$  mg/l after 24 h,  $3.54 \pm 0.83$  mg/l after 48 h) than the levels in the group where diuresis increased ( $3.17 \pm 1.41$  mg/l at 0 time,  $p < 0.001$ ;  $2.46 \pm 0.96$  mg/l after 24 h,  $p < 0.02$ ;  $2.66 \pm 1.38$  mg/l after 48 h,  $p < 0.05$ ). The levels of cysC were in both groups significantly higher than in the septic control group ( $0.92 \pm 0.23$  mg/l at 0 time,  $p < 0.001$ ;  $0.92 \pm 0.24$  mg/l after 24 h,  $p < 0.001$ ;  $0.94 \pm 0.19$  mg/l after 48 h,  $p < 0.001$ ) and also compared to the levels with non-septic controls ( $0.81 \pm 0.13$  mg/l at 0 time,  $p < 0.001$ ;





**Fig. 2.** Box and whiskers plot of the cysC levels in the groups of survivors ( $n = 18$ ,  $3.07 \pm 1.24$  mg/l) and non-survivors ( $n = 15$ ,  $3.54 \pm 1.38$  mg/l,  $p < 0.03$ ). The boxes represent 25th to 75th percentile with a horizontal line at the median; the whiskers extend to the highest and lowest values if no outliers are present.

$0.69 \pm 0.13$  mg/l at 24 h,  $p < 0.001$ ;  $0.69 \pm 0.12$  mg/l at 48 h,  $p < 0.001$ ). A significant correlation between cysC and  $V_u$  during CVVHDF was found ( $r = -0.44$ ,  $p < 0.0001$ ). The levels of cysC were significantly lower in survivors ( $3.07 \pm 1.24$  vs.  $3.54 \pm 1.38$  mg/l of non-survivors,  $p < 0.03$ ; fig. 2).  $C_{cr}$  (ml/s) monitored before the start of CRRT in patients where diuresis remained low or decreased was almost the same as in the patients where diuresis increased later. Therefore,  $C_{cr}$  did not predict sufficient  $V_u$  during therapy ( $0.12 \pm 0.09$  vs.  $0.17 \pm 0.09$  ml/s,  $p > 0.05$ ). Mean serum creatinine levels before the start of CRRT were insignificantly different between the two groups ( $401.8 \pm 193.2$  vs.  $452.6 \pm 374.8$   $\mu$ mol/l,  $p > 0.05$ ) as well as the mean serum urea levels ( $31.1 \pm 10.4$  vs.  $29.3 \pm 10.3$  mmol/l,  $p > 0.05$ ).

There were 9 patients on steroid therapy. One of these was given an immunosuppressive dose of methylprednisolone and his levels were the highest (6.79–6.10 mg/l) of the whole study group. 8 patients of those 9 were administered either a substitution dose (1 mg/kg·day,  $n = 6$ ) or stress dose (2–3 mg/kg·day,  $n = 2$ ) of hydrocortisone. They were equally distributed between the low diuresis group ( $n = 4$ ;  $4.21 \pm 1.12$  mg/l at 0 time;  $3.06 \pm 0.84$  mg/l at 24 h;  $3.31 \pm 0.86$  mg/l at 48 h) and high diuresis group ( $n = 4$ ;  $4.58 \pm 1.26$  mg/l at 0 time;  $3.91 \pm 0.59$  mg/l at 24 h;  $4.31 \pm 1.26$  mg/l at 48 h). Utilizing ANOVA test for data comparison between the two groups, we found no

significant difference between either levels of cysC ( $p = 0.31$ ) or course of cysC levels during the time of the study ( $p = 0.44$ ).

## Discussion

Mean serum creatinine levels and mean calculated glomerular filtration rates were not statistically different before the start of CVVHDF between the two groups of patients. Conversely, cysC levels were significantly higher in the group where diuresis later remained low or further decreased. The difference in diuresis before the start of CVVHDF also reached statistical significance. These findings could be interpreted as a higher sensitivity of cysC to distinguish, in acute renal failure, a subgroup of patients characterized by a more severe impairment of renal function. A small but statistically significant elimination of cysC was found during the first 24 h of CVVHDF, but later cysC levels can be interpreted omitting the impact of extracorporeal elimination. The authors decided to quantify the eventual elimination of cysC by means of calculated AV difference due to the fact that a pilot study of 8 patients on the same configuration of CVVHDF produced the mean levels of cysC in the dialysate/filtrate of  $0.075 \pm 0.05$  mg/l. The calculated clearance was thus negligible. The levels of cysC are inversely related to residual diuresis. The levels of cysC were significantly lower (2.5–3.2 mg/l) in patients with preserved or increasing residual diuresis than in patients with decreasing diuresis (3.4–4.5 mg/l) after the start of CVVHDF therapy. According to the data already available [12–17], it seems that removal of cysC by hemodialysis is highly dependent on the ultrafiltration coefficient of the membrane used and it is significant with high-flux membranes in particular. The authors used ordinary polysulfone filters with low potential for elimination of low-molecular-weight proteins in continuous hemodiafiltration. The central role of the residual diuresis for low-molecular-weight protein removal has been shown in peritoneal dialysis patients. Therefore, cysC levels probably represent the amount of residual glomerular filtration in acute renal failure patients treated with CVVHDF. The study showed that it is rather unlikely that the cysC levels could be influenced by the substitution or stress dosage of hydrocortisone even in patients with low glomerular filtration [8].

Concerning the assessment of renal functions during weaning of a critically ill patient from CRRT, no criteria are available. In general, disconnection from CRRT is

possible in a stable patient with no hemodynamic compromise and corrected serum homeostasis. The normal diuresis in the critically ill was defined to be 2,000–4,000 ml/day [23]. Concerning the recovery of renal functions, the ideal diuresis is  $>1.0\text{--}1.5\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  at the time of ceasing of CRRT. A further increase is expected after disconnection from CRRT because of the continuing loss of the renal concentrating ability, which is almost always present. The recovering kidneys are unable to increase the concentrations of catabolites in the urine. Thus for example the serum levels of urea and creatinine are dependent on the amount of urine passed. Daily fluid turnover which is necessary in those patients with recovering renal failure may be guided by the urine concentration of urea and creatinine.

The continuous dosage of loop diuretics appears to be more effective and less toxic rather than as a bolus. The dosage was limited to 1.5 mg/kg·day due to the lack of evidence concerning the benefit of continuing a high diuretic dose during CRRT [24–26]. The authors consider aminophylline administration to be a renal rescue and a part of the renoprotective approach [27, 28].

The recorded ICU mortality was directly related to the length of CRRT and both were significantly higher in the group with decreasing or low diuresis during CRRT compared to the group where diuresis increased. The indication criteria for commencing with CRRT were the same in both groups as well as the levels of  $C_{cr}$ , serum urea and serum creatinine. The authors conclude that the results support previous reports on better survival of patients with a non-oliguric form of renal failure.

According to our knowledge, this is the first report dealing with cysC as a marker of RRF in CRRT. Whether cysC could be used as an indicator of recovery of renal function during CVVHDF needs to be confirmed by further study. High levels of cysC are associated with low residual diuresis, longer duration of CRRT and higher mortality in patients treated with CVVHDF.

### Acknowledgement

The authors thank Mrs. Sarah Kucera for careful revision of the manuscript and helpful comments.

### References

- Silvester W, Bellomo R, Cole L: Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med* 2001;29:1910–1915.
- Silvester W: Outcome studies of continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. *Kidney Int* 1998;66:S138–S141.
- Schiff H, Lang SM, Fischer R: Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002;346:305–310.
- Misra M, Vonesh E, Van Stone JC, Moore HL, Prowant B, Nolph KD: Effect of cause and time of dropout on the residual GFR: A comparative analysis of the decline of GFR on dialysis. *Kidney Int* 2001;59:754–763.
- Suda T, Hiroshige K, Ohta T, Watanabe Y, Iwamoto M, Kanegae K, Ohtani A, Nakashima Y: The contribution of residual renal function to overall nutritional status in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:396–401.
- Medcalf JF, Harris KP, Walls J: Role of diuretics in the preservation of residual renal function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2001;59:1128–1133.
- Guerin C, Girard R, Selli JM, Ayzac L: Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: Results from a multicenter prospective epidemiological survey. *Intensive Care Med* 2002;28:1411–1418.
- Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J: Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta* 2000;300:83–95.
- Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR: Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem* 2001;47:2055–2059.
- Kos J, Stabuc B, Cimerman N, Brunner N: Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem* 1998;44:2556–2557.
- Clark WR, Ronco C: Renal replacement therapy in acute renal failure: Solute removal mechanisms and dose quantification. *Kidney Int* 1998;53(suppl 66):133–137.
- Laterza OF, Price CP, Scott MG: Cystatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002;48:699–707.
- Newman DJ: Cystatin C. *Ann Clin Biochem* 2002;39:89–104.
- Tian S, Kusano E, Ohara T, Tabei I, Itoh Y, Kawai T, Asano T: Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases. *Clin Nephrol* 1997;48:104–108.
- Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A: Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000;36:29–34.
- Montini G, Amici G, Milan S, Mussap M, Naturale M, Ratsch IM, Ammenti A, Sorino P, Verrina E, Andretta B, Zacchello G: Italian Registry of Pediatric Peritoneal Dialysis: Middle molecule and small protein removal in children on peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2002;61:1153–1159.
- Le Bricon T, Thervet E, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, Erlich D: Changes in plasma cystatin C after renal transplantation and acute rejection in adults. *Clin Chem* 1999;45:2243–2249.
- Ronco C, Tetta C, Lupi A, Galloni E, Bettini MC, Sereni L, Mariano F, DeMartino A, Montucchio G, Camussi G: Removal of platelet-activating factor in experimental continuous arteriovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 1995;23:99–107.
- Tan HK, Baldwin I, Bellomo R: Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. *Intensive Care Med* 2000;26:1652–1657.

# Relationship between Natriuretic Peptides and Residual Diuresis during Continuous Hemodiafiltration

Martin Balík<sup>a</sup> Antonín Jabor<sup>b</sup> Michal Kolář<sup>a</sup> Marie Pavlisová<sup>b</sup>  
Daniel Břešťan<sup>b</sup> Jan Hendl<sup>c</sup> Ivan Rychlík<sup>d</sup> Jan Pacht<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Anaesthesia and Intensive Care, University Hospital Královské Vinohrady, Prague, <sup>b</sup>Department of Clinical Biochemistry and Hematology, District Hospital, Kladno, <sup>c</sup>Department of Kinanthropology, Charles University, Prague, and <sup>d</sup>2nd Department of Medicine, University Hospital Královské Vinohrady, Prague, Czech Republic

## Key Words

renal function · Atrial natriuretic peptide · Brain natriuretic peptide · Acute renal failure · Renal replacement therapy · Hemodiafiltration · Critical care

## Abstract

**Background:** The reasons for the decrease or increase of urine output following the start of continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF) have not yet been examined sufficiently. The renoprotective properties of natriuretic peptides were described. **Methods:** The levels of atrial natriuretic peptide (ANP) and brain natriuretic peptide (BNP) were measured in 23 mechanically ventilated patients before and during the first 48 h of CVVHDF. Samples were drawn both from the ports proximal and distal to the filter. The results were compared between a group where daily diuresis (Vu) remained low or increased and the group where diuresis increased to the level of 1.5 ml·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> or higher after 48 h of treatment. Left ventricular dysfunction (LVD) was defined as LV ejection fraction below 40%. A control group consisted of 10 patients exposed to abdominal surgery. **Results:** The average AVdiff (%) of ANP and BNP on filter were significantly different. Patients with increasing diuresis (n = 12) had significantly lower levels of both ANP (p < 0.001) and

BNP (p < 0.005) than the patients with decreasing diuresis (n = 11). Significant correlations were revealed for ANP and Vu (p < 0.01) and for BNP and Vu (p < 0.05). The levels of both peptides were grossly elevated in comparison to controls and were predictive of survival. The differences between cardiac and non-cardiac patients were significant both for ANP and for BNP. **Conclusions:** The elimination of ANP and BNP by the CVVHDF is negligible. The levels of natriuretic peptides are inversely related to Vu and predict survival. ANP and BNP levels correlate with left ventricular function even during acute renal failure and CVVHDF.

Copyright © 2003 S. Karger AG, Basel

## Introduction

Continuous renal replacement therapy (CRRT) has become a routine therapeutic tool in an intensive care unit (ICU) over the last 15 years. The data concerning outcome of patients treated with CRRT in comparison to patients treated with intermittent dialysis (IHD) is inconclusive. However, the advantages of CRRT in critically ill mechanically ventilated patients with potential haemodynamic instability are generally accepted. An important measure of safety of care for patients with severe acute

renal failure is the influence on residual renal functions (RRF). It seems that early CRRT enables better renoprotection than IHD with a possible favorable impact on the outcome [1].

Very little data can be found in the literature about the RRF in critically ill patients on dialysis treatment. At present there is no measure of RRF in a patient on CRRT other than diuresis because serum concentrations and urine outputs of urea and creatinine and other calculated renal function tests are influenced by the method itself. After the start of CRRT the monitored residual diuresis often deteriorates further even under conditions of the maximum possible renoprotective regime and haemodynamic stability. However, there are patients treated with the same configuration of CRRT who improve their urine output after commencing the therapy. The reasons for these events have not yet been sufficiently clarified. In chronic renal failure possible evidence exists that the institution of hemodialysis may accelerate the nephronal injury in the few residual nephrons that are still functioning at the onset of dialysis. The loss of RRF appears to occur more rapidly with hemodialysis than with continuous ambulatory peritoneal dialysis [2]. The residual diuresis may contribute to the elimination of potential uremic toxins, regulation of fluid and electrolyte balance and may enhance nutritional status in chronic renal failure patients [3]. The role of diuretics in preservation of residual diuresis was investigated in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis [4]. The preservation of RRF and conversion to a nonoliguric form of acute renal failure are associated with a better outcome [5, 6].

The renoprotective properties of atrial natriuretic peptide (ANP) with their favourable impact on diuresis and outcome were described in patients with severe renal insufficiency and oliguric renal failure. ANP is produced by the atrial myocardium under the conditions of left atrial stretch. Thus it represents a compensatory mechanism in conditions of elevated left atrial pressure such as hypervolemia or heart failure. The pathophysiology of the ANP effect upon kidney functions is based on a tubular natriuretic effect and a favorable impact on glomerular filtration by means of the increasing of the filtration fraction. ANP decreases renin secretions in the kidney, reduces the effects of angiotensin and the vascular effects of vasopressin [7–9]. The association between diuresis and ANP and observed higher levels of natriuretic peptides in cardiac and septic patients suggests that the patients, with hemodynamic compromise as a main cause of renal failure, may retain or even increase diuresis while treated with CRRT. The level of ANP is directly related to prog-

nosis and mortality in patients with circulatory and renal failure [10–12]. Synthetic analogues of ANP were proven to promote diuresis in acute renal failure patients and to reduce the need for dialysis in oliguric acute renal failure [7].

BNP is secreted from the ventricular myocardium. The main stimulus for secretion is elevated left ventricular end-diastolic pressure and similarly the secretion of BNP represents a compensatory mechanism in heart failure or hypervolemia. It stimulates natriuresis in cooperation with ANP. Its synthetic analogue has been proven to promote diuresis in heart failure patients in particular [9, 13, 14].

Another topic is the influence of different modes of CRRT on natriuretic peptide levels. The different elimination patterns of continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF), continuous venovenous hemofiltration (CVVH) and continuous high flux dialysis (CHFD) are described. All techniques use dialysis, hemofiltration or both on filters with different sieving and adsorption properties. Both ANP ( $M_r = 3,077$  Da) and brain natriuretic peptide (BNP,  $M_r = 3,460$  Da) are classified as middle molecules [15] which are eliminated predominantly by hemofiltration and less by dialysis. A significant portion of the proteins may be adsorbed by the filter; however, no such data have yet been published.

The authors hypothesized that the levels of natriuretic peptides could be directly related to the amount of residual diuresis during CRRT. Possible elimination of natriuretic peptides by CRRT may diminish their renoprotective effect and may result in the decrease of diuresis after the start of the therapy. Unless there are significant clearances on the filter, the residual renal functions could be possibly estimated and their course predicted by measuring the levels of ANP and BNP. Monitoring of residual renal functions could have an impact on the renoprotective regime.

## Methods

The levels of natriuretic peptides were investigated in mechanically ventilated patients treated with CVVHDF (Fresenius ADM, AV600 Ultraflux polysulfone filter, blood flow 120 ml/min, dialysis 1,000 ml/h, hemofiltration 500 ml/h). All patients ( $n = 23$ ) commenced CVVHDF treatment due to progressing renal insufficiency when renal failure was imminent. Exclusion criteria were represented by chronic renal insufficiency or previous dialysis treatment before admission to the ICU. All patients who had a non-renal indication for CVVHDF treatment ( $n = 3$ ), died ( $n = 1$ ) or were disconnected ( $n = 2$ ) from CVVHDF during the first 48 h of treatment were excluded too. All patients fulfilled the criteria of Systemic Inflamma-

Response Syndrome [16]. The indication criteria for early CVVHDF were defined as follows: (i) creatinine clearance (Ccr) 20% of the normal rate with respect to the given age and gender, (ii) isostenuria, (iii) mixed water and osmotic diuresis, (iv) no response to a combination of diuretics in order to increase the turnover of fluids and elimination of catabolites (urine output of urea < 250 mmol/24 h). Average serum urea was  $30.23 \pm 9.40$  mmol/l, serum creatinine  $368.22 \pm 164.91$   $\mu$ mol/l at the time of commencing CVVHDF. Renal function tests were monitored until the start of therapy, urine was collected for 24 h.

Samples for the analysis of natriuretic peptides were drawn into pre-cooled vials with EDTA before the start of CVVHDF from a central venous catheter and after 24 h and 48 h of CVVHDF both from the ports proximal and distal to the filter. Immediately after drawing, the samples were bedside centrifuged in pre-cooled centrifuge (4 °C, 4,000 g/min, 10 min), then they were incubated with apromin (Gordox, Gedeon Richter, 20  $\mu$ l) and frozen at -38 °C. The ANP levels (Shionoria, normal < 14.0 pmol/l) and BNP levels (Shionoria, normal < 5.3 pmol/l) were measured and arteriovenous concentration differences (AV differences) were calculated. This parameter is calculated as the difference between the prefilter minus post-filter concentration divided by the prefilter concentration. According to the present configuration of the CVVHDF (filtration fraction on the filter), a value greater than -6.9% reflects sieving, adsorption or loss [17]. Furosemide was reduced to 1.5 mg·kg<sup>-1</sup>·day<sup>-1</sup> after commencing CVVHDF. All patients continued receiving a diuretic infusion of aminophyllin [18]. The hemodynamic status of the patients was monitored invasively by arterial and central venous catheter and noninvasively by repeated echocardiographic investigations. Eight patients out of the 23 included in the study underwent pulmonary artery catheterization. Left ventricular dysfunction (LVD) was defined as decreased LV ejection fraction below 40% on at least 2 echocardiographic investigations not taken in severe hemodynamic instability. Patients were divided according to the volume of diuresis (Vu) after 48 h of treatment into a group where Vu remained low or decreased and the group where diuresis increased to the level of 5 ml·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> or higher. The length of CVVHDF treatment and mortality was recorded in both groups of patients.

A control group consisted of 10 patients who underwent laparotomy for elective abdominal surgery with no history or presence of renal or haemodynamic disorders. The samples for natriuretic peptides were taken as described above, i.e. before, 24 and 48 h after the surgical procedure.

The statistical analysis was performed using Medcalc and NCSS software package v.6. The Wilcoxon nonparametric test was used for the comparison of data distributions between defined groups of patients. The significance of the differences between the natriuretic peptide levels in the group with preserved diuresis and the group with decreasing diuresis was compared before CRRT therapy, after 24 h and after 48 h. The relationship between mortality and ANP and BNP levels was analysed separately by comparing the levels of both peptides in the groups of survivors and nonsurvivors. The relationship between LVD and ANP and BNP levels was evaluated comparing the levels of both peptides in the group with left ventricular dysfunction and the group with no presence of serious LVD. The following parameters were compared between the group with increasing diuresis and the group with low or decreasing diuresis: percent of LVD, the last glomerular filtration (Ccr) measurement before CVVHDF therapy and the length of CVVHDF therapy. The calculated AV differences for ANP and for BNP were compared with the

filtration fraction of the CVVHDF. A linear regression analysis of residual diuresis and ANP levels and of residual diuresis and BNP levels was performed.

The study was approved by the University Hospital Ethical Committee.

## Results

Natriuretic peptide levels were analyzed in 23 patients in the study group and in 10 patients in the control group. There were 17 men and 6 women in the study group, the mean age of the patients was  $57.7 \pm 15.4$  years. Major diagnoses of the patients from the study group (cause of MODS and acute renal failure) are summarized in table 1. ICU mortality of the studied patients was 39.1%, the average APACHE II score was  $23.5 \pm 7.0$  on the day of commencement of CVVHDF. The ICU mortality was significantly higher in the group with decreasing diuresis than in the group where diuresis increased (7/11, i.e. 63.6% vs. 2/12, i.e. 16.7%). The mean duration of CVVHDF therapy in the group with continuing low or decreasing diuresis was  $143.9 \pm 87.1$  h compared to  $82.3 \pm 35.3$  (p < 0.02) h in the group where diuresis increased. The mean AV difference (%) of ANP was  $+0.65 \pm 38.0$  and of BNP was  $-2.93 \pm 18.04$ . The comparison with the calculated filtration fraction showed minimal clearance on the filter. As far as the grouping is concerned, in 11 patients out of the 23 the residual diuresis remained low after 48 h of CVVHDF. In this group the mean diuresis (mean  $\pm$  SD) was  $917 \pm 1,023$  ml/24 h, 5 patients of them were oliguric. In the other 12 patients out of the 23, the residual diuresis was preserved and Vu increased to the average  $4,647 \pm 984$  ml/24 h.

Only the levels of ANP in the group with low or decreasing diuresis ( $47.08 \pm 33.61$  pmol/l at 0 time;  $27.37 \pm 12.65$  pmol/l at 24 h;  $31.63 \pm 16.69$  pmol/l at 48 h) were significantly higher than in the controls ( $14.18 \pm 12.85$  pmol/l at 0 time, p < 0.01;  $10.76 \pm 5.58$  pmol/l at 24 h, p < 0.001;  $12.91 \pm 5.81$  pmol/l at 48 h, p < 0.001). The differences between ANP levels in the group with increasing diuresis ( $15.68 \pm 18.99$  pmol/l at 0 time;  $14.02 \pm 14.36$  pmol/l at 24 h;  $11.50 \pm 12.77$  pmol/l at 48 h) and the control group were insignificant (p > 0.05) during the whole study period. The authors observed almost 50 times higher levels of BNP in the study group than in the control group. The differences between the study group and the control group ( $8.68 \pm 6.62$  pmol/l at 0 time,  $9.84 \pm 3.01$  pmol/l at 24 h,  $4.00 \pm 3.58$  pmol/l at 48 h) were highly significant both for patients with low or decreasing diuresis ( $224.66 \pm 273.94$  pmol/l at 0 time, p < 0.0001;

**Table 1.** Major diagnosis (cause of MODS), length of CVVHDF and ICU mortality of the patients in the study group

Residual diuresis at 48 h of therapy	Major diagnosis (cause of MODS)	Length of CVVHDF, h	ICU mortality s/d
>1.5 ml·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> (n = 12)	ARDS, sepsis	160	s
	Acute pancreatitis	82	s
	Pneumonia, AMI	71	s
	AMI, low CO	64	s
	Multiple trauma	56	d
	Urosepsis	74	s
	Cerebral trauma, sepsis	88	s
	Acute pancreatitis	140	d
	Multiple trauma	98	s
	Acute pancreatitis	55	s
	Multiple trauma, AMI	52	s
	ALL, mycotic sepsis	48	s
		Mean:	
	82.3 ± 35.3		16.7%
<1.5 ml·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> (n = 11)	GI bleeding, AMI	78	d
	Thrombosis of mitral prosthesis	260	d
	Lymphoma, sepsis	54	d
	Polyradiculoneuritis, sepsis	94	s
	Pneumonia, sepsis	332	d
	Endocarditis	72	s
	BMT, ARDS, sepsis	144	d
	Postresection FHF	208	d
	Cerebral trauma, poisoning	105	s
	Myeloma, BMT	118	d
	Hereditary myoglobinuria	118	s
		Mean:	
	143.9 ± 87.1		63.6%
ICU mortality			Total = (9/23) 39.1%

ALL = Acute lymphoblastic leukemia; AMI = acute myocardial infarction; ARDS = adult respiratory distress syndrome; BMT = bone marrow transplant; CO = cardiac output; FHF = fulminant hepatic failure; GI = gastrointestinal; MODS = multiple organ dysfunction syndrome; s = survived; d = died.

216.88 ± 260.28 pmol/l at 24 h,  $p < 0.0001$ ; 259.85 ± 249.55 pmol/l at 48 h,  $p < 0.0001$ ) and for patients where diuresis increased during CVVHDF (97.26 ± 73.28 pmol/l at 0 time,  $p < 0.0001$ ; 87.03 ± 98.5 pmol/l at 24 h,  $p < 0.0001$ ; 86.18 ± 132.7 pmol/l at 48 h,  $p < 0.0001$ ). Patients with decreasing diuresis on CVVHDF had significantly higher levels of ANP than the patients with increasing diuresis ( $p < 0.01$  at 0 time,  $p < 0.002$  at 24 h and  $p < 0.001$  at 48 h, fig. 1). The levels were different also for BNP but reached statistical significance only after the start of CVVHDF ( $p > 0.05$  at 0 time,  $p = 0.05$  at 24 h,  $p < 0.005$  at 48 h, fig. 2). A significant correlation between ANP and  $V_u$  was found during CVVHDF ( $r = -0.38$ ,  $p < 0.01$ ) and for the whole study group ( $r = -0.33$ ,  $p < 0.01$ ).

A similar relationship was revealed for BNP and  $V_u$  during CVVHDF ( $r = -0.32$ ,  $p < 0.05$ ) and for the whole study group ( $r = -0.27$ ,  $p < 0.05$ ). The levels of both peptides predicted survival (ANP 17.56 ± 18.46 vs. 30.84 ± 20.66 of non-survivors,  $p < 0.0002$ , fig. 3; BNP 92.76 ± 115.41 vs. 262.02 ± 265.73 of non-survivors,  $p < 0.0001$ , fig. 4). The differences between cardiac and non-cardiac patients were significant both for ANP (27.10 ± 21.13 of LVD patients vs. 19.41 ± 19.20,  $p < 0.04$ ) and for BNP (176.49 ± 146.7 of LVD patients vs. 145.53 ± 241.39,  $p < 0.0001$ ).

Ccr (ml/s) monitored before the start of CRRT in patients where diuresis later remained low or decreased was approximately the same as in the patients where

Fig. 1. Box and Whiskers plot of the ANP levels in the group with decreasing diuresis (A-C) and the group with increasing diuresis (D-F). A and D are values before CRRT. B and E are values after 24 h of therapy and C and F are values after 48 h. The boxes represent 25th to 75th percentile with a horizontal line at the median; the whiskers extend to the highest and lowest values if no outliers are present.

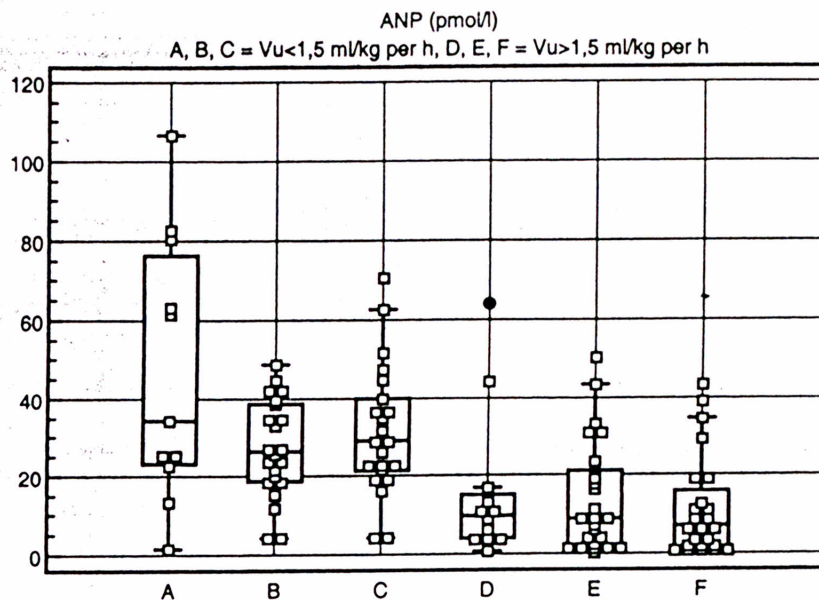
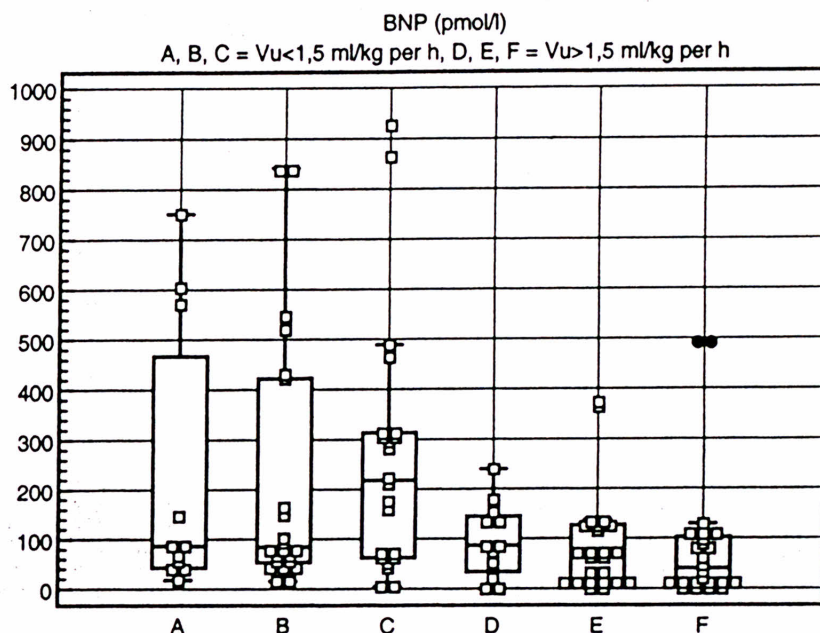


Fig. 2. Box and Whiskers plot of the BNP levels in the group with decreasing diuresis (A-C) and the group with increasing diuresis (D-F). A and D are values before CRRT. B and E are values after 24 h of therapy and C and F are values after 48 h. The boxes represent 25th to 75th percentile with a horizontal line at the median; the whiskers extend to the highest and lowest values if no outliers are present.

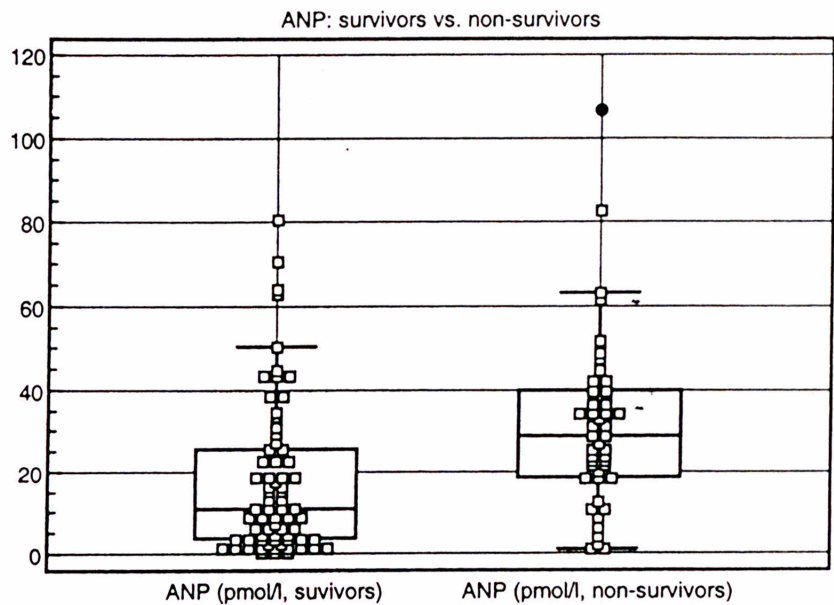


diuresis later increased. Therefore Ccr did not predict sufficient Vu during therapy ( $0.14 \pm 0.13$  vs.  $0.18 \pm 0.14$ ,  $p > 0.05$ ). Mean serum urea levels before the start of VVHDF were insignificantly different between the two groups ( $33.37 \pm 8.90$  mmol/l vs.  $27.08 \pm 9.89$  mmol/l,  $p > 0.05$ ) as well as the mean serum creatinine levels ( $93.36 \pm 226.0$  vs.  $343.08 \pm 103.81$   $\mu\text{mol/l}$ ,  $p > 0.05$ ).

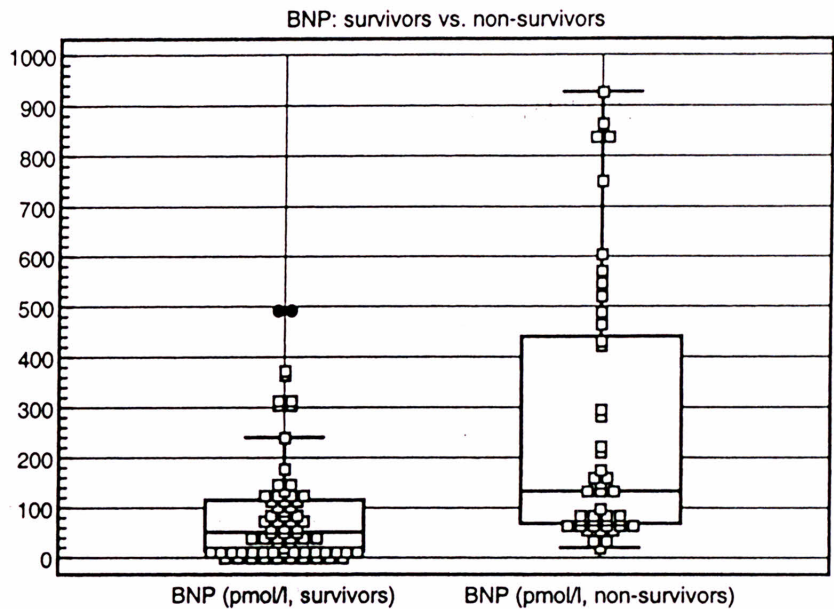
## Discussion

The study revealed almost no elimination of ANP and BNP by the filter during CVVHDF and, therefore, both ANP and BNP levels can be interpreted omitting the impact of extracorporeal elimination. The levels of ANP in the group with low or decreasing diuresis and the levels

**Fig. 3.** Box and Whiskers plot of the ANP levels in the groups of survivors and non-survivors ( $17.56 \pm 18.46$  vs.  $30.84 \pm 20.66$  pmol/l of non-survivors,  $p < 0.0002$ ). The boxes represent 25th to 75th percentile with a horizontal line at the median; the whiskers extend to the highest and lowest values if no outliers are present.



**Fig. 4.** Box and Whiskers plot of the BNP levels in the groups of survivors and non-survivors ( $92.76 \pm 115.41$  vs.  $262.02 \pm 265.73$  pmol/l of non-survivors,  $p < 0.0001$ ). The boxes represent 25th to 75th percentile with a horizontal line at the median; the whiskers extend to the highest and lowest values if no outliers are present.



of BNP in particular were found to be extremely elevated in renal failure patients treated with CVVHDF in comparison to controls. High levels of BNP have been already described in chronic renal failure patients. Thus BNP is probably a more sensitive marker of renal failure than ANP. On the other hand, the levels of ANP better distinguished between low and high RRF from the beginning of the study period than did BNP levels (fig. 1, 2). The levels

of ANP and BNP were inversely related to residual diuresis and the levels were significantly lower in patients with increasing diuresis than in patients with decreasing diuresis after the commencing of CVVHDF.

The authors found that ANP and BNP levels correlated with left ventricular dysfunction defined as LVEF lower than 40%. Thus the relationship between LVD and ANP and between LVD and BNP in particular is pre-



erved even under the conditions of acute renal failure. The proportion of patients with cardiac dysfunction was slightly higher in the group with increasing diuresis (6 of the 12 patients, 50%, vs. 4 of the 11 patients, 36.4%), but the data are difficult to interpret due to the small number of patients in both groups. No relationship between LVD and mortality of the studied patients was observed. Concerning hemodynamic stability in both subgroups of patients, we recorded the type and dosage of catecholamine treatment at the time of commencing CVVHDF. Noradrenaline was administered in 9 patients (81.8%) of those 11 where diuresis on CVVHDF decreased. In 1 patient of those 9, noradrenaline was combined with isoprenaline ( $0.04 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ), 1 patient was treated with dobutamine only ( $3.0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ), 1 patient was given no catecholamine treatment. The mean dose of noradrenaline was  $0.14 \pm 0.11 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  (range  $0.04\text{--}0.35 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ). Noradrenaline was used in 11 patients (91.7%) of those 12 where diuresis on CVVHDF increased. In 3 patients of those 11, noradrenaline was combined with dobutamine (range  $3.0\text{--}5.0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ), and only 1 patient was given no catecholamine treatment. The mean dose of noradrenaline was  $0.14 \pm 0.07 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  (range  $0.05\text{--}0.25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ). Comparing it with the group where diuresis decreased we found no difference ( $p > 0.05$ ).

Another stimulus for the change of the levels of natriuretic peptides may be generated through elevated mean pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance in patients treated with mechanical ventilation [9, 19]. All patients were ventilated with PEEP in the range of  $0.4\text{--}1.8$  kPa and Adult Respiratory Distress Syndrome was diagnosed in 3 patients out of the study group. Contrarily to some published data, we were not able to find a relationship between the oxygenation index or applied PEEP and the levels of natriuretic peptides. The levels found in ARDS patients were among the lowest of the whole study group (BNP in the ranges of  $0.1\text{--}5.2$ ,  $4.0\text{--}10.6$  and  $67.6\text{--}175.9$  pmol/l, ANP in the ranges of  $0.8\text{--}1.4$ ,  $1.5\text{--}4.6$  and  $19.9\text{--}47.5$  pmol/l). The levels of ANP in the group with increasing diuresis were not significantly different from the levels of the control group. All patients in the study group were on mechanical ventilation during the whole study period, but patients of the control group were mechanically ventilated only during general anaesthesia for surgical procedures. It is highly likely that the effects of acute renal failure on natriuretic peptide levels and the decrease of residual diuresis in particular are more important than the changes of pulmonary circulation during mechanical ventilation.

Natriuretic peptides are bound and internalized by natriuretic peptide receptor C and hydrolyzed by neutral endopeptidase (NEP). NEP is widely distributed in the central nervous system, lung, male genital tract, intestine, in neutrophils, fibroblasts, and epithelial cells. Low levels of ANP in mentioned 3 patients with ARDS could be related also to elevated plasmatic levels of NEP; however, the authors observed low levels of BNP in those patients too. According to recent data, human BNP shows certain resistance to NEP [8, 20, 21].

No criteria are available concerning renal functions during weaning of a critically ill patient from CRRT. In general, disconnection from CRRT is possible in a stable patient with no hemodynamic compromise and corrected serum homeostasis. Normal diuresis in the critically ill is defined to be  $2,000\text{--}4,000$  ml/day [22]. Concerning the recovery of renal functions, the ideal situation is characterized as a diuresis of more than  $1.0\text{--}1.5$  ml·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>. Further increases of diuresis are expected after disconnection from CRRT because of the continuing loss of the renal concentrating ability which is almost always present. The recovering kidneys are unable to increase the concentrations of catabolites in the urine. Thus for example the serum levels of urea and creatinine are dependent on the amount of urine passed. Daily fluid turnover which is necessary in those patients with recovering renal failure may be guided by the urine concentration of urea and creatinine.

The continuous dosage of loop diuretics appears to be more effective and less toxic rather than as a bolus [23, 24]. All patients received the maximum dosage of 500 mg/day of furosemide up to the day when CVVHDF was initiated. The dosage was limited with regards to furosemide toxicity and due to the fact that critically ill patients who show no response to 500 mg/day are unlikely to respond to a higher dosage [24, 25]. In order to promote the residual diuresis and shorten the duration of CVVHDF, the continuous infusion of furosemide continued during CVVHDF. The dosage was further limited to 1.5 mg/kg·day due to the lack of evidence concerning the benefit of a continuing high diuretic dose during CRRT. The growing amount of data concerning the diuretic efficacy of aminophyllin infusion can be found. The pathophysiology of aminophyllin treatment in severe renal insufficiency lays in the manipulating of the amount of adenosine as a mediator of tubuloglomerular biofeedback (TGBF). This should reduce the effect of TGBF on reduction of glomerular filtration in the residual nephrons [18, 26]. The authors consider aminophyllin administration to be a renal rescue approach and a part of a renoprotective regime.

High levels of ANP or BNP were associated with higher mortality in patients treated with CVVHDF. The recorded ICU mortality was directly related to the length of CRRT and both were significantly higher in the group with decreasing or low diuresis during CRRT compared to the group where diuresis increased. The ICU mortality in the group of patients with increasing diuresis was much better than the described ICU mortality of mechanically ventilated patients treated with CRRT. The indication criteria for commencing CRRT were the same in both groups as well as the levels of creatinine clearance, serum urea and serum creatinine. The authors conclude that the

results support previous reports on better survival of patients with a nonoliguric form of renal failure. Continuing with the maximum possible renoprotective regime during CRRT is thus a fully justifiable approach.

According to our knowledge, this is the first report dealing with natriuretic peptides and RRF in CRRT. Whether ANP or BNP could be used as an indicator of recovery of renal function during CVVHDF needs to be confirmed by further study. High levels of ANP and BNP are associated with low residual diuresis, longer duration of CRRT and higher mortality in patients treated with CVVHDF.

## References

- Silvester W, Bellomo R, Cole L: Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med* 2001;29:1910–1915.
- Misra M, Vonesh E, Van Stone JC, Moore HL, Prowant B, Nolph KD: Effect of cause and time of dropout on the residual GFR: A comparative analysis of the decline of GFR on dialysis. *Kidney Int* 2001;59:754–763.
- Suda T, Hiroshige K, Ohta T, Watanabe Y, Iwamoto M, Kanegae K, Ohtani A, Nakashima Y: The contribution of residual renal function to overall nutritional status in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:396–401.
- Medcalf JF, Harris KP, Walls J: Role of diuretics in the preservation of residual renal function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2001;59:1128–1133.
- Guerin C, Girard R, Selli JM, Ayzac L: Inter-mittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: Results from a multicenter prospective epidemiological survey. *Intens Care Med* 2002;28:1411–1418.
- Liano F, Pascual J, the Madrid Acute Renal Failure Study Group: Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int* 1996;50:811–818.
- Alkhunaizi AM, Schrier RW: Management of Renal Failure: New Perspectives. *Am J Kidney Dis* 1996;28:315–328.
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK: Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321–328.
- Puschendorf B, Mair J: Cardiac diseases; in Thomas L (ed): *Clinical Laboratory Diagnostics. Use and Assessment of Clinical Laboratory Results*, ed 1. Frankfurt, TH-Books, 1998, pp 101–119.
- Boldt J, Mentges D, Kumble B: Alterations of important regulators of macro- and microcirculation in the critically ill; in Vincent JL (ed): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin, Springer, 1998, pp 143–152.
- Hartemink KJ, Groeneveld ABJ, de Groot MCM, Strack van Schijndel RJM, van Kamp G, Thijs LG:  $\alpha$ -Atrial natriuretic peptide, cyclic guanosine monophosphate, and endothelin in plasma as markers of myocardial depression in human septic shock. *Crit Care Med* 2001;29:80–87.
- Gross P, Schadt M, Passauer J, Werner D, Büssemaker E: The kidney in cardiac failure: Today's perspective; in Romco C, Bellomo R (eds): *Critical Care Nephrology*. Amsterdam, Kluwer Academic Publishers, 1998, pp 983–1002.
- Osajima A, Okazaki M, Kato H, Anai H, Tsuda Y, Segawa K, Tanaka H, Tamura M, Takasugi M, Nakashima Y: Clinical significance of natriuretic peptides and cyclic GMP in hemodialysis patients with coronary artery disease. *Am J Nephrol* 2001;21(2):112–119.
- Cheng JW: Nesiritide: Review of clinical pharmacology and role in heart failure management. *Heart Dis* 2002;4:199–203.
- Clark WR, Ronco C: Renal replacement therapy in acute renal failure: Solute removal mechanisms and dose quantification. *Kidney Int* 1998;53(suppl 66):133–137.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864–874.
- Lonnemann G, Linnenweber S, Burg M, Koch KM: Transfer of endogenous pyrogens across artificial membranes? *Kidney Int* 1998;53(suppl 66):43–46.
- Pretzlaff RK, Vardis RJ, Pollack MM: Aminophylline in the treatment of fluid overload. *Crit Care Med* 1999;27:2782–2785.
- Tanabe M, Ueda M, Endo M, Kitajima M: Effect of acute lung injury and coexisting disorders on plasma concentration of atrial natriuretic peptide. *Crit Care Med* 1994;22:1762–1768.
- Erdos EG, Skidgel RA: Neutral endopeptidase 24.11 (enkephalinase) and related regulators of peptide hormones. *FASEB J* 1989;3:145–151.
- Smith MW, Espiner EA, Yandle TG, Charles CJ, Richards AM: Delayed metabolism of human brain natriuretic peptide reflects resistance to neutral endopeptidase. *J Endocrinol* 2000;167:239–246.
- Knaus WA, Wagner DP, Draper EA: The Apache III prognostic system: Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991;100:1619–1639.
- Cohen AJ: Physiologic concepts in the management of renal, fluid and electrolyte disorders in the intensive care unit; in Irwin RS, Cerra FB, Rippe JM (eds): *Intensive Care Med*, ed 4. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999, pp 911–926.
- Rose BD: Clinical use of diuretics; in Rose BD (ed): *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, ed 5. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 447–477.
- Chasse R: Diuretics, erythropoietin, and other medications used in renal failure; in Chernow B (ed): *The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient*, ed 3. Baltimore, Williams and Wilkins, 1994, pp 632–639.
- Osswald H, Vallon V: Tubuloglomerular feedback and its role in acute renal failure; in Bellomo R, Ronco C (eds): *Critical Care Nephrology*. Amsterdam, Kluwer Academic Publishers, 1998, pp 613–622.

# Prostacyclin versus Citrate in Continuous Haemodiafiltration: An Observational Study in Patients with High Risk of Bleeding

M. Balik P. Waldauf P. Plášil J. Pachtl

Department Anaesthesia and Intensive Care, University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic

## Key Words

acute renal failure · Renal replacement therapy · haemodiafiltration · Prostacyclin · Citrate

## Abstract

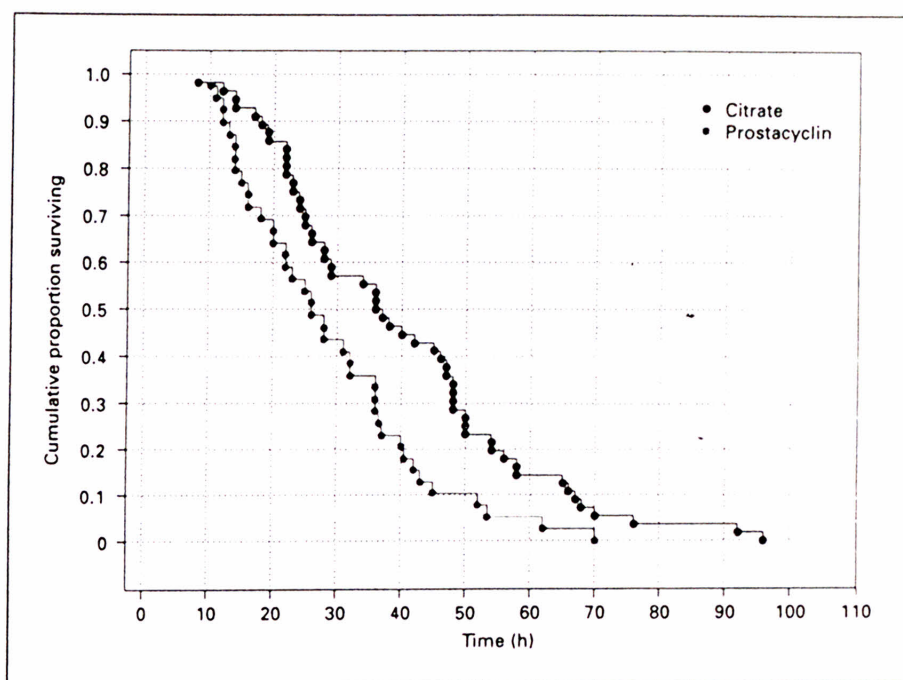
**Background:** The efficacy and safety of prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) and citrate (ACD) anticoagulation were observed and compared during continuous haemodiafiltration. **Methods:** Mechanically ventilated patients received either the PGI<sub>2</sub> analogue epoprostenol (group A, n = 17) in escalating doses of 4.5–10.0 ng·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> in combination with heparin (6 IU·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>) or 2.2% ACD (group B, n = 15). Blood flow was set to match the circuit-filling volume per unit time equal to the intravascular half-life of PGI<sub>2</sub>. **Results:** Median filter lifetimes were 26 h (interquartile range 16–37) in group A (39 filters) and 36.5 h (interquartile range 23–50) in group B (56 filters; p < 0.01). In group A, 4 patients (23.5%, p < 0.05) had the dose reduced due to hypotension. The final mean dose of PGI<sub>2</sub> was 8.7 ± 2.4 ng·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>. Four patients in group A (23.5%, p < 0.05) were switched to ACD due to a decrease in platelet count. No bleeding episodes, decrease in platelet count or adverse haemodynamic effects were countered in group B. The cost of epoprostenol plus a low dose heparin (EUR 204.73 ± 53.04) was significantly higher than the cost of ACD-based anticoagulation (EUR 93.92 ± 45.2, p < 0.05). **Conclusion:** ACD offers lon-

ger filter survival, has no impact on platelet count and is less expensive. Increasing the dose of PGI<sub>2</sub> up to the average of 8.7 ng·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> did not increase the haemodynamic side effects.

Copyright © 2005 S. Karger AG, Basel

## Introduction

Continuous renal replacement therapy (CRRT) has become a routine therapeutic approach in critically ill patients with renal failure. The requirement for anticoagulation of an extracorporeal circuit brings with it the risk of bleeding in high-risk patients. Patients at risk of bleeding are those after trauma or surgery, or those with intracranial pathology, acute pancreatitis, patients with gastric ulcers, history of gastrointestinal bleeding, pericarditis, endocarditis, and severe diabetic retinopathy. A special approach is required in patients with thrombocytopenia, coagulopathy and heparin-induced platelet antibodies. Anticoagulation of CRRT should ideally exert minimum effects on coagulation outside the circuit and ideally provide filter survival beyond 24 h. The monitoring should be rapid, simple, and in the case of complications anticoagulation should be rapidly reversible. Filter times shorter than 24 h may be considered unsatisfactory and recurrent filter clotting and the need of frequent circuit replacement is economically undesirable [1–3]. Fre-



**Fig. 1.** Kaplan-Meier curves of time to haemofilter clotting (according to the anticoagulation used,  $p < 0.01$ ).

quent periods of filter 'down' time cause inadequate elimination of catabolites [4] and filter clotting also impacts upon blood transfusion requirements [5].

Prostacyclin anticoagulation is one of the applied methods with reduced risk of bleeding. Prostacyclin inhibits platelet aggregation and adhesion. It may be administered as a sodium salt of the synthetic analogue, epoprostenol, which is activated by glycine buffer, the half life of active epoprostenol is 2.5–4 min in the circulation. Monitoring is difficult and may require aggregation tests, there is no antidote. The ordinary dose is  $2\text{--}8 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  infused pre-filter. The median filter life under prostacyclin anticoagulation as a sole agent is about 15–19 h [6] and extends to 20–22 h when prostacyclin is combined with low-dose unfractionated heparin ( $5\text{--}6 \text{ IU}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ) [7]. Increasing the dose of heparin brings with it the increased risk of bleeding [8] and increasing the dose of prostacyclin may cause systemic side effects including hypotension. On the other hand, available data have shown the benefit of systemic prostacyclin infusion in critically ill patients. Systemic infusion of  $2\text{--}5 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  may exert a favourable influence on endothelial cells, coagulation, leukocyte adhesion, cardiac output, organ oxygenation and renal function [9–12].

Citrate has been a standard anticoagulation for the patients at high risk of bleeding in our unit. 2.2% citrate provides regional decalcification of the extracorporeal

circuit when infused pre-filter at the dose equal to 3–7% of the blood flow [13]. The endpoint of citrate infusion is either prolonged post-filter activated clotting time (ACT) [13] or decrease of post-filter ionised calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) [14]. The normalisation of ionised  $\text{Ca}^{2+}$  is performed infusing  $\text{Ca}^{2+}$  post-filter, with arterial  $\text{Ca}^{2+}$  being monitored regularly. Serious liver disease may result in citrate utilisation failure and a trend towards high anion gap metabolic acidosis, decrease in ionised  $\text{Ca}^{2+}$  and an increase in the  $\text{Ca}_{\text{tot}}/\text{Ca}^{2+}$  index [13–19].

The efficacy, safety and cost of the combination of higher dose prostacyclin plus low dose heparin versus citrate anticoagulation were compared during continuous haemodiafiltration (CVVHDF) in patients with a high risk of bleeding.

## Methods

The patients were not randomized and all patients with potential for citrate-induced metabolic side effects were given prostacyclin. The comparative study was approved by the hospital ethics committee, informed consent was not required for the use of data already collected for clinical purposes. Since 1999 citrate anticoagulation has been the standard protocol in our unit for patients at risk of bleeding. Prostacyclin has been registered for use in renal replacement therapy in the Czech Republic since January 2002.

Thirty-two mechanically ventilated patients treated with CVVHDF (Fresenius ABM08, polysulfone filter AV 600, dialysis

**Table 1.** Parameters at the initiation of CVVHDF

Parameter	Epoprostenol (n = 17)	Citrate (n = 15)	Level of significance
Age, years	52 (45–66)	56 (42–68)	p = 0.85
Sex: male/female ratio	8:17	6:15	
APACHE II (mean ± SD)	24.3 ± 6.0	23.5 ± 8.0	p = 0.73
Serum urea, mmol/l	41 (20–46)	38 (18–45)	p = 0.78
Serum creatinine, µmol/l	351 (150–444)	380 (191–465)	p = 0.65
Thrombocytopenia (<80 × 10 <sup>9</sup> /l)	6 (35.3%)	6 (40%)	
APTT, s	45 (36–60)	39 (32–55)	p = 0.22

Unless otherwise indicated the values are medians with interquartile ranges in parentheses. APTT = Activated partial thromboplastin time.

200–1,500 ml/h, haemofiltration 400–800 ml/h, substituent via post-dilution) were included in the study. 17 of those received the prostacyclin synthetic analogue epoprostenol (Flolan<sup>®</sup>, Glaxo-Wellcome). Five of these 17 patients had serious liver dysfunction and bilirubin of >100 µmol/l [19] and were given Prostacyclin to avoid citrate toxicity. Liver dysfunction was a primary indication for prostacyclin for the period of the study which lasted 18 months. Fifteen of the total number of 32 patients received 2.2% citrate (Tenwall<sup>®</sup>, Baxter).

Prostacyclin was infused pre-filter at increasing doses from 4.5 to the maximum of 10.0 ng·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> together with 6 IU·l<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> of heparin. The blood pump was slowed to 120 ml/min to reach a blood flow equal to the circuit filling volume per time equal to half life (T<sub>1/2</sub>) of prostacyclin: V (circuit+filter) 300 ml/T<sub>1/2</sub> of prostacyclin 2.5 min = 120 ml/min. Patients with bleeding, a decrease in platelets or filter clotting within the first 10 h were switched citrate.

200–450 ml/h of citrate was infused pre-filter. The post-filter ACT (Hemochron<sup>®</sup>, Fresenius, normal 80–150 s) was taken every 15 min, the endpoint of the citrate infusion being an ACT of between 180 and 200 s. The normalisation of ionised Ca<sup>2+</sup> was performed using 10% calcium gluconate post-filter. Arterial Ca<sup>2+</sup> was checked every 6 h and kept between 1.1 and 1.5 mmol/l. Ordinary calcium (1.63 mmol/l) and magnesium (0.75 mmol/l) containing dialysis fluid with 140 mmol/l sodium eliminated the need for sodium corrections. Magnesium was checked once a day and corrected by addition of 20% magnesium sulphate to the maintenance solutions.

The buffer in dialysis fluid was sodium lactate (45 mmol/l) and modification was required for citrate or prostacyclin groups. Ordinary Ringer's solution was used as the haemofiltration fluid with additional separate infusion of 8.4% sodium bicarbonate in the prostacyclin group. Initial dose of bicarbonate (ml/h) was calculated as 1.1 × 28 × volume of haemofiltration (litres/h). No bicarbonate was necessary in the citrate group.

Patient characteristics before treatment are shown in table 1. Patient monitoring consisted of platelet count, monitoring of bleeding episodes (from examination of sputum, urine, gastrointestinal tract, brain, skin, naso/oropharynx, lines, wounds), haemodynamic effects (hypotension: decrease in mean arterial pressure of >10% baseline) and time to clotting of the filter (elevation of transmembrane pressure above 200 mm Hg without parallel elevation

of venous pressure). The need for blood transfusions was recorded every day and intensive care unit survival in both groups. The cost of treatment was calculated as the theoretical daily expense for prostacyclin plus the cost of heparin versus the daily cost of citrate, calcium gluconate and ACT monitoring in the citrate group. The cost of Ca<sup>2+</sup> monitoring was not included as it was a part of routine acid-base analysis performed at the bedside.

Statistical analysis was performed using software Statistica v. 6.0. The Mann-Whitney test was used to compare the numerical data of the 2 groups. Fisher's exact test was used to compare the frequencies of side effects between the prostacyclin and citrate groups. Kaplan-Meier survival curves were used to present the results and generate estimated median times to spontaneous circuit failure. The log rank test was used to compare time to failure between groups.

## Results

Intensive care mortality was 8/17 (47.1%) in the epoprostenol group. In 1 patient the therapy was withdrawn due to the diagnosis of cholangiocarcinoma. Two of the remaining patients died within the first 6–8 h. One of these 2 died of intractable intracranial hypertension and was not on any vasopressor therapy. The other patient died of profound oesophageal variceal bleeding and the dosage of noradrenaline was not changed after the start of CVVHDF. The dosage of prostacyclin was not escalated in these 2 patients and they were not included in filter evaluation. Altogether 39 filters were monitored in 15 patients.

In 4 patients (23.5%, p = 0.04) the dosage of epoprostenol was reduced due to hypotension. Mean dose of prostacyclin 8.7 ± 2.4 ng·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> was reached in 7.5 ± 10 (median 5.0) h. All patients were haemodynamically stable after dose adjustment to the above-mentioned mean dose with no requirements for an increased dose of

vasoactive agents. Five patients were without vasopressor support and 10 patients were on noradrenaline infusion at a mean dose of  $0.23 \pm 0.18 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ . A dobutamine infusion at a mean dose of  $3.9 \pm 1.02 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  was running in addition to noradrenaline in 5 of the 10 patients.

Four patients (23.5%,  $p = 0.04$ ) were switched to citrate due to the decrease in platelet count. The platelet count stabilised on citrate in all patients. Wound bleeding in 1 of the 4 ( $p = 0.50$ , n.s.) ceased after changing to citrate. No death in the study could be attributed to haemorrhage. One patient (6%,  $p = 0.50$ , n.s.) was switched to citrate due to frequent filter clotting. 2.6 filters were used per patient with a median of 3 filters per patient. Median filter life was 26 (interquartile range 16–37) h.

Fifty-six filters were monitored in 15 patients in the citrate group, the maximum filter time allowed was 96 h. Intensive care unit mortality was 6/15 (40%). No bleeding episodes, no change in platelet count and no haemodynamic changes were recorded. A trend towards metabolic alkalosis was recorded in all patients. Therapeutic intervention was necessary in 2 patients (2/15, 13.3%, infusion of 0.2 mol/l HCl). A median of 4 filters per patient was used. Median filter survival was 36.5 (interquartile range 23.5–50) h ( $p < 0.01$ , fig. 1).

The number of blood transfusion units per day on CVVHDF was comparable between the two modes of circuit anticoagulation. A median of 1.0 (interquartile range 0.0–2.0) units/day for epoprostenol versus 0.5 (interquartile range 0.0–3.0) units/day for citrate ( $p = 0.62$ ) was used. The threshold for red cell transfusion was 8.0 g/dl unless a patient had coronary artery disease or previous adaptation to higher haemoglobin concentration.

The authors found a significant difference between the cost of epoprostenol plus low-dose heparin (EUR 204.73  $\pm$  53.04) versus the cost of citrate-based anticoagulation for CRRT (EUR 93.92  $\pm$  45.2;  $p < 0.05$ ).

## Discussion

Increasing the dosage of prostacyclin insignificantly prolonged filter survival in comparison to a combination of a standard dose of prostacyclin plus low-dose heparin [7]. Filter life was substantially longer compared to when prostacyclin was used as a sole anticoagulant [6]. The haemodynamic side effects of the higher dosage up to a mean of  $8.7 \pm 2.4 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  were eliminated by slowing the blood pump to reduce the amount of drug entering

the systemic circulation. A higher dosage puts patients at risk of further hypotension which was recorded in 23.5% of the patients. With regard to the risks associated with a higher dosage of heparin [8], epoprostenol supplementation with low-dose heparin ( $5\text{--}6 \text{ IU}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ) at dosages up to the above-suggested limit may be an easily available therapeutic option which may reduce the risk of bleeding. The potential variables would be the filter and circuit volume of the individual brands of CRRT device with respect to the set blood flow rate. Application of higher blood flow in machines with small circuit volumes may increase the amount of prostacyclin reaching the systemic circulation and increase its haemodynamic side effects. Epoprostenol application is simple but significantly more expensive than citrate. An occasional slight decrease in platelet count has been described in patients on prostacyclin anticoagulation [6].

Citrate offers longer filter survival and is associated with no risk of bleeding. Citrate is associated with no effect on platelets compared to epoprostenol, which is important for thrombocytopenic patients. Citrate anticoagulation has extensive effects on the intermediate metabolism and the impact on patients' nutrition is still difficult to assess at the bedside. The metabolic load consists of approximately 150–330 g of citrate infused daily pre-filter which is a substrate for intermediate metabolism together with lactate infused as a buffer [20]. A significant portion of the citrate load is dialysed. Patients on citrate-based CVVHDF rarely develop mild metabolic alkalosis which often does not require treatment. Commercially available 2.2% citrate is used in transfusion departments for preparation of packed cells and contains 2.5% glucose. Thus 90–250 g of glucose is infused pre-filter, the majority of which is dialysed. Special indications for citrate use are hypercalcaemic states. Citrate may be considered as contraindicated in patients with serious liver disease, and those with liver impairment or liver transplant could be safely anticoagulated with prostacyclin [21]. The simplified citrate protocol using commercially available citrate is less expensive than prostacyclin circuit anticoagulation.

## Acknowledgement

The authors thank GlaxoSmithKline Czech Republic for supplying of the bulk of prostacyclin (Flolan®) as a sponsored gift.

## References

- 1 Cole L, Bellomo R, Davenport P, Tipping P, Ronco C: Cytokine removal during continuous renal replacement therapy: an ex vivo comparison of convection and diffusion. *Int J Artif Organs* 2004;27:388-397.
- 2 Ronco C, Tetta C, Lupi A, Galloni E, Bettini MC, Sereni L, Mariano F, DeMartino A, Montrucchio G, Camussi G: Removal of platelet-activating factor in experimental continuous arteriovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 1995;23:99-107.
- 3 Tan HK, Baldwin I, Bellomo R: Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. *Intensive Care Med* 2000;26:1652-1657.
- 4 Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R: Continuous is not continuous: the incidence and impact of circuit 'down-time' on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration. *Intensive Care Med* 2003;29:575-578.
- 5 Cutts MW, Thomas AN, Kishen R: Transfusion requirements during continuous veno-venous haemofiltration: the importance of filter life. *Intensive Care Med* 2000;26:1694-1697.
- 6 Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Minari M, Melfa L, Cappe G, Cabassi A: Continuous haemofiltration in acute renal failure with prostacyclin as the sole anti-haemostatic agent. *Intensive Care Med* 2002;28:586-593.
- 7 Langenecker SA, Felfernig M, Werba A, et al: Anticoagulation with prostacyclin and heparin during continuous venovenous hemodiafiltration. *Crit Care Med* 1994;22:1774-1781.
- 8 Van de Wetering J, Westendorp RG, van der Hoeven JG, Stolk B, Feuth JD, Chang PC: Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between circuit coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:145-150.
- 9 Morgera S, Woydt R, Kern H, Schmutzler M, DeJonge K, Lun A, Rohde W, Konertz W, Kox W, Neumayer H: Low-dose prostacyclin preserves renal function in high-risk patients after coronary bypass surgery. *Crit Care Med* 2002;30:107-112.
- 10 Scheeren T, Radermacher P: Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>): new aspects of an old substance in the treatment of critically ill patients. *Intensive Care Med* 1997;23:146-158.
- 11 Kisch-Wedel H, Kemming G, Meisner F, Flondor M, Kuebler WM, Bruhn S, Koehler C, Zwissler B: The prostaglandins epoprostenol and iloprost increase left ventricular contractility in vivo. *Intensive Care Med* 2003;29:1574-1583.
- 12 Kieler-Jensen N, Houltz E, Ricksten SE: A comparison of prostacycline and sodium nitroprusside for the treatment of heart failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9:641-646.
- 13 Mehta RL, Dobos GJ, Ward DM: Anticoagulation in continuous renal replacement procedures. *Semin Dial* 1992;5:61-68.
- 14 Tolwani AJ, Campbell RC, Schenk MB, Allon M, Warnock DG: Simplified citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2001;60:370-374.
- 15 Palsson R, Niles JL: Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding. *Kidney Int* 1999;55:1991-1997.
- 16 Evenepoel P, Maes B, Vanwalleghem J, Kuypers D, Messiaen T, Vanrenterghem Y: Regional citrate anticoagulation for hemodialysis using conventional calcium containing dialysate. *Am J Kidney Dis* 2002;39:315-323.
- 17 Dorval M, Madore F, Courteau S, Leblanc M: A novel citrate anticoagulation regimen for continuous venovenous haemodiafiltration. *Intensive Care Med* 2003;29:1186-1189.
- 18 Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, Strobl W, Gendo A, Madl C, Gangl A: Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and non-cirrhotic critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31:2450-2455.
- 19 Kriesche HU, Gitomer J, Finkel K, DuBose T: Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Crit Care Med* 2001;29:748-752.
- 20 Bollmann MD, Revelly JP, Tappy L, Berger MM, Schaller MD, Cayeux MC, Martinez A, Chiolerio RL: Effect of bicarbonate and lactate buffer on glucose and lactate metabolism during haemodiafiltration in patients with multiple organ failure. *Intensive Care Med* 2004;30:1103-1110.
- 21 Davenport A, Will EJ, Davison AM: Comparison of the use of standard heparin and prostacycline anticoagulation in spontaneous and pump-driven extracorporeal circuits in patients with combined acute renal and hepatic failure. *Nephron* 1994;66:431-437.

## Can Bioimpedance Determine the Volume of Distribution of Antibiotics in Sepsis?

M. BALIK\*, J. SEDIVY†, P. WALDAUF‡, M. KOLAR‡, V. SMEJKALOVA\*\*, J. PACHL††

Departments of Anaesthesia and Intensive Care, University Hospital Kralovske Vinohrady, and Department of Clinical Pharmacology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

### SUMMARY

The relationship between the volume of distribution, assessed according to the two-compartmental pharmacokinetic model, and extracellular water estimated by bioimpedance was studied in mechanically ventilated patients with sepsis and capillary leak. A prospective observational study was performed in a twenty-bed general intensive care unit in the university hospital.

Patients received either vancomycin ( $n=16$ ) or netilmicin ( $n=12$ ) for more than 48 hours. Those with ascites, pleural effusion, on renal replacement therapy or with haemodynamic instability were excluded. Serum concentrations of drugs were taken for pharmacokinetic analysis before, 1 hour and 4 hours after the 30 minute infusion. Bioimpedance measurement was performed at the time of the third sampling. The protocol was repeated after 24 hours. Fluid balance during the 24 hour interval was recorded.

Extracellular water was increased and represented 45.6 to 46.6% of total body water. Fluid balance correlated with the change of extracellular water ( $r=0.82$ ,  $P<0.0001$ ) and total body water ( $r=0.74$ ,  $P<0.0001$ ). Volumes of distribution of vancomycin ( $0.677\pm 0.339$  l/kg) and netilmicin ( $0.505\pm 0.172$  l/kg) were increased compared to normal values. A correlation was demonstrated between volume of distribution ( $V_{d_{area}}$ ) of vancomycin and extra cellular water/total body ratio ( $r=0.70$ ,  $P<0.0001$ ). The central compartment distribution volume ( $V_1$ ) of netilmicin correlated with extracellular water/total body water ratio ( $r=0.60$ ,  $P<0.003$ ). Serum concentrations above the recommended therapeutic range were detected in 81.2% of patients on vancomycin and in 50% of patients on netilmicin.

Increased volumes of distribution can be estimated by the bioimpedance measurements but are not associated with requirements for higher dosage of the glycopeptide or aminoglycoside antibiotics.

Key Words: SEPSIS: antibiotics, distribution volume, extracellular water, bioimpedance, therapeutic drug monitoring

Sepsis and multiple organ dysfunction induce an increase in the water content of the body mainly in the extracellular space. Antibiotics are primarily distributed in extracellular water, therefore antimicrobial prescribing in sepsis must take into account the increase in volume of distribution and variable drug clearance<sup>1-3</sup>. At different stages of the disease process, antibiotic requirements in septic intensive

care unit patients may be similar, less or greater than in patients on the conventional ward<sup>4</sup>. Sub-therapeutic antibiotic concentrations in those patients may account for treatment failures and may contribute towards emergence of bacterial resistance<sup>5-7</sup>.

Measurement of serum levels of antibiotics is recommended for drugs with a low therapeutic index and is routinely practised in the ICU for antibiotics like aminoglycosides and glycopeptides. One of the analytic methods used in therapeutic drug monitoring is fluorescent polarization immunoassay. By adopting a two-compartmental pharmacokinetic model, volumes of distribution (Vd) of an antibiotic can be calculated. Oscillations of serum levels and kinetic parameters can be used to predict the course of serum levels after each dose, thus allowing for an appropriate dose to be administered at the correct time<sup>8</sup>.

Bioimpedance is a noninvasive measure of total body water (TBW) and its component in intracellular (ICW) and extracellular (ECW) space. Impedance

\*M.D., E.D.I.C., Department of Anaesthesia and Intensive Care, University Hospital Kralovske Vinohrady, Srobarova, Prague, Czech Republic.

†M.D., Ph.D., Department of Clinical Pharmacology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Videnska, Prague, Czech Republic.

‡M.D., Department of Anaesthesia and Intensive Care, University Hospital Kralovske Vinohrady, Srobarova, Prague, Czech Republic.

\*\*M.D., Second Department of Medicine, University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic.

††M.D., Ph.D., Department of Anaesthesia and Intensive Care, University Hospital Kralovske Vinohrady, Srobarova, Prague, Czech Republic.

Address for reprints: Dr M. Balik, Dept of Intensive Care, Westmead Hospital, Westmead, N.S.W. 2145.

Accepted for publication on February 22, 2005.



values obtained from healthy volunteers correlate well with body composition values derived from a variety of other measures like anthropometry, densitometry and tritium dilution technique<sup>9,10</sup>. However, there are less convincing data about the use of bioimpedance methodology in critically ill<sup>11-13</sup>. By monitoring changes in bioimpedance sensed by superficial electrodes attached to the limbs, a rough measure of total body water and extracellular volume can be obtained. Segmental bioimpedance measurements appear to predict with reasonable accuracy the extracellular and intracellular water volume status among patients with abdominal surgery or those with ascites and pleural effusion<sup>14</sup>. Bioimpedance has still not found universal acceptance in spite of the introduction of limited frequency and multifrequency bioimpedance techniques. A strong relationship of impedance values with ECW has been reported at low frequencies (1-50 kHz) and while at high frequencies (50-100 kHz), bioimpedance correlates well with TBW<sup>9,10,12,15</sup>. Since changes in impedance are not always well correlated with a change in the size of fluid compartments in pathological conditions, we were keen to study the clinical utility of bedside measurement in a group of patients known to be associated with fluid overload.

We hypothesize that in critically ill patients with sepsis, the volume of distribution of an antibiotic (vancomycin or netilmicin) would correlate well with bioimpedance measurement of ECW. If proven to be true, we conjectured that a model could be developed which would allow more accurate drug dosing based on the information obtained by bioimpedance assessment.

## MATERIALS AND METHODS

The prospective observational study was performed in a twenty-bed general ICU in the University Hospital and was approved by the Hospital Ethics Board. Therapeutic drug monitoring is part of the routine management of patients in our ICU. In view of this and the noninvasive character of bioimpedance measurement, the Ethics Board waived the need for written informed consent.

Twenty-eight patients fulfilling two or more criteria for Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)<sup>16,17</sup> were included in the study. Capillary leak in the presence of sepsis was defined as the occurrence of a positive fluid balance, signs of generalized oedema, conjunctival chemosis and a decrease in serum total protein<sup>18,19</sup>. Patients with obvious ascites, pleural effusions or those on renal replacement therapy were excluded from the study. Patients with

overt haemodynamic instability were also excluded.

Sixteen patients were administered vancomycin and twelve patients netilmicin over more than 48 hours. Initial daily dose of vancomycin was 20 to 30 mg/kg and that of netilmicin was 5 to 6 mg/kg among patients with normal or mildly reduced renal function (over 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)<sup>4,6,20,21</sup>. Creatinine clearance (Ccr) was calculated from a sample of urine collected for 24 hours at the urine prior to the commencement of the study.

Samples were drawn from an indwelling arterial line for analysis of antibiotic concentrations just before the drug was administered and at one hour and four hours after the end of an antibiotic infusion over 30 minutes. Serum concentrations were measured by fluorescence polarization immunoassay (FPIA) using an ABBOTT TDx analyser. All measurements were repeated after an interval of 24 hours.

Concentration/time drug oscillations were simulated using the MW\Pharm v.3.30 software (MediWare/Medisoft, Groningen) using a two compartment model with a Bayesian fit procedure. All data including the weight, height and renal function as assessed by creatinine clearance values were entered into the software program to derive a number of parameters<sup>8</sup>. These included volume of distribution of the central compartment ( $V_1$ ), volume of distribution ( $V_{d_{area}}$ ) and total body clearance of the antibiotic (Cl). A prediction of the course of serum drug levels was made. Information derived from this pharmacokinetic analysis were compared with the initial dosing scheme and changes were recommended for each patient.

Immediately after drawing a blood sample at four hours after drug infusion for pharmacokinetics, bioimpedance measurements were taken. Bioimpedance was analysed at multiple frequencies (1, 5, 50 and 100 kHz) using the B.I.A.2000-M device (Data Input GmbH, Frankfurt, Germany). Electrodes were placed on the dorsal surface of the hand and foot at the metacarpals and metatarsals. Patients were placed supine while on mechanical ventilation, haemodynamically stable with maintenance infusions. Resistance (R), reactance (Xc) and phase angle (alpha) were measured and all bioimpedance measurements were repeated after 24 hours. The data were entered along with weight and height into a computer program Nutri 4 (Data Input GmbH, Frankfurt, Germany) for the calculation of ECW volume and TBW volume. TBW was calculated from measured resistance according to the formula of Kushner and co-workers<sup>22</sup>. ECW was calculated according to the modified formula of Segal and colleagues<sup>23</sup>. Extracellular

water calculated as a percentage of total body water (ECW/TBW) is considered an index of volume load<sup>24,25</sup>. To assess the influence of alterations in body composition between two measurements taken 24 hours apart, the changes in TBW and ECW were recorded and compared to the expected physiological norm<sup>26</sup> and to the total fluid balance (difference between the fluid intake and output over 24 hours).

Statistical analysis was performed using Statistica Software, version 6.0. The test of normality of data distribution was carried out using Normal Propability Plot and Shapiro-Wilk W Test. Parameters of body water distribution (ECW, TBW and ECW/TBW index) obtained by bioimpedance were correlated with distribution volume parameters ( $V_1$ ,  $V_{d_{area}}$ ) derived from pharmacokinetic modeling. Regression analysis was applied for prediction of pharmacokinetic parameters using bioimpedance parameters.

## RESULTS

Patient characteristics are shown in Table 1. The mean age of patients was  $58.8 \pm 18$  years and the mean APACHE II score was  $21.5 \pm 7.3$ . ICU mortality was 32.1% (9 of 28 patients). Seventeen patients (60.7%) received catecholamine support. Sixteen patients of those 17 were treated with noradrenaline (mean  $0.06 \pm 0.08 \mu\text{g/kg min}$ , median 0.03, quartile range 0.06), in three patients in combination with dobutamine (range 1.0-3.5  $\mu\text{g/kg min}$ ). One patient received dobutamine (2.5  $\mu\text{g/kg min}$ ) only.

TABLE 1  
Patients characteristics

Major diagnosis (cause of ICU admission)	n=28
Haemato-oncologic sepsis	8
Cardiac	5
Surgical including peritonitis	5
Trauma	4
Acute pancreatitis	2
Cerebral stroke	2
Respiratory	2

The balance of fluids during the interval of 24 hours between the two measurements showed a mean change of  $0.16 \pm 1.47$  l/24 h (median 0.10 l/24 h and quartile range 1.87 l/24 h). The mean change of ECW was  $0.31 \pm 1.81$  l/24 h (median 0.10 and quartile range 1.85 l/24 h) and TBW change was  $0.60 \pm 3.65$  l/24 h (median -0.45 and quartile range 2.15 l/24 h) during the same period. A significant correlation between the ECW change and the balance of fluids was found ( $r=0.82$ ,  $P<0.0001$ ) as well as between the TBW change and the balance of fluids ( $r=0.74$ ,  $P<0.0001$ ).

Thirty-two measurements were taken in 16 patients receiving vancomycin. The results are shown in Table 2. The initial dosage of vancomycin corrected according to the GFR was compared with the recommended dosing after the pharmacokinetic analysis. Only three patients received the correct dosage (18.8%). In 13 other patients (81.2%) serum drug concentrations above the recommended therapeutic range were reached, one suffering severe renal insufficiency (16.8 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). The dose was reduced in two patients, the dosing interval was prolonged in other 10 patients and both dose and interval were changed in one of those 13 patients.

Twenty-four measurements were performed in 12 patients treated with netilmicin. The results are shown in Table 3. The initial dosage of netilmicin had to be corrected in eight patients (66.7%). Only four patients (33.3%) of the study group received the correct dosage. In six (50.0%) patients the dosage had to be reduced, three of them suffered from severe renal insufficiency (GFR 18.5-32.5 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). The dose was reduced in three patients, the dosing interval was prolonged in two patients and both were changed in another patient of those six. The dosage was increased in two patients of those 12 studied and glomerular hyperfiltration was recorded in those two patients (GFR range 132.3-134.0 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

## DISCUSSION

This study confirms that sepsis is associated with an

TABLE 2  
Results of the vancomycin study

Parameter		$V_1$ (l/kg)	$V_{d_{area}}$ (l/kg)	Cl (l/h.kg)
	mean $\pm$ SD	$0.212 \pm 0.100$	$0.677 \pm 0.339$	$0.037 \pm 0.018$
ECW (l)	$22.75 \pm 6.04$	$r=0.15$	$r=0.41^*$	$r=0.42^{**}$
ECW/TBW (%)	$45.56 \pm 4.67$	$r=0.15$	$r=0.70^{***}$	$r=0.33$
GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	$67.76 \pm 25.73$			$r=0.83^{****}$
Body weight (kg)	$84.6 \pm 18.2$			

r: correlation coefficient

P level of significance; \* $P<0.02$ ; \*\* $P<0.02$ ; \*\*\* $P<0.0001$ ; \*\*\*\* $P<0.0001$ .

Abbreviations:  $V_1$ : central distribution compartment;  $V_{d_{area}}$ : volume of distribution; Cl: total body clearance; ECW: extracellular water; ECW/TBW: the volume of extracellular water expressed as percentage of total body water; GFR: glomerular filtration rate.

TABLE 3  
Results of the netilmicin study

Parameter		V1 (l/kg)	Vd-area (l/kg)	Cl (l/h.kg)
	mean±SD	0.243±0.069	0.505±0.172	0.050±0.033
ECW (l)	20.97±3.86	r=0.36	r=0.22	r=0.29
ECW/TBW (%)	46.56±4.03	r=0.60*	r=0.44**	r=0.13
GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	67.01±35.93			r=0.92***
Body weight (kg)	75.8±11.8			

r: correlation coefficient; P level of significance; \*P<0.003; \*\*P<0.04; \*\*\*P<0.0001.

Abbreviations: V1: central distribution compartment; Vd-area: volume of distribution; Cl: total body clearance; ECW: extracellular water, ECW/TBW: the volume of extracellular water expressed as percentage of total body water; GFR: glomerular filtration rate.

increase in ECW but with little increase of TBW as assessed by bioimpedance<sup>11</sup>. Almost 50% of TBW accumulates in the extracellular space as a result of an alteration in capillary permeability. An increase in the ratio of ECW to TBW is a frequent observation, not only due to an expansion of ECW but also as a result of catabolism and loss of body protein accompanied by a loss in intracellular water<sup>11,12</sup>. On the other hand the increase in TBW may parallel the increase in ECW in the early stage of sepsis in particular<sup>27,28</sup>. Changes of ECW and TBW correlated well with the fluid balance over 24 hours between the two bioimpedance measurements in all patients. Bioimpedance is thus a reliable measure of change in body fluid compartments.

The mean volume of distribution of studied antibiotics was also increased above normal for both, but for netilmicin in particular<sup>1,20</sup> suggesting a relationship with capillary leak. Statistical analysis showed a significant correlation between pharmacokinetic parameters of volume and volumes measured by bioimpedance among vancomycin treated patients. A similar but less significant result was found among patients treated with netilmicin. In other words, estimates of volume change by bioimpedance paralleled changes in the volume of distribution calculated by pharmacokinetic modelling. The lack of better agreement could, in part, be explained by the fact that pharmacokinetic estimation of volume (Vd) is actually a mathematical construct that is influenced as much by protein binding as by actual increases in volume of distribution. Bioimpedance analysis only estimates the actual body water. In critically ill patients, several factors affect the volume of distribution of antibiotics that in turn influence antibiotic levels in serum and tissues.

The correlation found between ECW/TBW and V<sub>1</sub> of netilmicin was not found for vancomycin. The findings could be explained by the better penetration of vancomycin into the tissues than netilmicin and by

different protein binding of both drugs. The total clearance of the drugs (Cl) correlated with GFR represented with clearance of creatinine which confirms the importance of renal function assessment for the adequate dosage of both drugs.

The Bayesian program was used in pharmacokinetic modelling as it is probably significantly more precise and less biased than the Moellering or Matzke method and less biased than the Sawchuk-Zaske method in predicting both peak and trough concentrations<sup>29,30</sup>. Dosing based on individual pharmacokinetic data is a more reliable way of achieving therapeutic blood concentrations than a nomogram-based dosing system<sup>31</sup>. In this study we wanted to develop a system by which it would be possible for us to individualize dosing of renotoxic antibiotics for ICU patients. We expected to find low therapeutic levels of both antibiotics in line with an expected increase in extracellular water and distribution volumes in septic ICU patients. Surprisingly, only three patients (18.8%) in the vancomycin group and four patients in the netilmicin group (33.3%) had their dosing regimen correct. In the majority of patients, serum concentration of antibiotics were above the therapeutic level and required a reduction in the dose or extension of the dosing interval. Three patients with a significant impairment of renal function (GFR<40 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) in the netilmicin group and one in the vancomycin group were among those who required a reduction of the dose but this step might have been justified later with regard to their renal function parameters. The hypothesis that it would be possible to adjust the dose of the nephrotoxic antibiotics in terms of increasing the dose according to the bioimpedance estimate of the distribution volume of the agent was not confirmed. In fact, a dosing regimen based on a pharmacokinetic construct of volume (Vd) was also not confirmed. In contrast, drug levels were found to be high in spite of an increase in volume of distribution calculated from

pharmacokinetic modelling. A lowered clearance of antibiotics or a higher protein binding are the only two plausible explanations for this finding. Clearance of renally excreted antibiotics is related to the GFR, which at certain times during the septic process can be overestimated by clearance of creatinine<sup>32</sup>, leading to a higher dose administration. The prospect that some of the commonly used antibiotics in the intensive care unit may be bound to acute phase proteins also emerges as a possibility for consideration<sup>33</sup>. Another explanation for the finding of high serum levels in spite of a demonstrable increase in body water is the possibility of a preferential distribution of antibiotics in the central compartment even in the presence of a capillary leak. Aminoglycosides are seemingly poorly distributed in the extravascular space<sup>34</sup> giving credence to the last of the explanations mentioned above. Data on sub-therapeutic tissue levels of antibiotics (measured by microdialysis) in sick and septic patients also support this contention<sup>35,36</sup>.

Decisions related to the use of antibiotics in the ICU are complex and are based on the pharmacokinetic parameters, microbial sensitivity, site of the infection and presence of the postantibiotic effect<sup>4,37</sup>. For the moment, routine drug levels will continue to guide therapy in septic ICU patients. Few units around the world will use computerized algorithms for antibiotic dosing in individual patients. Papers suggesting an increase in doses of aminoglycosides<sup>38,39</sup> during the first few days of sepsis need to be viewed with caution, especially if the suggestion is made on the basis of increases in volume of distribution. Sepsis is a dynamic process and results in multiple conflicting changes in the composition of the body as well as its ability to handle and metabolize drugs. All these need to be factored in while determining the dose and dosing interval of an antibiotic. Bioimpedance that measures only the body water and estimates the extracellular water is unlikely to help in determining the dose requirement of an individual patient.

Our study had an attractive hypothesis but suffered from a few weaknesses. Measurements were done after at least 48 hours of therapy when the patients were haemodynamically stable. Changes in volume that may impact on the decision to give higher doses of antibiotics are frequently seen in the early unstable phase of sepsis. Also the timing of the study matters for another important reason. Drug levels measured after a few days of therapy reflect steady state kinetics that are more profoundly influenced by clearances rather than volume of distribution. If we were to consider a future in which we would consider the initial

or loading dose of an antibiotic based upon volume of distribution to achieve a good therapeutic level, bioimpedance analysis may still have something to offer.

#### ACKNOWLEDGEMENT

The authors thank Dr Vineet Nayyar for careful revision and helpful comments to their text.

#### REFERENCES

1. Wagner BKJ, Angoran DM, Fuhs DW. Therapeutic Drug Monitoring. In: Chernow B, ed. *The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1994; 182-201.
2. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1-12.
3. Crokaert F. Pharmacodynamics, a tool for a better use of antibiotics? *Intensive Care Med* 2001; 27:340-343.
4. Pinder M, Bellomo R, Lipman J. Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill. *Anaesth Intensive Care* 2002; 30:134-144.
5. Fry DE. The importance of antibiotic pharmacokinetics in critically illness. *Am J Surg* 1996; 172 (6A):20S-25S.
6. Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC, Verbrugh HA, Bruining HA. Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002; 28: 936-942.
7. Lipman J, Wallis SC, Rickard CM, Fraenkel D. Low cefpirome levels during twice daily dosing in critically ill septic patients: pharmacokinetic modelling calls for more frequent dosing. *Intensive Care Med* 2001; 27:363-370.
8. Proost JH, Meijer DF. MW/Pharm. an integrated software package for drug dosage regimen calculation and therapeutic drug monitoring. *Comput Biol Med* 1992; 27:155-163.
9. Sergi G, Bussolotto M, Perini P et al. Accuracy of bioelectrical impedance analysis in estimation of extracellular space in healthy subjects and in fluid retention states. *Ann Nutr Metab* 1994; 38:158-165.
10. Hannan WJ, Cowen SJ, Plester CE, Fearon KC, deBeau A. Comparison of bioimpedance spectroscopy and multi-frequency bio-impedance analysis for the assessment of extracellular and total body water in surgical patients. *Clin Sci* 1995; 89:651-658.
11. Foley K, Keegan M, Campbell I, Murby B, Hancox D, Pollard B. Use of single-frequency bioimpedance at 50 kHz to estimate total body water in patients with multiple organ failure and fluid overload. *Crit Care Med* 1999; 27:1472-1477.
12. Patel RV, Peterson EL, Silverman N, Zarowitz BJ. Estimation of total body and extracellular water in post-coronary artery bypass graft surgical patients using single and multiple frequency bioimpedance. *Crit Care Med* 1996; 24:1824-1828.
13. Thomas BJ, Ward LC, Cornish BH. Bioimpedance spectrometry in the determination of body water compartments: accuracy and clinical significance. *Appl Radiat Isot* 1998; 49: 447-455.
14. Tataru T, Tsuzaki KS. Segmental bioelectrical impedance analysis improves the prediction for extracellular water volume changes during abdominal surgery. *Crit Care Med* 1998; 26: 470-476.

15. Plank LD, Monk DN, Woollard GA, Hill GL. Evaluation of multifrequency bioimpedance spectroscopy for measurement of the extracellular water space in critically ill patients. *Appl Radiat Isot* 1998; 49:481-483.
16. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-874.
17. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: Time for reevaluation. *Crit Care Med* 2000; 28:232-235.
18. Fishel RS, Are C, Barbul A. Vessel injury and capillary leak. *Crit Care Med* 2003; 31:S502-S511.
19. Marx G, Vangerow B, Burczyk C et al. Evaluation of noninvasive determinants for capillary leakage syndrome in septic shock patients. *Intensive Care Med* 2000; 26:1252-1258.
20. St. Peter W, Halstenson CE. Pharmacologic Approach in Patients with Renal Failure. In: Chernow B, ed. *The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient*. Williams and Wilkins, Baltimore 1994; 41-80.
21. Kapusnik-Uner JE, Woods D, Sande MA. Antimicrobial Therapy in the Critical Care Setting. In: Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR, Shoemaker WC, eds. *Textbook of Critical Care*. WB Saunders, Philadelphia, 1995; 1236-1249.
22. Kushner R, Schoeller DA. Estimations of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J-Clin Nutr* 1986; 44:417-424.
23. Segal KR, Burastero S, Chun A, Coronel P, Pierson RN Jr, Wang J. Estimation of extra-cellular and total body water by multiple frequency bioelectrical impedance measurements. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:26-29.
24. Fagugli RM, Palumbo B, Ricciardi D, et al. Association between brain natriuretic peptide and extracellular water in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2003; 95:60-66.
25. Oe B, De Fijter C, Geers T, Vos P, Donker A, De Vries P. Diameter of inferior caval vein and impedance analysis for assessment of hydration status in peritoneal dialysis. *Artif Organs* 2000; 24:575-583.
26. Ganong WF. *Review of Medical Physiology*, Appleton Lange, 16th ed.. East Norwalk, CT 1991; 1-41.
27. Plank LD, Hill GL. Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma. *World J Surg* 2000; 24: 630-638.
28. Cheng AT, Plank LD, Hill GL. Prolonged overexpansion of extracellular water in elderly patients with sepsis. *Arch Surg* 1998; 133:745-751.
29. Garrelts JC, Godley PJ, Horton MW, Karboski JA. Accuracy of Bayesian, Sawchuk-Zaske, and nomogram dosing methods for vancomycin. *Clin Pharm* 1987; 6:795-799.
30. Touw DJ, Vinks AA, Mouton JW, Horrevorts AM. Pharmacokinetics optimisation of antibacterial treatment in patients with cystic fibrosis. Current practice and suggestions for future directions. *Clin Pharm* 1998; 35:437-459.
31. Hickling K, Begg E, Moore ML. A prospective randomised trial comparing individualised pharmacokinetic dosage prediction for aminoglycosides with prediction based on creatinine clearance in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1989; 15: 233-237.
32. Robert S, Zarowitz BJ. Is there a reliable index of glomerular filtration rate in critically ill patients? *DICP* 1991; 25:169-177.
33. Zaske DE. Using Physiologic Clearance and Pharmacokinetic Parameters to Individualize and Monitor Drug Therapy. In: Irwin RS, Cerra FB, Rippe JM, eds. *Intensive Care Medicine*. Lippincot-Raven Publishers, Philadelphia, 1999; 1423-1437.
34. Mimos O, Jacolot A, Padoin C et al. Influence of experimental rat model of multiple organ dysfunction on cefepime and amikacin pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:819-821.
35. Freeman CD, Nicolau DP, Belliveau PP, Nightingale CH. Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 677-686.
36. Joukhadar C, Frossard M, Mayer B et al. Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2001; 29: 385-391.
37. Liu P, Muller M, Derendorf H. Rational dosing of antibiotics: the use of plasma concentrations versus tissue concentrations. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19:285-290.
38. Marik PE. Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill septic patients. *Anaesth Intensive Care* 1993; 21:172-173.
39. Triginer C, Izquierdo I, Fernandez R, Rello J, Torrent J, Net A. Gentamycin volume of distribution in critically ill septic patients. *Intensive Care Med* 1990; 16:303-306.