

Current Opinion in Critical Care

ČESKÉ VYDÁNÍ

-
- 1 Profylaxe žilní tromboembolie po úrazu**
Cino Bendinelli a Zsolt Balogh

 - 7 Strategie dávkování antimikrobních léčiv u kriticky nemocných pacientů s akutním poškozením ledvin v průběhu vysokoobjemové kontinuální veno-venózní hemofiltrace**
Catherine S. C. Bouman

 - 13 Imunologické monitorování po úrazu: lze předpovídat rozvoj multiorgánového selhání?**
Tjaakje Visser, Janesh Pillay, Leo Koenderman a Luke P. H. Leenen

 - 19 Fyziologické důvody pro použití erythropoetinu u kriticky nemocných pacientů s rizikem akutního poškození ledvin**
Wanja M. Bernhardt a Kai-Uwe Eckardt

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ



Current Opinion in Critical Care
© 2009 Lippincott Williams & Wilkins
<http://journals.lww.com/co-criticalcare>

Editor: Jean-Louis Vincent, MD, PhD, Free University of Brussels, Brusel, Belgie
České vydání

Licence poskytnuta vydavatelstvím Lippincott Williams & Wilkins

Výběr článků a odborná redakce: prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA

Vydavatel: MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., Na Moráni 5, 12800 Praha 2
IČ: 26158299; tel.: 224910766, fax: 224922436; e-mail: lipovskak@tribune.cz, www.tribune.cz

Periodicita: třikrát ročně

Datum vydání: březen 2009

Výkonný ředitel: Mgr. Jaroslav Hořejší

Redakce: Mgr. René Prahel a Mgr. Hana Kučerová

Grafická úprava a zlom: David Weil

Tisk: TISKÁRNA REPROPRINT, s. r. o.

Vychází za podpory edukačního grantu
Novo Nordisk s. r. o.

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

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

Články obsažené v této publikaci jsou názorem autorů a Novo Nordisk neodpovídá za jejich obsah.

© 2009 MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

ISSN 1802-3819

Registrováno MK ČR pod č. j. E 17377

Profylaxe žilní tromboembolie po úrazu

Cino Bendinelli a Zsolt Balogh

Department of Traumatology, Division of Surgery,
John Hunter Hospital, University of Newcastle,
Newcastle, New South Wales, Austrálie

Adresa pro korespondenci: Cino Bendinelli,
Department of Traumatology, Division of Surgery,
John Hunter Hospital, Newcastle, NSW 2310,
Australia
E-mail: Cino.Bendinelli@hnehealth.nsw.gov.au

Postinjury thromboprophylaxis

Curr Opin Crit Care 2008;14:673–678

© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams
& Wilkins

Účel přehledu

K plicní embolii dochází až u 4 % zraněných pacientů a mortalita s ní spojená dosahuje 20–50 %. Incidence hluboké žilní trombózy (HŽT) se pohybuje od 5 % do 63 % v závislosti na rizikových faktorech ze strany pacienta, na způsobu profylaxe a na diagnostickém postupu. Z výše uvedeného vyplývá, že u zraněných osob je nutno provádět dostatečnou profylaxi HŽT.

Nové poznatky

Riziku rozvoje HŽT jsou vystaveni zvláště jedinci se zlomeninami páteře nebo s poraněním míchy. Dalšími rizikovými faktory jsou zvyšující se závažnost poranění, kraniocerebrální poranění, vyšší věk, poranění dolních končetin a obezita. Současným standardem v profylaxi rozvoje HŽT je aplikace nízkomolekulárního heparinu enoxaparinu, který se podává vždy, pokud není kontraindikována antikoagulace. Samotný nefrakcionovaný heparin nezajišťuje dostatečnou ochranu před rozvojem HŽT. Slibné výsledky v profylaxi HŽT vykazují selektivní inhibitory faktoru Xa, mezi něž patří fondaparinux. Mezi další způsoby prevence embolie plic patří: elastická bandáž s odstupňovanou kompresí, přístroje pro cyklickou pneumatickou kompresi, kontinuální pasivní pohyb a profylaktické filtry dolní duté žíly. Zatím nebylo dosaženo shody ve vztahu k optimálnímu způsobu prevence HŽT a doporučení I. úrovně (podle medicíny založené na důkazech) existuje pouze velmi málo.

Souhrn

V profylaxi tromboembolické nemoci jsou stále nejlepší postupy založené na doporučeních až do doby, než budou definitivně vyhodnoceny poměry rizika a přínosu různých dalších způsobů mechanické a farmakologické prevence, použitých samostatně nebo v kombinacích, které by opodstatnily jejich použití.

Klíčová slova

heparin, hluboká žilní trombóza, plicní embolie, poranění, přístroje pro pneumatickou kompresi, tromboprophylaxe, úraz

Úvod

Pokud není zraněným pacientům poskytnuta dostatečná tromboprophylaxe, dochází u nich až v 60 % případů k rozvoji hluboké žilní trombózy (HŽT) a až 1 % z nich podlehnou fatální plicní embolii [1]. K plicní embolizaci dochází v průběhu prvních 24 hodin od příjmu u 6 % zraněných [2,3], během čtyř dnů u 37 % [4] a během prvního týdne u 30 % s porázovým hemoragickým šokem [5*].

Patogeneze

Vlivem řady faktorů, mezi které klasicky patří poškození žilní stěny, venostáza a hyperkoagulační stav (Virchowova triáda), je úraz spojen s vysokou mírou rizika vzniku žilní tromboembolie (venous thromboembolism, VTE). U pacientů se závažným poraněním byla v 81 % případů zjištěna zvýšená koncentrace fragmentů protrombinu a ve 100 %

vyšší koncentrace D-dimerů. Tyto zvýšené koncentrace přetrvávaly až jeden měsíc po úrazu, nepředstavovaly však predikční faktor rozvoje HŽT nebo plicní embolie. Toto zjištění potvrzuje, že k vlastní lokální manifestaci systémové koagulační poruchy v podobě HŽT je potřebná venostáza [6].

Incidence

Incidence HŽT a plicní embolie se liší v závislosti na způsobu a četnosti monitorování. Vyšší incidence VTE u zraněných zařazených do studií hodnotících účinnost tromboprophylaxe v porovnání s incidencí v rámci celkové populace zraněných pacientů se vysvětluje sledovacím zkreslením (surveillance bias) v důsledku razantnějšího screeningu pacientů v těchto studiích [7*]. Například pokud byl u těchto pacientů prováděn aktivní screening pomocí plicní CT angiografie, byla plicní embolie diagnostikována až u 30 % po-

raněných bez ohledu na farmakologickou profylaxi, [8], přičemž na základě údajů z databanky American College of Surgeons National Trauma Data Bank se celková incidence plicní embolie pohybuje kolem 0,18 % [9].

Rizikové faktory

Greenfield a spol. [10] vypracovali skóre pro vyhodnocení rizikového profilu, které posuzuje rizikové faktory v průběhu prvních 24 hodin od příjmu. Tento „nástroj“ byl prospektivně ověřován u 160 zraněných jedinců; incidence HŽT ve skupině s vysokým rizikem byla 10 % (přes farmakologickou a mechanickou profylaxi), kdežto ve skupině s nízkým rizikem byla 0 % (žádná profylaxe nebyla aplikována) [11]. Následná metaanalýza označila za skupinu s nejvyšším rizikem z hlediska vzniku VTE pacienty s poraněními míchy nebo se zlomeninami páteře. Vyšší věk, zvyšující se závažnost poranění a potřeba krevních převodů riziko VTE zvyšovaly, kdežto jiné tradiční rizikové faktory, jakými jsou zlomeniny dlouhých kostí, zlomeniny pánve a kraniocerebrální poranění, významný vliv na riziko VTE neprokázaly [12]. Multivariační logistická regresní analýza prospektivně získaných údajů našla šest významných nezávislých rizikových faktorů vzniku HŽT: věk vyšší než 39 let [poměr šancí (odds ratio, OR): 2,01], zlomeniny skeletu dolních končetin s hodnotou AIS (abbreviated injury scale) vyšší než 2 (OR: 1,92), kraniocerebrální úraz s AIS vyšším než 2 (OR: 1,24), umělá plicní ventilace po dobu delší než tři dny (OR: 8,08), poranění žil (OR: 3,56) a rozsáhlé chirurgické výkony (OR: 1,53) [9].

U dětí starších 13 let s vysokým skóre ISS (Injury Severity Score) byly v rámci retrospektivního přehledu jako faktory vedoucí ke vzniku VTE zjištěny kraniotomie, poranění hrudníku, poranění páteře a použití žilních katétrů [13,14].

Profylaxe

Prvním příznakem HŽT může být fatální plicní embolie. Podle posledních doporučení společnosti American College of Chest Physicians (ACCP) by proto měla být u všech pacientů s těžkým poraněním zajištěna tromboprofylaxe [15**].

Mechanická profylaxe

Mechanická tromboprofylaxe nezvyšuje riziko krvácení, a může být proto u zraněných pacientů zahájena časně. Podle doporučení (guidelines) společností Eastern Association for the Surgery of Trauma (EAST) a ACCP představuje intermitentní pneumatická komprese (intermittent pneumatic compression, IPC) v kombinaci s podáváním nízkomolekulárního heparinu (low molecular weight heparin, LMWH) účinný prostředek prevence VTE u pacientů s vysokým rizikem. IPC může být popřípadě užita samostatně k dočasné nebo trvalé prevenci VTE v případech, kdy je použití LMWH kontraindikováno kvůli riziku krvácení [12,15**].

Kontraindikace

Obvyklými kontraindikacemi mechanických metod profylaxe VTE jsou poranění cév, popáleniny, fasciotomie, sádrové obvazy, použití zevních fixátorů a ischemická choroba dolních končetin (ICHDK). Kontraindikaci může rovněž představovat morbidní obezita, a to z důvodu chybění vhodného technického vybavení. Hlavním problémem bývá nevhodná aplikace zařízení, kdy jsou požadavky na správné použití splněny v 19–59 % případů [16,17].

Elastická bandáž s odstupňovanou kompresí

Elastická bandáž prokázala schopnost snížit incidenci HŽT pouze u běžných pacientů všeobecné chirurgie s nízkým rizikem a u některých nemocných ze skupiny se středním rizikem [18], ale u zraněných pacientů nejsou k dispozici žádné údaje.

Intermitentní pneumatická komprese

Pneumatická komprese nohy, lýtka nebo lýtka a stehna zlepšuje krevní proud v žilním systému a zabraňuje žilní stáze. IPC snižuje koncentraci inhibitoru aktivátorů plazminogenu 1 (plasminogen activator inhibitor, PAI-1) a zvyšuje endogenní fibrinolytickou aktivitu. IPC tak může mít lokální i systémové účinky [19]. Klinické studie, ve kterých byla IPC aplikována na jednu dolní končetinu (zatímco druhá byla poraněna), však tento předpoklad nepotvrdily [20]. V prospektivní randomizované studii byla u pacientů se závažným zraněním bez poranění dolních končetin IPC aplikována pouze na nohu vyhodnocena jako méně účinná než IPC lýtka či stehna [21]. Jako úspěšná byla v prospektivní randomizované studii u 200 pacientů se závažným tupým poraněním a zlomeninami dlouhých kostí prokázána strategie prevence VTE spočívající v IPC nohy s opožděnou (po pěti dnech) aplikací LMWH. Ve skupině zraněných, u kterých bylo časně (po 24–48 hodinách) zahájeno podávání LMWH, a u pacientů s IPC a opožděnou aplikací LMWH nebyl pozorován významný rozdíl ve výskytu HŽT nebo plicní embolie [22]. V prospektivní randomizované studii [20] porovnáující prevenci samotnou IPC se samostatně podávaným LMWH u 442 pacientů s vysokým rizikem s mnohočetným poraněním neprokázala jednou týdně prováděná barevně kódovaná duplexní sonografie (color-flow duplex imaging) žádný významný rozdíl v incidenci HŽT (2,7 % pro IPC oproti 0,5 % pro LMWH; $p = 0,122$). Třetí randomizovaná kontrolovaná klinická studie [23] sledovala 120 pacientů s těžkým kraniocerebrálním nebo spinálním poraněním, jimž byla aplikována IPC nebo jim byl podáván enoxaparin jednou denně. Jednou týdně prováděná barevně kódovaná duplexní sonografie prokázala HŽT u 6,6 % pacientů s kraniocerebrálním poraněním a u 5 % osob s poraněním páteře ($p = 0,04$).

Nedostatkem všech těchto tří randomizovaných studií byl malý počet zařazených pacientů a tedy i nedostatečná statistická síla. Proto je třeba provést další studie porovnáující účinnost intermitentní pneumatické komprese a nízkomolekulárních heparinů.

Zařízení pro kontinuální pasivní pohyb

Pasivní pohyby hlezenního kloubu způsobují měřitelné zrychlení žilního krevního proudu a ve spojení s nízkými dávkami nefrakcionovaného heparinu (low dose unfractionated heparin) účinně snižují rozvoj HŽT u pacientů s ortopedickým poraněním [24].

Svalová elektrostimulace

Svalová elektrostimulace potenciálně zlepšuje žilní návrat napodobováním činnosti svalové pumpy. Předběžné výsledky prokázaly snížení frekvence výskytu HŽT [25], ale kvalitní důkazy z nedávné prospektivní randomizované studie u 47 zraněných na jednotce intenzivní péče neprokázaly žádné významné rozdíly v rychlosti žilního proudu ani v incidenci HŽT oproti kontrolní skupině (pouze farmakologická profylaxe) [26].

Farmakologická profylaxe

Heparin, který byl objeven v roce 1916 na Johns Hopkins University, je přirozeně se vyskytující látka s antikoagulačním účinkem, která je produkována bazofilními granulocyty a žírnými buňkami. Nefrakcionovaný heparin je nemodifikovaný produkt o molekulové hmotnosti 3–30 kDa (průměrně 15 kDa). Nízkomolekulární hepariny (LMWH) se připravují z nefrakcionovaného heparinu a mají molekulovou hmotnost 2–9 kDa (průměrně 4,5 kDa). LMWH inaktivují faktor Xa, ale vyvíjejí snížený účinek na antitrombin III; proto LMWH neprodlužují aktivovaný parciální tromboplastinový čas (activated partial thromboplastin time, aPTT). Farmakokinetické parametry LMWH se obvykle udávají jako plazmatická anti-Xa-aktivita [27,28].

Indikace

Na základě doporučení amerických společností ACCP a EAST je farmakologická prevence tromboembolie pomocí LMWH považována za standard péče o pacienty se závažným poraněním [12,15**].

Kontraindikace

Aplikace LMWH je spojena s dalším zvýšením rizika krvácení, podle propočtů asi o 1–3 % [29]. Farmakologická profylaxe je nedostatečně využívána až v 60 % případů heterogenní populace pacientů s vysokým rizikem vzniku HŽT [30]. Úrazoví chirurgové mají u případů kraniocerebrálního poranění, masivních krevních převodů či nepřítomnosti rizikových komorbidit (jako jsou malignita, kardiovaskulární onemocnění, předchozí anamnéza VTE) sklon LMWH buď nepodávat vůbec, nebo podávat opožděně [5*].

Mezi kontraindikace časně profylaxe nízkomolekulárními hepariny patří v současné době nitrooční krvácení, nitrolební krvácení, nekompletní míšní léze v důsledku paraspinálního hematomu, pokračující nekontrolované krvácení a nekorigovaná koagulopatie [12,15**].

V prospektivní kohortové observační studii se 106 pacienty s úrazovým intrakraniálním krvácením, jimž byl po-

dán enoxaparin do 24 hodin od příjmu, byla zjištěna progresse nitrolebního krvácení po zahájení aplikace LMWH pouze ve 4 % případů [31]. V prospektivní randomizované studii se 120 pacienty s těžkým kraniocerebrálním nebo spinálním poraněním, která porovnávala prevenci samotnou časnou IPC oproti kombinaci časně IPC a enoxaparinu jednou denně (podávání bylo zahájeno, jestliže CT vyšetření po 24 hodinách vyloučilo pokračující nitrolební krvácení), byla exacerbace nitrolebního krvácení prokázána pouze u jednoho zraněného v každé skupině [23]. V jedné unicentrické prospektivní studii bylo ze 743 zraněných považovaných za vysoce rizikové z hlediska rozvoje HŽT, jimž byl podáván dalteparin jednou denně, 277 pacientů s poraněním mozku nebo páteře. U žádného z těchto 277 pacientů nebylo zaznamenáno neočekávané krvácení [32*].

V multicentrické randomizované prospektivní studii se 107 pacienty s akutním poraněním míchy (bez známek krvácení v okolí míchy) byla porovnávala profylaxe kombinací nízkých dávek nefrakcionovaného heparinu a IPC proti samotnému LMWH. V žádné z obou skupin nebylo zaznamenáno zhoršení neurologického nálezu, který by měl souvislost s profylaktickou antikoagulací. Závažné krvácení se vyskytlo ve skupině s kombinací nízkých dávek nefrakcionovaného heparinu a IPC v 5 % případů a ve skupině s LMWH ve 3 %. Oba způsoby profylaxe se takto jeví jako bezpečné [33].

V retrospektivním přehledu u 188 pacientů s tupým poraněním sleziny nebyl nalezen žádný statisticky významný rozdíl ve smyslu selhání neoperační léčby (4 % oproti 6 %) a potřeby krevního převodu mezi skupinou zraněných, kteří dostávali časnou (dříve než za 48 hodin) profylaxi LMWH, a skupinou, kde tato profylaxe byla zahájena až po 48 hodinách [34].

Načasování a délka trvání

V ideálním případě by měla být profylaxe s použitím LMWH zahájena u všech zraněných s rizikem rozvoje HŽT do 36 hodin po úrazu ihned po zástavě krvácení [15**]. Časná profylaxe byla u pacientů s pouhazovým hemoragickým šokem spojena s 5% rizikem vzniku VTE, kdežto odložení profylaxe o více než čtyři dny bylo zatíženo trojnásobně vyšším rizikem [5*]. Farmakologická profylaxe se doporučuje až do doby, dokud není pacient propuštěn z nemocnice a dokud není plně pohyblivý [15**].

Nízké dávky nefrakcionovaného heparinu

Subkutánně podávané nízké dávky nefrakcionovaného heparinu nepředstavují pro zraněné pacienty žádný přínos [29]. Doporučení společnosti EAST, vycházející z výsledků rozsáhlé metaanalýzy, potvrzují, že nízké dávky nefrakcionovaného heparinu nezajišťují u zraněných pacientů účinnou tromboprofylaxi [12]. Aplikace nízkých dávek nefrakcionovaného heparinu může mít při použití spolu s mechanickými metodami prevence jistý význam u pacientů s vysokým rizikem krvácení, u nichž je nutno mít na paměti možnost plného zvrácení účinku heparinu protaminsulfátem v případě exacerbace krvácení [33].

Enoxaparin

Randomizovaná dvojité slepá klinická studie s 344 pacienty s těžkým poraněním prokázala, že enoxaparin je účinnější než nízké dávky nefrakcionovaného heparinu. LMWH oproti nízkým dávkám nefrakcionovaného heparinu významně snížil výskyt jak všech HŽT (31 % oproti 44 %), tak proximálních HŽT (6 % oproti 15 %) [29]. Enoxaparin se obvykle podává subkutánně každých 12 hodin v dávce 30 mg bez ohledu na tělesnou hmotnost. U pacientů s interním či onkologickým onemocněním i u pacientů s poraněním páteře byl enoxaparin účinný i v dávce 40 mg jednou denně [35,36]. U zraněných osob a u pacientů v kritickém stavu může být aplikace standardní denní dávky enoxaparinu spojena s neterapeutickou anti-Xa-aktivitou [37]. Podávání enoxaparinu poraněným pacientům s otoky dvakrát denně v dávce nepřizpůsobené tělesné hmotnosti vedlo k sotva měřitelné plazmatické anti-Xa-aktivitě [27]. Doporučené dávkování enoxaparinu podle pravidla „jedna dávka vyhovuje všem“ bude ještě nutno ověřit v randomizovaných studiích.

Dalteparin

V rozsáhlé klinické studii II. fáze se dalteparin podávaný jednou denně v dávce nepřizpůsobené tělesné hmotnosti ukázal jako účinná a bezpečná látka. Pacienti s vysokým rizikem vykazovali optimální compliance s touto léčbou a výskyt HŽT dosahoval podle screeningové barevně kódované duplexní sonografie hodnoty přibližně 4 %. Symptomatická (a nefatální) plicní embolie se vyskytla u méně než 1 % zraněných. Použití tohoto farmakologického režimu nebylo spojeno s výskytem chirurgického či intrakraniálního krvácení [32]. Na význam dalteparinu (v denní dávce 5 000 U) v porovnání s enoxaparinem (v dávce 30 mg dvakrát denně) u kriticky nemocných pacientů s těžkým zraněním nebo s poraněním míchy se soustředila jedna retrospektivní klinická studie s historickou kontrolní skupinou. Mezi oběma skupinami nebyl zaznamenán žádný statisticky významný rozdíl v incidenci HŽT a plicní embolie [38]. Na zvířecím modelu hemoragického šoku bylo také prokázáno, že dalteparin inhibuje šokem navozený „rolling“ (kutálení, koulení) a adhezivitu leukocytů [39]. K lepšímu posouzení přínosu dalteparinu oproti enoxaparinu bude nutno provést prospektivní klinické studie s dostatečnou statistickou silou.

Fondaparinux

Použití fondaparinuxu – neheparinového pentasacharidu a inhibitoru faktoru Xa – může být spojeno s menším rizikem krvácení. Fondaparinux byl s dobrými výsledky široce používán v ortopedii a v břišní chirurgii [30,40]. Ačkoli jde o nadějný preparát, fondaparinux na své využití v traumatologii teprve čeká. Právě probíhá prospektivní kohortová studie navržená s cílem ověřit účinnost fondaparinuxu u zraněných pacientů [<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00531843?term=heparin+trauma&rank=6>].

Filtry dolní duté žíly

Filtry dolní duté žíly (vena cava filters) nejsou zaváděny ve snaze o prevenci HŽT, ve skutečnosti naopak výskyt HŽT zvyšují. Na základě prospektivních údajů získaných u heterogenní skupiny pacientů bylo použitím filtru dosaženo snížení incidence plicní embolie z 15,1 % (antikoagulace) na 6,2 % (filtr a antikoagulace) ($p < 0,008$) [41].

Indikace

Podle doporučení (III. úrovně) EAST je vhodné profylaktické zavedení filtrů dolní duté žíly u pacientů s vysokým rizikem (Glasgow Coma Scale < 8 , poranění míchy, komplexní zlomeniny pánve a dlouhých kostí), kteří nemohou dostávat odpovídající farmakologickou profylaxi vzhledem k současnému vysokému riziku krvácení (nitrolební krvácení, neoperační léčba poranění solidních orgánů, koagulopatie) [12]. Vzhledem k absenci randomizovaných studií, které by zhodnotily účinnost a bezpečnost filtrů dolní duté žíly u zraněných pacientů, se podle posledních doporučení ACCP nepovažuje za vhodné profylaktické použití filtrů dolní duté žíly a navrhuje se jejich aplikace pouze u zraněných s prokázanou HŽT, u kterých nelze zajistit úplnou antikoagulaci [15**]. V USA je u 0,8 % pacientů přijatých do traumatologických center zaveden filtr dolní duté žíly, přičemž u více než 80 % z nich je tento filtr zaveden z profylaktických důvodů, ačkoli u 10 % těchto zraněných nebyly zjištěny rizikové faktory pro vznik HŽT [9].

Nebyly provedeny žádné randomizované klinické studie, které by u zraněných pacientů porovnávaly různé metody zavedení filtrů dolní duté žíly nebo jejich různé typy. V USA je téměř 80 % filtrů zavedených u zraněných pacientů odstranitelných [42*]. Zavedení odstranitelných filtrů dolní duté žíly na lůžku získává značnou oblibu díky zavedení metody navádění pomocí intravaskulární ultrasonografie [43*]. Použití této metody odstraňuje nutnost transportu pacienta na angiografickou jednotku, potřebu speciálních vyšetřovacích stolů či speciálně vybavených vyšetřoven nebo nutnost aplikace intravenózních kontrastních látek. Intravaskulární ultrasonografie navíc stanoví průměr dolní duté žíly i optimální umístění filtru výrazně přesněji než kontrastní vyšetření [44].

Komplikace

Až u 5 % pacientů se může vyskytnout recidivující plicní embolie [45]. Incidence trombózy filtru s uzávěrem dolní duté žíly se pohybuje od 0 % do 11 % [42*,46]. Byly popsány, i když vzácně, další komplikace, například migrace filtru do pravé srdeční komory [47]. Nedávno provedený průzkum zjistil, že pouze 22 % odstranitelných filtrů bylo ve skutečnosti odstraněno, a to z důvodu ztráty pacientů z dalšího sledování (31 %), technických problémů při pokusu o odstranění nebo reziduální trombózy filtru (6 %) a přetrvávání rizikových faktorů HŽT/plicní embolie (30 %) [42*]. Vylepšená konstrukce filtrů a další sledování pacientů přímo týmem zavádějícím filtry dolní duté žíly dokázaly zvýšit míru jejich úspěšného odstranění až na více než 40 % [48*].

Načasování a délka zavedení

Podle průzkumu American Association of Surgery of Trauma (AAST) provedeného u 446 pacientů s filtrem dolní duté žíly bylo zjištěno, že filtr byl zaveden během 6 ± 8 dní po příjmu [42*]. V ideálním případě by měl být filtr dolní duté žíly zaveden časně, nejlépe v průběhu prvních 48 hodin, protože většina rizikových faktorů se uplatnila v průběhu tohoto sledovaného intervalu. Až u 11 % zraněných dojde k plicní embolii po 22. dnu od příjmu [49]. Proto je třeba filtr odstranit vždy až po tomto časovém období. Délka časového intervalu od zavedení do odstranění neovlivňuje celkovou míru úspěšnosti odstranění filtru dolní duté žíly [48*].

Závěr

Vzhledem k vysoké incidenci hluboké žilní trombózy a potenciálně fatální plicní embolie je u zraněných pacientů žádoucí profylaxe HŽT. Odložení farmakologické profylaxe o více než čtyři dny zvyšuje riziko žilní tromboembolie trojnásobně [5*]. Profylaxe nízkomolekulárními hepariny vykazuje vyšší účinnost než prevence pomocí nízkých dávek nefrakcionovaného heparinu [29]. Mechanické metody prevence s podáním nízkých dávek nefrakcionovaného heparinu nebo bez něj mohou hrát významnou úlohu v případech, kdy současná poranění neumožňují zahájit profylaxi pomocí LMWH [15**]. K lepšímu poznání vzájemné zaměnitelnosti jednotlivých LMWH, jejich dávkování a úlohy filtrů dolní duté žíly bude nutno provést další klinické studie.

Poděkování

Autoři děkují Timu Pollittovi za pomoc při napsání rukopisu.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Geerts WH, Code KI, Jay RM, *et al.* A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994;331:1601–1606.
2. O'Malley KF, Ross SE. Pulmonary embolism in major trauma patients. *J Trauma* 1990;30:748–750.
3. Owings JT, Kraut E, Battistella F, *et al.* Timing of the occurrence of pulmonary embolism in trauma patients. *Arch Surg* 1997;132:862–867.
4. Menaker J, Stein DM, Scalea TM. Incidence of early pulmonary embolism after injury. *J Trauma* 2007;63:620–624.
5. Nathens AB, McMurray MK, Cuschieri J, *et al.* The practice of venous thromboembolism prophylaxis in the major trauma patient. *J Trauma* 2007;62:557–563.
- Sekundární analýza výsledků multicentrické prospektivní kohortové studie u dospělých pacientů s posttraumatickým hemoragickým šokem. Primárními hodnocenými parametry byly načasování a typ profylaxe žilní tromboembolie i její incidence.
6. Meissner MH, Chandler WL, Elliott JS. Venous thromboembolism in trauma: a local manifestation of systemic hypercoagulability? *J Trauma* 2003;54:224–231.
7. Pierce CA, Haut ER, Kardooni S, *et al.* Surveillance bias and deep vein thrombosis in the national trauma data bank: the more we look, the more we find. *J Trauma* 2008;64:932–937.
- Retrospektivní přehled údajů z databanky American College of Surgeons National Trauma Data Bank, analyzující různé způsoby screeningu HŽT a četnost výskytu HŽT v různých traumatologických centrech.
8. Schultz DJ, Brasel KJ, Washington L, *et al.* Incidence of asymptomatic pulmonary embolism in moderately to severely injured trauma patients. *J Trauma* 2004;56:727–733.

9. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, *et al.* Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Ann Surg* 2004;240:490–498.
10. Greenfield LJ, Proctor MC, Rodriguez JL, *et al.* Posttrauma thromboembolism prophylaxis. *J Trauma* 1997;42:100–103.
11. Gearhart MM, Luchette FA, Proctor MC, *et al.* The risk assessment profile score identifies trauma patients at risk for deep vein thrombosis. *Surgery* 2000;128:631–640.
12. Rogers FB, Cipolle MD, Velmahos G, *et al.* Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients: the EAST practice management guidelines work group. *J Trauma* 2002;53:142–164.
13. Cyr C, Michon B, Pettersen G, *et al.* Venous thromboembolism after severe injury in children. *Acta Haematol* 2006;115:198–200.
14. Vavilala MS, Nathens AB, Jurkovich GJ, *et al.* Risk factors for venous thromboembolism in pediatric trauma. *J Trauma* 2002;52:922–927.
15. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, *et al.* Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381S–453S.
- Vyčerpávající a aktualizované doporučení ACCP (American College of Chest Physicians) založené na důkazech k profylaxi žilní tromboembolie.
16. Anglen JO, Goss K, Edwards J, Huckfeldt RE. Foot pump prophylaxis for deep venous thrombosis: the rate of effective usage in trauma patients. *Am J Orthop* 1998;27:580–582.
17. Cornwell EE 3rd, Chang D, Velmahos G, *et al.* Compliance with sequential compression device prophylaxis in at-risk trauma patients: a prospective analysis. *Am Surg* 2002;68:470–473.
18. Amaragiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD001484.
19. Comerota AJ, Weaver FA, Hosking JD, *et al.* Results of a prospective, randomized trial of surgery versus thrombolysis for occluded lower extremity bypass grafts. *Am J Surg* 1996;172:105–112.
20. Ginzburg E, Cohn SM, Lopez J, *et al.* Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. *Br J Surg* 2003;90:1338–1344.
21. Elliott CG, Dudney TM, Egger M, *et al.* Calf-thigh sequential pneumatic compression compared with plantar venous pneumatic compression to prevent deep-vein thrombosis after nonlower extremity trauma. *J Trauma* 1999;47:25–32.
22. Stannard JP, Lopez-Ben RR, Volgas DA, *et al.* Prophylaxis against deep-vein thrombosis following trauma: a prospective, randomized comparison of mechanical and pharmacologic prophylaxis. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:261–266.
23. Kurtoglu M, Yanar H, Bilsel Y, *et al.* Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. *World J Surg* 2004;28:807–811.
24. Fuchs S, Heyse T, Rudofsky G, *et al.* Continuous passive motion in the prevention of deep-vein thrombosis: a randomized comparison in trauma patients. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87:1117–1122.
25. Kaplan RE, Czyrny JJ, Fung TS, *et al.* Electrical foot stimulation and implications for the prevention of venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 2002;88:200–204.
26. Velmahos GC, Petrone P, Chan LS, *et al.* Electrostimulation for the prevention of deep venous thrombosis in patients with major trauma: a prospective randomized study. *Surgery* 2005;137:493–498.
27. Haas CE, Nelsen JL, Raghavendran K, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in multiple trauma patients. *J Trauma* 2005;59:1336–1344.
28. Knudson MM, Ikossi DG. Venous thromboembolism after trauma. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:539–548.
29. Geerts WH, Jay RM, Code KI, *et al.* A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996;335:701–707.
30. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, *et al.* Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;371:387–394.
31. Norwood SH, McAuley CE, Berne JD, *et al.* A potentially expanded role for enoxaparin in preventing venous thromboembolism in high risk blunt trauma patients. *J Am Coll Surg* 2001;192:161–167.
32. Cothren CC, Smith WR, Moore EE, Morgan SJ. Utility of once-daily dose of low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in multisystem trauma patients. *World J Surg* 2007;31:98–104.
- Zkušenosti jednoho pracoviště s použitím jedné denní dávky dalteparinu u 743 zraněných pacientů s vysokým rizikem vzniku HŽT.
33. Spinal cord injury thromboprophylaxis investigators. Prevention of venous thromboembolism in the acute treatment phase after spinal cord injury: a randomized, multicenter trial comparing low-dose heparin plus intermittent pneumatic compression with enoxaparin. *J Trauma* 2003;54:1116–1126.
34. Alejandro KV, Acosta JA, Rodríguez PA. Bleeding manifestations after early use of low-molecular-weight heparins in blunt splenic injuries. *Am Surg* 2003;69:1006–1009.
35. Hebbeler SL, Marciniak CM, Crandall S, *et al.* Daily vs twice daily enoxaparin in the prevention of venous thromboembolic disorders during rehabilitation following acute spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2004;27:236–240.
36. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, *et al.* Enoxaparin Clinical Trial Group. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001;134:191–202.
37. Rutherford EJ, Schooler WG, Szedzienski E, *et al.* Optimal dose of enoxaparin in critically ill trauma and surgical patients. *J Trauma* 2005;58:1167–1170.

38. Slavik RS, Chan E, Gorman SK, *et al.* Dalteparin versus enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis in acute spinal cord injury and major orthopedic trauma patients: "DETECT" trial. *J Trauma* 2007;62:1075–1081.
 - Porovnání výsledků retrospektivní kohortové studie u pacientů s vysokým rizikem HŽT léčených enoxaparinem a prospektivní kohortové studie u pacientů s vysokým rizikem léčených dalteparinem.
39. Balogh Z, Wolfárd A, Szalay L, *et al.* Dalteparin sodium treatment during resuscitation inhibits hemorrhagic shock-induced leukocyte rolling and adhesion in the mesenteric microcirculation. *J Trauma* 2002;52:1062–1070.
40. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, *et al.* Randomized clinical trial of post-operative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005; 92:1212–1220.
41. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, *et al.* A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:409–415.
42. Karmy-Jones R, Jurkovich GJ, Velmahos GC, *et al.* Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: an AAST multicenter study. *J Trauma* 2007;62:17–25.
 - Stručná informace z průzkumu AAST (American Association of Surgery of Trauma) o způsobech aplikace odstranitelných filtrů dolní duté žíly a o jejich výsledcích.
43. Spaniolas K, Velmahos GC, Kwolek C, *et al.* Bedside placement of removable vena cava filters guided by intravascular ultrasound in the critically injured. *World J Surg* 2008;32:1438–1443.
 - Článek o zavedení 47 odstranitelných filtrů dolní duté žíly u pacientova lůžka pomocí intravaskulární ultrasonografie.
44. Ashley DW, Gambin TC, McCampbell BL, *et al.* Bedside insertion of vena cava filters in the intensive care unit using intravascular ultrasound to locate renal veins. *J Trauma* 2004;57:26–31.
45. Young T, Tang H, Aukes J, Hughes R. Vena caval filters for the prevention of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD006212.
46. Kinney TB. Update on inferior vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:425–440.
47. Adair JD, Harvey KP, Mahmood A. Inferior vena cava filter migration to right ventricle with destruction of tricuspid valve: a case report. *J Trauma* 2008;64:509–511.
48. Hermsen JL, Ibele AR, Faucher LD, *et al.* Retrievable inferior vena cava filters in high-risk trauma and surgical patients: factors influencing successful removal. *World J Surg* 2008;32:1444–1449.
 - Zkušenosti jedné skupiny se zaváděním odstranitelných filtrů dolní duté žíly u 92 pacientů a vyhodnocení faktorů, které ovlivňovaly jejich následné odstranění.
49. Sing RF, Camp SM, Heniford BT, *et al.* Timing of pulmonary emboli after trauma: implications for retrievable vena cava filters. *J Trauma* 2006;60: 732–735.

Strategie dávkování antimikrobních léčiv u kriticky nemocných pacientů s akutním poškozením ledvin v průběhu vysokoobjemové kontinuální veno-venózní hemofiltrace

Catherine S. C. Bouman

Department of Intensive Care, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, Nizozemsko

Adresa pro korespondenci: Catherine S. C. Bouman, MD, PhD, Internist-intensivist, Department of Intensive Care, Academic Medical Center, University of Amsterdam, PO 22660, 1100 DD, Amsterdam, The Netherlands
E-mail: c.s.bouman@amc.uva.nl

Antimicrobial dosing strategies in critically ill patients with acute kidney injury and high-dose continuous veno-venous hemofiltration
Curr Opin Crit Care 2008;14:654–659
© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Zajištění vhodné antimikrobní léčby v průběhu kontinuální veno-venózní hemofiltrace (CVVH) představuje značný problém, zejména při použití dnes doporučených vysokých objemů ultrafiltrace. Předkládaný příspěvek rozebírá zásady dávkování léčiv v průběhu CVVH a porovnává různé navrhované strategie dávkování.

Nové poznatky

Je zde uveden přehled hlavních zásad eliminace antibiotik v průběhu CVVH a dosud publikovaných strategií jejich dávkování. Klíčovým faktorem, který je nutno brát v úvahu, je frakční mimotožní (CVVH) clearance (Fr_{CVVH}). Kritický stav a akutní poškození ledvin však mohou dramaticky změnit farmakokinetické parametry léčiv a tím i hodnotu Fr_{CVVH} . Bylo navrženo celkem pět strategií dávkování na základě výsledků dostupných klinických studií, celkové clearance kreatininu, snížení celkové (celotělové) clearance, využití faktoru znásobujícího udržovací dávky či podle monitorování terapeutických koncentrací léčiva. Dávky předpovězené podle těchto různých strategií se u řady, zdaleka však ne u všech antibiotik blíží přijatelným způsobem ke skutečně potřebným hodnotám.

Souhrn

Zajištění vhodné antimikrobní léčby v průběhu CVVH stále vyvolává v lékařích nejistotu a představuje pro ně značný problém. Aby se dosáhlo žádoucí účinnosti a zároveň aby se předešlo toxickým projevům, důrazně se doporučuje monitorování terapeutických koncentrací léčiv. Při nedostupnosti jejich monitorování lze vhodnost koncentrace farmaka posuzovat pouze podle klinické odpovědi. U netoxických antibiotik se předávkování upřednostňuje před podávkováním, protože nebezpečí plynoucí z podávkování výrazně převyšuje riziko z předávkování.

Klíčová slova

akutní poškození ledvin, dávkování antibiotik, kontinuální veno-venózní hemofiltrace

Úvod

Mezi nejdůležitější a nejčastěji podávaná léčiva u kriticky nemocných pacientů patří antibiotika [1]. Optimální nastavení dávek léčiv má u těchto pacientů mimořádný význam [2]. Poddávkování může vést k selhání léčby a k selekci rezistentních mikroorganismů, zatímco předávkování k projevům lékové toxicity a ke zvýšení nákladů na léčbu [3]. Správné dávkování antibiotik vyžaduje znalost jejich farmakodynamických a farmakokinetických vlastností [4]. Obzvláště problematické je správné dávkování antibiotik u kriticky nemocných pacientů vyžadujících náhradu funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT). Těžké formy akutního poškození ledvin vyžadující náhradu funkce ledvin postihují přibližně 6 % kriticky nemocných a jsou spojeny s 60% nemocniční mortalitou [5]. Na mnoha jednotkách

intenzivní péče představují preferovaný způsob léčby kontinuální metody náhrady funkce ledvin, zejména kontinuální veno-venózní hemofiltrace (continuous veno-venous hemofiltration, CVVH) [6,7]. Použití CVVH však může vést k podstatné mimotožní clearance (Cl_{CVVH}) antibiotik, což si může vynutit úpravu dávkování [8,9]. V dnešní době je otázka úpravy dávkování ještě významnější než v minulosti, a to kvůli vyšším doporučeným objemům ultrafiltrace, a představuje značný problém při provádění správné antimikrobní léčby [10,11]. Otázka hodnocení účinku, který má vysokoobjemová hemofiltrace na eliminaci antibiotik, je často podceňována [12]. Pro stanovení dávkování léčiv v průběhu CVVH existuje několik postupů [13,14]. Cílem tohoto příspěvku je probrat a porovnat jednotlivé strategie pro určení dávek farmak v průběhu vysokoobjemové (35 ml/kg/h) CVVH.

Tabulka 1 Faktory určující odstraňování léčiv z organismu v průběhu kontinuální veno-venózní hemofiltrace (CVVH)

Vlastnosti léčiv	Vlastnosti CVVH	Další faktory
molekulová hmotnost	materiál filtru	acidóza/alkalóza
vazba na bílkoviny	velikost pórů filtru	lékové interakce
distribuční objem	povrch filtru	změna objemu tělesných tekutin
lipofilita	průtok krve	extrarenální eliminace
odstraňování ledvinami	průtok ultrafiltrátu	tkáňová perfuze
	postdiluce/prediluce	

Eliminace farmak v průběhu kontinuální veno-venózní hemofiltrace

Extrakční poměry různých antibiotik se mohou výrazně lišit v závislosti na vlastnostech CVVH a příslušného antibiotika (tab. 1). Klinický význam mimotělní eliminace léčiv je určen hodnotou tzv. frakční mimotělní (CVVH) clearance (fractional extracorporeal clearance, Fr_{CVVH}).

Vlastnosti kontinuální veno-venózní hemofiltrace

Na rozdíl od hemodialýzy, při níž jsou látky odstraňovány difuzí, probíhá odstraňování solutů při hemofiltraci konvekcí (ultrafiltrát) a adsorpcí [15]. Při použití klasických membrán jsou konvekcí více odstraňovány látky o střední a vysoké molekulové hmotnosti. Míra odstraňování látek adsorpcí a konvekcí je určena jak vlastnostmi membrány (velikostí pórů, pH, nábojem a povrchem), tak i vlastnostmi rozpuštěných látek (izomerií, nábojem, molekulovou hmotností a vazbou na bílkoviny) a hemofiltračním režimem. U některých membrán, zvláště u negativně nabitých polyakrylonitrilových (AN69) membrán, je významným mechanismem odstraňování solutů adsorpce [16]. Nicméně rozsah adsorpce je podmíněn postupnou saturací vazebných míst v průběhu času, a tak její vliv na odstraňování látek bude záležet na četnosti výměny filtru. Ukazatelem schopnosti látek procházet membránou je tzv. prosévací („sieving“) koeficient (pozn. překl.: *sieve* = angl. cedník, sítko), který představuje poměr mezi koncentrací dané látky v ultrafiltrátu a v krevní plazmě. Pro látky volně procházející membránou je prosévací koeficient blízký nebo roven 1. Pokud je substituční roztok podáván za hemofiltr (postdiluce), je odstraňování solutů konvekcí dáno součinem jejich prosévacího koeficientu a hodnoty průtoku filtrátu. U prediluční CVVH, kde krev vstupuje do hemofiltru již naředěná substitučním roztokem, se hodnota Cl_{CVVH} počítá s použitím korekčního faktoru, který zahrnuje průtok krve (Q_b) a rychlost průtoku substitučního roztoku ($Q_{substitute}$) [17]:

$$\text{prediluční } Cl_{CVVH} = Cl_{CVVH} \times \frac{Q_b}{Q_b + Q_{substitute}}$$

Vlastnosti léčiv

Mezi nejdůležitější vlastnosti léčiv, které podmiňují jejich distribuci v organismu, patří jejich fyzikálně-chemické vlastnosti, molekulová hmotnost a stupeň vazby na bílkoviny.

Antimikrobní látky můžeme na základě jejich rozpustnosti rozdělit do dvou hlavních skupin – na hydrofilní a lipofilní. Hydrofilní léčiva nejsou schopna pasivně procházet plazmatickou membránou eukaryotických buněk, čímž je jejich distribuční prostor omezen pouze na plazmu a extracelulární kompartment, a jsou obvykle odstraňovány v nezměněné podobě ledvinami. Naproti tomu lipofilní léčiva mohou volně procházet membránou eukaryotických buněk, a jsou tak široce distribuovány v nitrobuňčném prostoru. Před svým vyloučením z organismu musí být často biotransformovány prostřednictvím různých metabolických drah. Mezi hydrofilní antimikrobní látky patří β -laktamy, glykopeptidy a aminoglykosidy. Mezi lipofilní antimikrobní látky patří makrolidová antibiotika, fluorochinolony, tetracykliny, chloramfenikol, rifampicin a linezolid. Obecně lze očekávat, že Cl_{CVVH} bude mít v klinické praxi význam pouze v případě hydrofilních antibiotik, ačkoli i zde mohou existovat určité výjimky. Ceftriaxon a oxacilin, přestože jsou to hydrofilní látky, jsou primárně vylučovány žlučí, a tudíž nelze očekávat jejich významnější odstraňování v průběhu CVVH; naproti tomu lipofilní látky levofloxacin a ciprofloxacin jsou vylučovány ledvinami, a mohou tak být významně eliminovány i cestou CVVH. Onemocnění ledvin může změnit nejen renální vylučování léčiv, ale též další farmakokinetické parametry, například biologickou dostupnost, distribuční objem (volume of distribution, V_d) a jaterní metabolismus.

Frakční mimotělní clearance

Klinický význam Cl_{CVVH} pro celkové odstraňování léčiv z organismu závisí především na současné zbytkové eliminační schopnosti ledvin, na funkci jater a na dalších extrarenálních mechanismech. Eliminace cestou CVVH se považuje za klinicky významnou, převyšuje-li její podíl na celkové (celotělové) clearance ($Cl_{celk.}$) hodnotu 0,25–0,30 [14*]. Hodnota V_d je pro Cl_{CVVH} považována za méně důležitou, protože všechny cesty odstraňování – renální, extrarenální a mimotělní – musí očistit stejný distribuční objem (V_d).

Z výše uvedených důvodů nebude mimotělní odstraňování léčiv v průběhu CVVH klinicky významné pro látky s nízkou hodnotou Cl_{CVVH} , s vysokou extrarenální clearance (non-renal clearance, Cl_{nr}) nebo s vysokou zbytkovou renální clearance (Cl_r). Obecně lze říci, že adsorpce má při ponechání filtru bez výměny po dobu přibližně 18–24 hodin jen menší vliv na Cl_{CVVH} a nezapočítává se do ní [18]. Hodnota Fr_{CVVH} se vypočítá na základě naměřené hodnoty prosévacího koeficientu (SC) a $Cl_{celk.}$:

$$Fr_{CVVH} = \frac{Cl_{CVVH}}{Cl_{celk.}}$$

$$Cl_{CVVH} = SC \times Q_{UF}$$

$$SC = \frac{C_{UF}}{C_{plazma}}$$

$$Cl_{celk.} = \frac{\text{dávka}}{AUC}$$

kde Q_{UF} je průtok ultrafiltrátu, C_{UF} je koncentrace dané látky v ultrafiltrátu, C_{plazma} je koncentrace dané látky v plazmě, dávka je aplikovaná dávka antimikrobní látky a AUC je plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v závislosti na čase. Nejsou-li hodnoty prosévacího koeficientu a $Cl_{celk.}$ známy, mohou být předpovězeny. Neznámý prosévací koeficient může být nahrazen frakcí farmaka nenavázanou na plazmatické bílkoviny [F_{up} (unbound protein)], protože hlavním faktorem určujícím filtraci léčiva je vazba na bílkoviny [20]. Pro většinu antibiotik se hodnoty F_{up} i $Cl_{celk.}$ uvádějí ve farmakologických tabulkách nebo v informacích od výrobce. Schetz a spol. [21] publikovali přehled hodnot Fr_{CVVH} pro nejčastěji podávaná antibiotika při použití náhrady funkce ledvin s průtokem ultrafiltrátu buď 10 ml/min, nebo 25 ml/min. Hodnota Fr_{CVVH} byla vypočítána podle předpovězených hodnot F_{up} a $Cl_{celk.}$ pro tělesnou hmotnost 70 kg. Nejnovější doporučené postupy navrhuji CVVH s objemem ultrafiltrace 35 ml/kg/h [10*,11]. Vliv této vysokoobjemové CVVH na hodnoty Fr_{CVVH} ukazuje tabulka 2 [21].

Za povšimnutí stojí, že uvedené předpovězené farmakokinetické parametry představují hodnoty u zdravých dobrovolníků nebo u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, ne však u kriticky nemocných s akutním poškozením ledvin. Farmakokinetické vlastnosti léčiv však mohou být závažně ovlivněny kritickým stavem pacienta a akutním poškozením ledvin [4]; vazbu na plazmatické bílkoviny mění mnoho faktorů – hypoalbuminémie, systémové pH, podá-

vání heparinu, hyperbilirubinémie, plazmatická koncentrace volných mastných kyselin, koncentrace nebílkovinného dusíku a přítomnost dalších farmak, která mohou soupeřit o vazebná místa. Ačkoli je vazba na bílkoviny hlavním faktorem určujícím prosévací koeficient, může být tento koeficient ovlivněn ještě dalšími vlastnostmi léčiv (izomerií, nábojem a molekulovou hmotností) a vlastnostmi filtrační membrány (velikostí pórů, pH a nábojem). Hodnota $Cl_{celk.}$ se může měnit v závislosti na změnách jaterního metabolismu. Kromě toho stanovená hodnota Fr_{CVVH} nebere vůbec v úvahu reziduální funkci ledvin. V dnešní době převažuje tendence k časnému použití náhrady funkce ledvin a zároveň k častější aplikaci v tzv. extrarenálních indikacích (*pozn. překl.: např. městnavé srdeční selhání, selhání jater, sepse*) [22,23*]. U těchto pacientů může reziduální funkce ledvin významně přispívat k celkové clearance. Proto se předpovězená a skutečně zjištěná hodnota clearance mohou značně lišit. Z posuzovaných studií se pouze čtyři [24*] zaměřily na vyhodnocení korelace mezi předpovězenými a naměřenými hodnotami clearance. Dvě starší studie [25,26] popsaly dobrou korelaci mezi předpovězenou a skutečně zjištěnou mírou mimotělního odstraňování léčiva. Do těchto studií však byl zařazen malý počet pacientů, u kterých byla sledována kinetika jednoho konkrétního farmaka, a míra ultrafiltrace v těchto studiích byla nižší než 13 ml/min. V jedné novější studii měřili Bouman a spol. [8] hodnotu prosévacího koeficientu pro sedm antibiotik u pacientů s oligurií/anurií v průběhu pre-

Tabulka 2 Farmakokinetické parametry antibiotik u 70kg pacienta v průběhu kontinuální veno-venózní hemofiltrace (CVVH) s objemem ultrafiltrace 35 ml/kg/h

Léčivo	PB (%)	V_d (l/kg)	$Cl_{celk.}$ (ml/min)	Fr_R (%)	Cl_{nr} (ml/min)	Cl_{CVVH} (ml/min)	Fr_{CVVH}
aciklovir	15	0,69	405	75	101	35	0,26
amfotericin	> 90	0,76	35	2,5	31	4	0,12
amikacin	< 10	0,27	91	98	2	39	0,95
amoxicilin	18	0,21	180	86	25	34	0,57
cefotaxim	36	0,23	260	50	130	26	0,17
ceftazidim	21	0,23	125	84	20	32	0,62
ceftriaxon	90–95	0,16	17	46	9	4	0,31
cefuroxim	33	0,19	110	96	4	27	0,87
cilastatin	30	0,24	230	98	3	29	0,91
ciprofloxacin	40	1,8	420	65	147	25	0,14
clindamycin	93	1,1	329	13	286	3	0,01
erythromycin	84	0,78	637	12	75	7	0,01
fluconazol	12	0,7	21	75	5	36	0,87
ganciklovir	< 5	0,6	300	90	30	39	0,56
gentamicin	< 10	0,25	95	> 90	4	37	0,90
imipenem	10	0,31	245	52	116	37	0,24
itraconazol	99	11	300	< 1	300	0,4	0
kyselina klavulanová	9	0,21	252	43	143	37	0,21
linezolid [19]	30	0,8	123	35	80	29	0,27
meropenem	2	0,2–0,3	280	0,65–0,8	77	40	0,34
metronidazol	10	0,74	91	10	82	37	0,31
ofloxacin	10	2	250	86	35	37	0,51
penicilin	60	0,3	205	85	30	16	0,35
piperacilin	16	0,18	180	71	52	34	0,40
rifampicin	89	0,97	245	7	228	5	0,02
sulfamethoxazol	62	0,21	22	14	19	16	0,45
teicoplanin	90	0,8	18	66	6	4	0,41
tobramycin	< 10	0,33	90	> 90	4	37	0,90
trimethoprim	44	1,8	154	69	48	23	0,32
vancomycin	30	0,39	95	80	19	29	0,60

Pokud není uvedeno jinak, jsou farmakokinetické parametry převzaty z [20].

$Cl_{celk.}$ – celková (celotělová) clearance; Cl_{CVVH} – CVVH clearance; Cl_{nr} (nonrenal clearance) – extrarenální clearance; Fr_{CVVH} (fractional CVVH clearance) – frakční CVVH clearance; Fr_R – podíl léčiva vyloučeného ledvinami v nezměněné formě; PB (protein binding) – vazba na bílkoviny; V_d (volume of distribution) – distribuční objem

diluční CVVH (2 l/h) s použitím triacetát-celulózového filtru a zjistili širokou míru variability mezi jednotlivými pacienty, zejména u ceftazidimu, ciprofloxacinu a vancomycinu. Autoři sice provedli korekci na míru prediluce, avšak nezhlednili možnost ne zcela homogenního promísení ultrafiltrátu, což mohlo ovlivnit pozorovanou variabilitu. Další studie [24] porovnávala předpovězené a zjištěné hodnoty $Cl_{celk.}$ u pěti antibiotik a v důsledku široké variability hodnot mezi pacienty označila tuto korelaci jako velmi slabou.

Stanovení dávek farmak v průběhu kontinuální veno-venózní hemofiltrace

Na rozdíl od udržovací dávky zůstává úvodní dávka antibiotik použitím CVVH nedotčena.

Úvodní dávka

Úvodní dávka léčiva je závislá zejména na jeho distribučním objemu, nikoli na míře jeho odstraňování. Distribuční objem je matematickým vyjádřením hypotetického objemu, ve kterém by mělo být dané léčivo za předpokladu homogenní distribuce v organismu rozpuštěno, aby se dosáhlo stejné koncentrace jako v krevní plazmě. Proto není nutno úvodní dávku v průběhu CVVH nijak upravovat [9**]. Hodnotu V_d daného léčiva však ovlivňuje množství celkové tělesné vody, úroveň tkáňové perfuze, míra vazby na bílkoviny, liposolubilita, gradient pH a pochody aktivního transportu, takže V_d může být u kriticky nemocných pacientů výrazně vyšší. U těchto nemocných může být proto nutné navýšit počáteční dávky léčiva tak, aby se vyloučilo nebezpečí neúčinných terapeutických koncentrací.

Udržovací dávka

Léčiva, která jsou během CVVH významně eliminována ($Fr_{CVVH} \geq 0,25$), mohou na rozdíl od situace při selhání ledvin (bez CVVH) vyžadovat zvýšení dávek. Toho lze dosáhnout zvýšením každé jednotlivé dávky či naopak zkrácením dávkovacího intervalu. Zvolený přístup se bude lišit podle charakteru antimikrobní aktivity farmaka, která je závislá buď na čase, nebo na koncentraci [2,4]. U antibiotik, jejichž aktivita je závislá na koncentraci, míra usmrcování mikroorganismů úzce souvisí s hodnotou nejvyšší dosažené koncentrace nad tzv. minimální inhibiční koncentrací (minimum inhibitory concentration, MIC) pro dané léčivo (aminoglykosidy, fluorochinolony, amfotericin B a metronidazol). Pro optimalizaci účinku těchto antibiotik v průběhu CVVH může být proto užitečnější zkrátit dávkovací interval při současném zachování velikosti jednotlivé dávky. V případě závislosti na čase je mikrobicidní aktivita příslušné antimikrobní látky určena především délkou intervalu, po který se jeho koncentrace pohybuje nad hodnotou MIC (peniciliny, cefalosporiny, makrolidová antibiotika, karbapenemy, clindamycin, linezolid a glykopeptidy). Pro zachování účinnosti antibiotik, jejichž aktivita je závislá na čase, je nevhodnějším postupem při dávkování v průběhu CVVH zachování dávkovacích intervalů se současnou změnou velikosti každé jednotlivé dávky.

U nemocných bez selhání ledvin někteří autoři ve skutečnosti doporučují podávání β -laktamových antibiotik formou kontinuální infuze [27**]. Je možné, že kontinuální infuze β -laktamových antibiotik je během CVVH také účinná [28]. U řady antibiotik byla rovněž prokázána schopnost potlačovat bakteriální růst i poté, co jejich koncentrace poklesla pod hodnotu MIC. Význam tohoto tzv. postantibiotického účinku spočívá v tom, že zejména antibiotika, jejichž aktivita je časově závislá, mohou být podávána u infekcí senzitivními mikroorganismy v jednotlivých, intermitentních bolusových dávkách bez obav ze selhání léčby.

Na základě literárních údajů [14*] existuje pět možných přístupů k dávkování léčiv v průběhu CVVH:

1. Podle výsledků klinických studií. Pea a spol. [9**] nedávno zpracovali přehled relevantních klinických studií, jejichž počet byl však malý a údaje z nich nelze zobecnit kvůli značné heterogenitě jak populace pacientů, tak i použitých metod CVVH. Pouze několik málo studií použilo CVVH s objemem ultrafiltrace, který se blížil doporučené hodnotě 35 ml/kg/h (tab. 3).
2. Na základě celkové clearance kreatininu, která je tvořena součtem mimotělní a (vypočtené) endogenní clearance kreatininu, při použití stejných doporučení jako u pacientů s nedostatečností ledvin. Tato metoda předpokládá, že clearance léčiva ledvinami je úměrná glomerulární filtraci, a ignoruje tak podíl tubulárních transportních mechanismů na vylučování farmak. Ačkoli tato metoda je velmi snadná, může mít za následek předávkování v případě léčiv s významnou tubulární sekrecí nebo naopak poddávkování u látek s výraznou tubulární reabsorpcí (např. fluconazolu) [8].
3. Dávka jako u pacientů s fyziologickou funkcí ledvin (dávka_{normál.}) a upravená snížením úměrně ke snížení hodnoty $Cl_{celk.}$ [13,29]. Hodnoty celkové clearance při normální (fyziologické) funkci ledvin (Cl_n) a hodnoty extrarenální clearance (Cl_{nr}) jsou získány z farmakologických tabulek a hodnota Cl_{CVVH} je buď naměřena, nebo předpovězena:

$$\text{dávka}_{CVVH} = \text{dávka}_{\text{normál.}} \times \frac{Cl_{nr} + Cl_{CVVH}}{Cl_n}$$

4. Dávka určená pro pacienty s anurií (dávka_{anurie}) a upravená zvýšením s využitím tzv. faktoru znásobujícího udržovací dávku (maintenance dose multiplication factor, MDMF) [30]:

$$\text{MDMF} = \frac{1}{Fr_{CVVH}}$$

$$\text{dávka}_{CVVH} = \text{dávka}_{\text{anurie}} \times \text{MDMF}$$

Dávkovací interval určený pro pacienty s anurií může být zkrácen (T_{anurie}):

$$\text{interval}_{CVVH} = \frac{T_{\text{anurie}}}{\text{MDMF}}$$

5. Na základě terapeutických koncentrací léčiv. Monitorování terapeutických koncentrací léčiv je nutné přede-

Tabulka 3 Porovnání strategií pro předpověď dávek antimikrobních látek u 70kg pacienta s anurií v průběhu kontinuální veno-venózní hemofiltrace (CVVH) (35 ml/kg/h)

Léčivo	Dávka (mg/den)		Cl _{celk} (ml/min)	Cl _{nr} (ml/min)	Cl _{CVVH} (ml/min)	MDMF	Přizpůsobená dávka (mg/den)				Δ dávky (%)
	Fyziologická GF	Anurie					Strategie 1	Strategie 2	Strategie 3	Strategie 4	
aciklovir	2 100	700	405	101	35	1,35	NU	1 400	705	945	200
amikacin	1 050	TDM	91	2	39	20	NU	560	473	TDM	-
amoxicilin	4 000	1 000	180	25	34	2,34	NU	2 000	1 311	2 340	170
ceftriaxim	6 000	3 000	125	20	32	2,62	6 000–9 000 [31]	6 000	2 496	7 860	300
ceftriaxim	2 000	2 000	17	9	4	1,46	NU	2 000	1 529	2 920	190
cefuroxim	4 500	1 500	110	4	27	7,87	800 [32]	3 000	1 268	11 805	900
fluconazol	400	200	21	5	36	7,94	NU	400	780	1 588	400
ganciklovir	700	20	300	30	39	2,30	NU	90	161	46	350
gentamicin	280	TDM	95	4	37	10,23	NU	175	TDM	TDM	-
linezolid	1 200	1 200	123	80	29	1,35	1 200 [33]	1 200	1 063	1 620	150
meropenem	3 000	1 500	280	77	40	1,52	3 000 [34]	2 000	1 254	2 280	180
metronidazol	1 500	1 500	91	82	37	1,45	NU	1 500	1 962	2 175	150
ofloxacin	800	100	250	35	37	2,0	1 200 [35]	200	230	1 600	800
penicilin	8 x 10 ⁶ U	4 x 10 ⁶ U	205	30	16	1,55	NU	6 x 10 ⁶ U	1,8 x 10 ⁶ U	6,2 x 10 ⁶ U	340
piperacilin	12 000	6 000	180	52	34	1,66	NU	8 000	5 733	9 960	170
teicoplanin	700	233	18	6	4	1,68	TDM [36]	233	389	391	170
tobramycin	280	TDM	90	4	37	10,23	NU	175	TDM	TDM	-
vancomycin	2 000	TDM	95	19	29	2,51	NU	TDM	TDM	TDM	-

Dávky jsou podle místního nemocničního protokolu (http://www.intern/users/abcie/atg6_nierfunctie1.htm).Δ dávky – poměr nejvyšší a nejnižší předpovězené dávky; Cl_{celk} – celková (celotělová) clearance; Cl_{CVVH} – CVVH clearance; Cl_{nr} (nonrenal clearance) – extrarenální clearance; MDMF (maintenance dose multiplication factor) – faktor znásobující udržovací dávku; NU – neuvedeno; TDM (therapeutic drug monitoring) – monitorování terapeutické koncentrace léčiva

vším u toxických léčiv a u léčiv s úzkým terapeutickým rozmezím (vancomycin, aminoglykosidy).

Předpovězené dávky léčiv podle různých strategií ukazuje tabulka 3 [31–36]. Pro řadu antibiotik (např. meropenem) se dávky předpovězené podle těchto různých strategií blíží přijatelným způsobem ke skutečně potřebným hodnotám; u řady dalších léčiv (např. u ofloxacinu, cefuroximu a fluconazolu) byl pozorován až čtyřnásobný rozdíl mezi předpovězenou a skutečně potřebnou dávkou.

Závěr

Úprava dávkování antibiotik v průběhu CVVH představuje v současné době významnější problém než v minulosti, a to vzhledem k dnes doporučované vyšší míře ultrafiltrace. Klíčovým faktorem, který je nutno brát v úvahu, je hodnota Fr_{CVVH}. V situaci, kdy nejsou k dispozici naměřené údaje, se hodnota Fr_{CVVH} stanoví předpovědí. Předpovězené hodnoty však obecně nevyjadřují příliš dobře situaci u kriticky nemocných pacientů s akutním poškozením ledvin. Pro stanovení dávkování léčiv v průběhu CVVH se v praxi používá několik metod, které však neřídka poskytují rozporné výsledky. Zajištění vhodné antimikrobní léčby v průběhu CVVH je stále nejistou záležitostí a představuje pro lékaře značný problém. Selhání léčby v průběhu prvních několika dní aplikace antibiotik může být mimo jiné též důsledkem nevhodného dávkování. Důrazně se doporučuje sledovat terapeutické koncentrace léčiv, aby byla zajištěna účinnost a aby se předešlo toxickým projevům, zvláště při použití hydrofilních antibiotik s úzkým terapeutickým rozmezím vylučovaných převážně ledvinami. Monitorování terapeutických koncentrací léčiv však vesměs není – s výjimkou aminoglykosidů a glykopeptidů – běžně dostupné a vhodnost koncentrace léčiva lze posuzovat pouze podle klinické odpovědi. U netoxických antibiotik se předávkování upřednostňuje před poddávkováním, protože nebezpečí plynoucí z poddávkování výrazně převyšuje nežádoucí účinky vyvolané předávkováním.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Paterson DL. Restrictive antibiotic policies are appropriate in intensive care units. *Crit Care Med* 2003;31 (1 Suppl):S25–S28.
2. Mehrotra R, De GR, Palazzo M. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Med* 2004;30: 2145–2156.
3. Eggimann P, Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest* 2001;120: 2059–2093.
4. Pea F, Viale P, Furlan M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1009–1034.
5. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, *et al.* Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *J Am Med Assoc* 2005;294: 813–818.
6. Ricci Z, Ronco C, D'Amico G, *et al.* Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:690–696.
7. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, *et al.* Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending suppor-

- tive therapy for the kidney (B. E. S. T. kidney) investigators. *Intensive Care Med* 2007;33:1563–1570.
- Největší prospektivní multicentrická studie zabývající se způsoby provádění kontinuálních eliminačních metod ve 23 zemích.
8. Bouman CS, van Kan HJ, Koopmans RP, *et al.* Discrepancies between observed and predicted continuous venovenous hemofiltration removal of antimicrobial agents in critically ill patients and the effects on dosing. *Intensive Care Med* 2006;32:2013–2019.
 9. Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:997–1038.
 - Přehled studií zabývajících se farmakokinetikou antibiotik u pacientů v průběhu kontinuálních metod náhrady funkce ledvin.
 10. Davenport A, Bouman C, Kirpalani A, *et al.* Delivery of renal replacement therapy in acute kidney injury: what are the key issues? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:869–875.
 - Doporučení pro metodiku náhrady funkce ledvin u kriticky nemocných s akutním poškozením ledvin na základě důkladného posouzení literárních zdrojů.
 11. Ronco C, Bellomo R, Homel P, *et al.* Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000;356:26–30.
 12. Mueller BA, Pasko DA, Sowinski KM. Higher renal replacement therapy dose delivery influences on drug therapy. *Artif Organs* 2003;27:808–814.
 13. Bugge JF. Pharmacokinetics and drug dosing adjustments during continuous venovenous hemofiltration or hemodiafiltration in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:929–934.
 14. Schetz M. Drug dosing in continuous renal replacement therapy: general rules. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:645–651.
 - Přehled zásad dávkování léčiv v průběhu kontinuálních metod náhrady funkce ledvin.
 15. Bellomo R, Ronco C. Continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1999;25:781–789.
 16. Bouman CS, van Olden RW, Stoutenbeek CP. Cytokine filtration and adsorption during pre- and postdilution hemofiltration in four different membranes. *Blood Purif* 1998;16:261–268.
 17. Marshall MR. Current status of dosing and quantification of acute renal replacement therapy. Part 2: dosing paradigms and clinical implementation. *Nephrology (Carlton)* 2006;11:181–191.
 18. Tian Q, Gomersall CD, Wong A, *et al.* Effect of drug concentration on adsorption of levofloxacin by polyacrylonitrile haemofilters. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:147–150.
 19. Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:1129–1140.
 20. Lau AH, Kronfol NO. Determinants of drug removal by continuous hemofiltration. *Int J Artif Organs* 1994;17:373–378.
 21. Schetz M, Ferdinande P, Van den BG, *et al.* Pharmacokinetics of continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 1995;21:612–620.
 22. Bouman CS, Oudemans-van Straaten HM, Schultz MJ, Vroom MB. Hemofiltration in sepsis and systemic inflammatory response syndrome: the role of dosing and timing. *J Crit Care* 2007;22:1–12.
 23. Bouman CS, Oudemans-van Straaten HM. Timing of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:656–661.
 - Přehled rozebírá renální a extrarenální indikace k zahájení náhrady funkce ledvin s odvoláním na nejnovější články a rýsuující se potřebu konsenzuální definice akutního poškození ledvin.
 24. Bouman CS. Dosing of antimicrobial agents in critically-ill patients with acute kidney injury and continuous venovenous haemofiltration. *Acta Clin Belg Suppl* 2007;365–370.
 - Retrospektivní studie ukazující neshodu mezi skutečně zjištěnými a předpovězenými hodnotami celkové clearance antibiotik.
 25. Golper TA, Wedel SK, Kaplan AA, *et al.* Drug removal during continuous arteriovenous hemofiltration: theory and clinical observations. *Int J Artif Organs* 1985;8:307–312.
 26. Joos B, Schmidli M, Keusch G. Pharmacokinetics of antimicrobial agents in anuric patients during continuous venovenous haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1582–1585.
 27. Roberts JA, Paratz J, Paratz E, *et al.* Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:11–18.
 - Přehled rozebírající výhody a nevýhody kontinuální infuze β-laktamových antibiotik.
 28. Langgartner J, Vasold A, Gluck T, *et al.* Pharmacokinetics of meropenem during intermittent and continuous intravenous application in patients treated by continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2008;34:1091–1096.
 29. Kroh UF. Pharmacokinetic studies in patients on continuous renal replacement therapies. *Intensive Care Med* 2001;27:629–630.
 30. Reetze-Bonorden P, Bohler J, Keller E. Drug dosage in patients during continuous renal replacement therapy. Pharmacokinetic and therapeutic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1993;24:362–379.
 31. Traunmuller F, Schenk P, Mittermeyer C, *et al.* Clearance of ceftazidime during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:129–134.
 32. Bergner R, Hoffmann M, Riedel KD, *et al.* Fluconazole dosing in continuous veno-venous haemofiltration (CVVHF): need for a high daily dose of 800 mg. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1019–1023.
 33. Pea F, Viale P, Lugano M, *et al.* Linezolid disposition after standard dosages in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration: a report of 2 cases. *Am J Kidney Dis* 2004;44:1097–1102.
 34. Thalhammer F, Horl WH. Pharmacokinetics of meropenem in patients with renal failure and patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:271–279.
 35. Fuhrmann V, Schenk P, Mittermayer C, *et al.* Single-dose pharmacokinetics of ofloxacin during continuous venovenous hemofiltration in critical care patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:310–314.
 36. Meyer B, Traunmuller F, Hamwi A, *et al.* Pharmacokinetics of teicoplanin during continuous hemofiltration with a new and a 24-h used highly permeable membrane: rationale for therapeutic drug monitoring-guided dosage. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004;42:556–560.

Imunologické monitorování po úrazu: lze předpovídat rozvoj multiorgánového selhání?

Tjaakje Visser^a, Janesh Pillay^b, Leo Koenderman^b a Luke P. H. Leenen^a

^a Department of Surgery a ^b Department of Respiratory Medicine, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Nizozemsko

Adresa pro korespondenci: L. P. H. Leenen, Department of Surgery, University Medical Center Utrecht, Room G04.228, PO Box 85500, 3508 GA Utrecht, The Netherlands
E-mail: L.P.H.Leenen@umcutrecht.nl

Postinjury immune monitoring: can multiple organ failure be predicted?

Curr Opin Crit Care 2008;14:666–672

© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Multiorgánové selhání je hlavní příčinou pozdní morbidity a mortality po těžkém úrazu. Hnací silou tohoto patologického stavu je dysfunkční imunitní systém. Předpovídat rozvoj multiorgánového selhání na základě klinických parametrů zřejmě nestačí. Lepší pochopení imunopatologických pochodů stojících v pozadí multiorgánového selhání může vést k přesnější predikci jeho rozvoje a k vypracování nových léčebných strategií s cílem zlepšit přežití u pacientů po úrazu.

Nové poznatky

Imunologické monitorování rozšířilo naše znalosti o patogenezi multiorgánového selhání, nicméně celou řadu mechanismů, které vedou k jeho rozvoji, je nutno teprve objasnit. Proto stále existuje potřeba vyvíjet nové spolehlivé predikční ukazatele pro diagnostiku a monitorování.

Souhrn

Korelace obecných ukazatelů zánětlivé reakce (včetně cytokinů) s vývojem poúrazových komplikací vykazuje nízkou senzitivitu a specifitu; proto se tyto ukazatele jako prognostické markery příliš nehodí. Současné poznatky týkající se funkčního stavu buněk imunitního systému jsou velmi slibné z hlediska jejich brzkého využití v roli prognostických faktorů.

Klíčová slova

cytokin, multiorgánové selhání, polymorfonukleární leukocyt, poranění, predikční ukazatel, úraz

Úvod

Multiorgánové selhání (multiple organ failure, MOF) a syndrom dechové tísně dospělých (adult respiratory distress syndrome, ARDS) představují život ohrožující komplikace, které se vyskytují asi u 30 % pacientů s mnohočetným poraněním a polytraumatem [1•]. Bez ohledu na technický vývoj a pokrok v podpůrné péči na jednotkách intenzivní péče (JIP) zůstává MOF stále hlavní příčinou pozdní mortality po úrazu [2–5].

Existují nezvratné důkazy o tom, že MOF a ARDS jsou důsledkem nerovnováhy v procesech systémové zánětlivé reakce [6,7]. Riziko nadměrné zánětlivé odpovědi a následného orgánového selhání narůstá se závažností primárního inzultu a šokového stavu. Nicméně je rovněž jasné, že riziko se dále zvyšuje opětovnou aktivací zánětlivé odpovědi způsobenou sekundárním inzultem (tzv. „druhým zásahem“), jímž je například chirurgický výkon nebo nedostatečná resuscitační péče. Odpovídající léčebná strategie je klíčovým prvkem ve snaze omezit na minimum riziko rozvoje ARDS a MOF, zvláště u pacientů s již vysoce aktivovaným imunitním systémem. Předpokládá se, že rozdíly v rozsahu počáteční zánětlivé odpovědi mají při rozvoji MOF a ARDS rozhodující

cí úlohu [8]. Spolehlivé a časné ukazatele míry zánětlivé reakce, které by byly schopné předpovědět rozvoj těchto život ohrožujících komplikací, zatím chybějí. K tomu, aby bylo možno pozměnit léčebnou strategii u pacientů náchylných k rozvoji orgánového selhání, je objevení takových ukazatelů naprosto nezbytné, protože zatím stále není jasné, proč za zdánlivě obdobných klinických podmínek dojde u některých nemocných k rozvoji orgánového selhání, zatímco u jiných k němu nedojde.

Korelace mezi různými sérovými markery a incidencí MOF a mortalitou byla popsána již v řadě studií. Mezi potenciálními biomarkery zánětlivé reakce je možno zahrnout klasické ukazatele v séru, jakými jsou reaktanty akutní fáze a koagulační faktory, plazmatické koncentrace cytokinů, markery funkčního stavu monocytů a polymorfonukleárních leukocytů (polymorphonuclear leukocyte, PMN) a mnoho dalších.

V tomto přehledovém článku jsou shrnuty výsledky několika studií, které se zabývaly imunologickým monitorováním u pacientů po úrazu v posledních deseti letech. Jsou zde probrány nové aspekty a jedna rodící se hypotéza, která se týká poúrazové imunologické reakce vedoucí k rozvoji MOF, i možné důsledky použití nových metod imunologického monitorování pro léčbu těchto patologických stavů.

Klasické sérové markery

Protože závažnost nespecifické imunitní reakce (zánětu) po úrazu koreluje s rizikem rozvoje orgánového selhání, byla vyslovena představa, že markery zánětu by mohly být užitečnými nástroji pro předpovídání rozvoje MOF a ARDS.

Nejčastěji stanovovanými markery zánětu jsou reaktanty akutní fáze, jako jsou C-reaktivní protein (CRP), prokalcitonin (procalcitonin, PCT) a fosfolipáza A₂ (phospholipase A₂, PLA₂). Reaktanty akutní fáze jsou definovány jako skupina proteinů, jejichž plazmatické koncentrace se v průběhu zánětu zvyšují nebo naopak snižují. Ačkoli interleukin 6 je rovněž považován za reaktant akutní fáze, bude o něm pojednáno v oddílu věnovaném cytokinům.

U pacientů, u nichž dojde k rozvoji MOF, jsou v době příjmu významně vyšší koncentrace CRP a PLA₂ v porovnání s pacienty, u kterých se MOF nerozvine [9*]. U pacientů s mnohočetným poraněním a s letálně probíhajícím MOF navíc zůstávají koncentrace PLA₂ a CRP významně vyšší (u PLA₂ od druhého dne a u CRP od čtvrtého dne po úrazu) oproti jedincům, kteří MOF přežijí [10]. Druhý den po úrazu se pozitivní prognostická hodnota koncentrace PLA₂ ve smyslu letality blíží 74 %, zatímco u CRP dosahuje čtvrtý den po úrazu 86 % (tab. 1) [11–17]. Většina studií však prokázala, že oba tyto markery jsou nespecifické a mají tedy nízkou predikční hodnotu [9*,12,18–21].

Prokalcitonin je považován za přesnější a specifitější ukazatel zánětu než CRP, protože dynamika změn jeho koncentrace se více podobá dynamice průběhu zánětlivé reakce [22,23]. Koncentrace PCT v séru stoupají na začátku zánětlivé reakce rychleji a při jejím ústupu rychleji i klesají. Několik autorů uvedlo, že stanovení koncentrace PCT by mohlo být užitečné při rozlišování mezi sepsí a syndromem systémové zánětlivé odpovědi (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), ale pouze několik studií sledovalo predikční hodnotu PCT ve vztahu k rozvoji orgánového selhání po úrazu [13,14,24]. Dvě studie [13,14] zkoumající poúrazové komplikace vyvolané zánětlivými reakcemi popsaly po úrazu významně zvýšenou koncentraci PCT s maximální hodnotou mezi nultým a třetím dnem. Míra vzestupu koncentrace PCT korelovala s hodnotou ISS (Injury Severity Score) a s rozvojem těžké sepse nebo septického šoku. Nicméně obě studie se lišily ohledně korelace mezi zvýšenými hodnotami PCT a rozvojem MOF, přičemž jedna z nich [14] prokázala souvislost s rozvojem MOF, zatímco druhá [13] tento vztah neprokázala. Obě studie uvedly, že predikční hodnota koncentrace PCT silně závisí na zvolené hraniční hodnotě koncentrace PCT v plazmě. Jestliže se hraniční hodnota pro koncentraci PCT v plazmě zvýší, citlivost vyšetření se sníží, zatímco specifita se zvýší, čímž se změní pozitivní a negativní predikční hodnota tohoto ukazatele.

V souvislosti se vznikem poúrazových komplikací vyvolaných zánětlivými reakcemi byly uvedeny i další klasické biochemické markery. Přírozenou imunitní odpověď organismu spouští celá řada patofyziologických poruch vyvolaných úrazem. Abnormity v laboratorních hodnotách některých bio-

chemických parametrů mohou ukazovat na závažnost zánětlivé reakce. Mezi biochemické ukazatele odrážející změny ve fyziologických procesech pacienta patří parametry systému hemokoagulace [počet destiček, (pro)trombinový čas] a ty parametry, které jsou spojeny se šokovým stavem (deficit bází, laktát a hemoglobin). Je známo, že koagulopatie je spojena s letálním průběhem [25,26]. Ukázalo se, že kombinace parametrů koagulace a zánětlivé reakce spolu se závažností poranění představuje poměrně přesnou metodu pro předpovídání vzniku komplikací [11,15,27]. Sauiia a spol. [2] vypracovali model, ve kterém se kombinovaly skóre APACHE (Acute Health Physiology and Chronic Health Evaluation) s ukazateli šokového stavu a s parametry koagulace. Při použití tohoto modelu bylo možno předpovídat rozvoj MOF již 12 hodin po úrazu. Jako nejdůležitější parametry koagulace spojené se zvýšeným rizikem rozvoje MOF byly vyhodnoceny trombocytopenie a prodloužení protrombinového času v době příjmu. Pokud se týče ukazatelů šokového stavu, největší význam pro předpovídání rozvoje MOF měly patrně koncentrace hemoglobinu a deficit bází. Naproti tomu jiné studie sledující koncentraci laktátu neprokázaly při použití tohoto parametru zvýšení pozitivní predikční hodnoty pro rozvoj MOF [15,28]. Sauiiaova studie prokázala, že predikční hodnota se značně zvýší, pokud se zkombinuje několik biochemických ukazatelů a demografických údajů; senzitivita a specifita však zůstávají bohužel nízké (63 %, resp. 84 %). Je zajímavé, že ve zmíněné studii se patofyziologické změny v průběhu prvních 12 hodin po úrazu ukázaly jako nejspolehlivější predikční ukazatele rozvoje MOF, což naznačuje, že nejvýznamnějším faktorem pro rozvoj zánětlivých komplikací je míra počáteční reakce systému přirozené imunity.

Cytokiny

Přírozenou imunitní odpověď ovlivňují cytokiny, jejichž koncentrace se bezprostředně po poranění rychle mění. Intenzita tvorby řady cytokinů závisí na závažnosti primárního inzultu. Vzhledem k tomu, že koncentrace několika významných cytokinů lze snadno stanovit v periferní krvi, jsou tyto molekuly již dlouhou dobu doporučovány jako potenciálně významné biomarkery. V průběhu první až druhé hodiny po úrazu stoupají plazmatické koncentrace TNF- α a IL-1 β a následuje vzestup hodnot (mezi jinými) IL-6, IL-8, IL-12 a protizánětlivého cytokinu IL-10 [19,29,30]. Koncentrace těchto později reagujících cytokinů dosahují maxima mezi šestou a 24. hodinou po úrazu a v následujících dnech pozvolna klesají (obr. 1).

Zvýšené koncentrace IL-6 zjevně korelují se závažností poranění a také s incidencí MOF, ARDS, sepse a s mortalitou [15,18,31,32]. Zajímavý je poznatek, že u pacientů po úrazu lze prokázat i druhou vlnu vzestupu koncentrace IL-6, která je důsledkem eventuelních sekundárních inzultů [33]. Léčebné strategie v urgentní péči se zásadně změnily poté, co se prokázalo, že chirurgický výkon po primárním poranění je spojen s opětovným zvýšením koncentra-

Tabulka 1 Pozitivní predikční hodnoty různých ukazatelů orgánového selhání, septických komplikací a mortality v prospektivních studiích u pacientů s mnohočetným poraněním

Ukazatel	Výsledek	Pozitivní predikční hodnota	Velikost hodnoceného souboru	Odkazy
CRP	u pacientů, u nichž došlo k rozvoji MOF, zvýšen od příjmu do 10. dne po úrazu	?	n = 75	Lausevic a spol. [9*]
	u pacientů s MOF zvýšen od 3. dne po úrazu	73 %	n = 67	Nyman a spol. [10]
	zvýšen předoperačně u pacientů po úrazu, u nichž došlo po operaci k rozvoji MOF	75 %	n = 104	Waydhas a spol. [11]
	u pacientů s MOF snížen od příjmu	?	n = 57	Roumen a spol. [12]
PCT	u pacientů, u nichž došlo k rozvoji sepse, zvýšen od 1. dne po příjmu do 21. dne po úrazu	38–67 %	n = 405	Wanner a spol. [13]
	zvýšen od příjmu u pacientů, u nichž následně vznikly septické komplikace	?	n = 78	Meisner a spol. [14]
PLA ₂	u pacientů s MOF zvýšen od příjmu do 10. dne po úrazu	?	n = 75	Lausevic a spol. [9*]
	zvýšen od 2. dne po příjmu u pacientů, u kterých posléze došlo k rozvoji MOF	74 %	n = 67	Nyman a spol. [10]
laktát	u pacientů, u nichž následně došlo k rozvoji MOF, zvýšen od příjmu do 4. dne po úrazu; od 7. dne zvýšen u pacientů s letálním MOF oproti těm, kteří stav přežili	?	n = 66	Nast-Kolb a spol. [15]
	snížen u zraněných, u nichž byl později proveden chirurgický výkon a u nichž pak došlo k vývoji MOF, oproti těm, u nichž k rozvoji MOF nedošlo	?	n = 75	Pape a spol. [16]
	bez statisticky významného rozdílu mezi pacienty, u nichž došlo k rozvoji MOF, oproti těm, u nichž k rozvoji MOF nedošlo	–	n = 104	Waydhas a spol. [11]
počet destiček	snížen předoperačně u pacientů po úrazu, u kterých po operaci došlo k rozvoji MOF	71 %	n = 104	Waydhas a spol. [11]
IL-6	u pacientů s letálně probíhajícím MOF zvýšen od přijetí do 4. dne po úrazu; pacienti, kteří přežili MOF, nevykazovali významně zvýšenou koncentraci IL-6 v porovnání s těmi, u nichž k rozvoji MOF nedošlo	?	n = 66	Nast-Kolb a spol. [15]
	u pacientů, u nichž došlo k rozvoji MOF, zvýšen od příjmu do 10. dne po úrazu	?	n = 75	Lausevic a spol. [9*]
	při příjmu zvýšen u všech pacientů, v následujících dnech pokles k fyziologickým hodnotám u pacientů, u nichž k rozvoji MOF nedošlo; pacienti s časným MOF vykazovali druhý vrchol vzestupu hodnot IL-6 1. den po úrazu, pacienti s časným a pozdním MOF měli druhý vrchol mezi 5. a 6. dnem a jedinci s pozdním MOF mezi 7. a 10. dnem po úrazu	70 %	n = 352	Maier a spol. [1**]
IL-8	u pacientů s MOF zvýšen od příjmu do 1. dne po úrazu; pacienti s letálním MOF vykazovali také zvýšené koncentrace IL-6 od příjmu do 14. dne po úrazu	?	n = 66	Nast-Kolb a spol. [15]
	v době příjmu zvýšen u všech pacientů, v následujících dnech pokles k fyziologickým hodnotám u pacientů bez rozvoje MOF; pacienti s časným MOF vykazovali i druhý vrchol vzestupu hodnot IL-6 1. den po úrazu, pacienti s časným a pozdním MOF měli druhý vrchol mezi 5. a 6. dnem a jedinci pouze s pozdním MOF mezi 7. a 10. dnem po úrazu	69 %	n = 352	Maier a spol. [1**]
IL-10	u pacientů, u nichž došlo ke vzniku MOF, zvýšen od přijetí do 10. dne po úrazu	?	n = 75	Lausevic a spol. [9*]
	zvýšen od 1. dne po úrazu u pacientů, u nichž následně došlo k rozvoji sepse nebo MOF, ale ne u pacientů, u nichž se vyvinul ARDS	?	n = 417	Neidhardt a spol. [17]
	u pacientů, u nichž došlo k rozvoji MOF, zvýšen od příjmu s postupným návratem k normě v následujících dnech; nejvyšší hodnotu IL-10 vykazovali pacienti s pozdním rozvojem MOF, následovali pacienti s časným a pozdním MOF; pacienti, u kterých došlo pouze k časnému rozvoji MOF, měli nejnižší hodnoty IL-10, které však byly stále vyšší než u pacientů bez MOF	60 %	n = 352	Maier a spol. [1**]

Pozitivní predikční hodnotu má podíl pacientů s pozitivním testem, u nichž byla správně stanovena diagnóza.

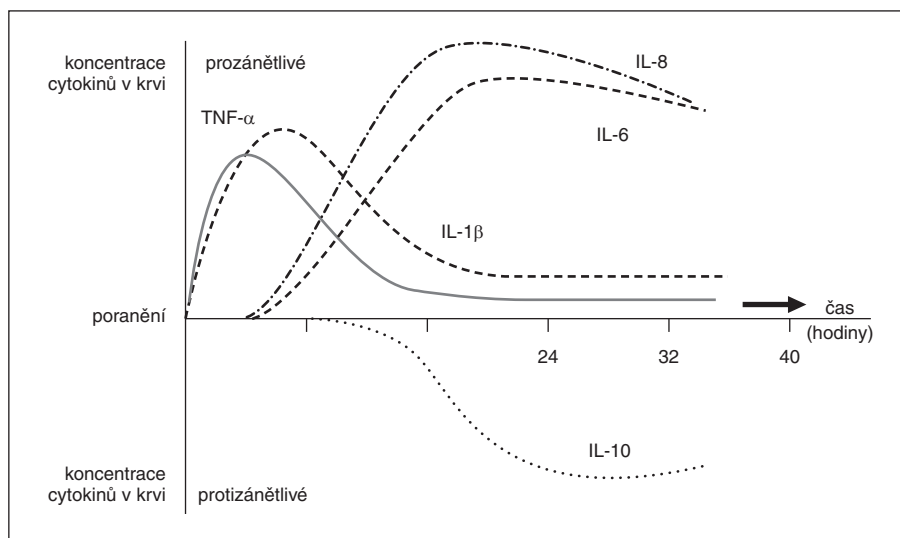
ARDS (adult respiratory distress syndrome) – syndrom dechové tísně dospělých; CRP – C-reaktivní protein; MOF (multiple organ failure) – multiorgánové selhání; PCT (procalcitonin) – procalcitonin; PLA₂ (phospholipase A₂) – fosfolipáza A₂

ce IL-6 a s nepříznivým klinickým výsledkem [16,34,35]. V současnosti jsou u pacientů *in extremis* prováděny jen nezbytně nutné výkony DCS (damage control surgery), zatímco stabilizování pacientů jsou primárně definitivně chirurgicky ošetřeni (early total care, ETC). Ještě ale stále zbývá velká skupina tzv. hraničních (borderline) pacientů, u kterých není jisté, pro koho bude přínosná ETC a pro koho je vhod-

nější DCS. Požadavek na upřesnění léčebné strategie u této skupiny pacientů s sebou přináší doposud nenaplněnou potřebu existence spolehlivých biomarkerů, které by pomohly identifikovat nemocné s rizikem.

Se závažností poranění a s klinickým průběhem koreluje rovněž plazmatické koncentrace IL-8 [15,31]. Přesto byly publikovány rozporuplné výsledky týkající se IL-8, pravděpo-

Obrázek 1 Grafické znázornění časového průběhu koncentrací cytokinů během prvních několika hodin po úrazu (údaje z různých zdrojů [1,9*,12,15,18,30])**



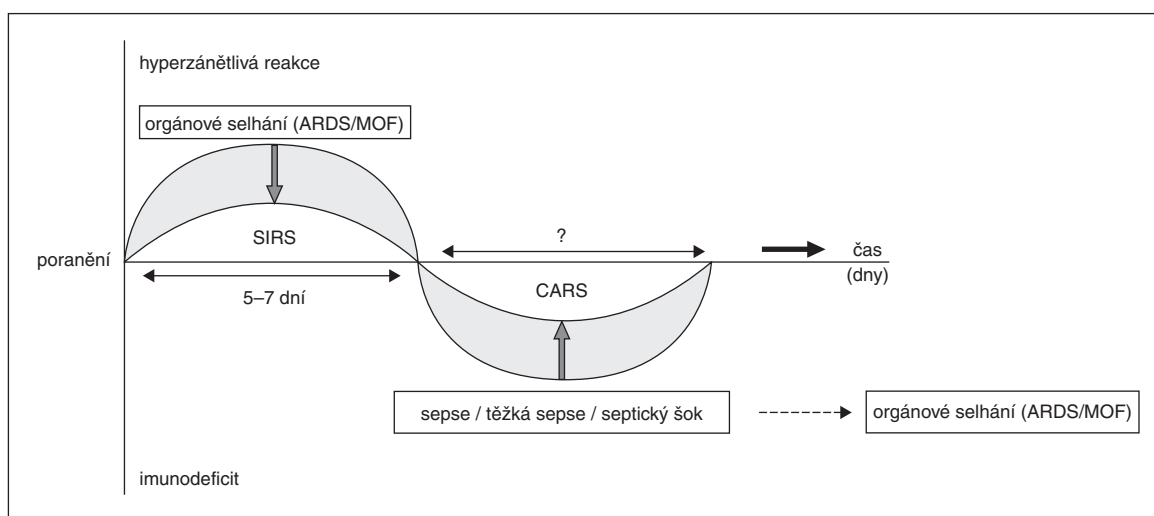
TNF- α a IL- β jsou časné mediátory, které podporují uvolňování dalších cytokinů v průběhu zánětlivé reakce. Koncentrace TNF- α a IL- β dosahují vrcholu v průběhu prvních šesti hodin po úrazu. Koncentrace IL-6, IL-8 a IL-10 se začínají zvyšovat v průběhu několika hodin po poranění a dosahují vrcholu po šesti a po 24 hodinách. Po uplynutí 24 hodin od úrazu pak tyto hodnoty postupně klesají. IL-6 je považován za hlavní protizánětlivý cytokin, ačkoli u něj byly popsány i prozánětlivé účinky.

dobně v důsledku krátkého biologického poločasu tohoto cytokinu v periferní krvi [18,36]. Ze stejného důvodu se ukázaly jako nevhodné markery i hodnoty IL-1 β a TNF- α [18,19]. Obtíže v predikci klinického průběhu pomocí těchto parametrů činí navíc široká variabilita koncentrací cytokinů mezi jednotlivými pacienty [15]. Nicméně ve studiích kombinujících koncentrace cytokinů s biochemickými parametry a klinickými známkami se udává pozitivní predikční hodnota 80–90 % [9*,24].

Zajímavé je, že charakter průběžných změn koncentrací cytokinů pravděpodobně nekoreluje s klinickým bifázickým

průběhem, při kterém je těžká autoagresivní zánětlivá reakce (rovněž označovaná jako SIRS), způsobující časný rozvoj ARDS a MOF, následována kompenzační protizánětlivou reakcí (compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS), v jejímž důsledku je pacient náchylný k infekci a k pozdnímu rozvoji MOF (obr. 2). Protizánětlivý cytokin IL-10 je považován za významný mediátor CARS. Koncentrace IL-10 se však zvyšuje krátce po inzultu a v průběhu CARS již výrazně nestoupá (viz obr. 1). Tyto protichůdné nálezy změnily vnímání CARS směrem k představě tzv. smíšené protizánětlivé odpovědi (mixed anti-inflamma-

Obrázek 2 Koncepte bifázického průběhu syndromu systémové zánětlivé odpovědi a syndromu kompenzační protizánětlivé reakce, jak ji zavedli Moore a spol. [8]



V rámci syndromu systémové zánětlivé odpovědi (SIRS) jsou pacienti vystaveni riziku vzniku aseptického orgánového selhání [syndrom dechové tísně dospělých (ARDS)/multiorgánové selhání (MOF)], zatímco při syndromu kompenzační protizánětlivé reakce (CARS) jsou pacienti ohroženi vznikem těžké sepsise a septického šoku. Probíhající těžká sepsise však může vést v druhé době rovněž ke vzniku orgánového selhání. Šedé šipky označují účinek ztlumení imunitní odpovědi v časné fázi po začátku reakce.

tory response syndrome, MARS). Podle této hypotézy probíhají zánětlivé a protizánětlivé procesy současně. Je známo, že zvýšená koncentrace IL-10 v séru koreluje s hodnotou ISS a se zvýšeným rizikem rozvoje sepse a MOF a s mortalitou [9,17,19], ale přesná úloha tohoto cytokinu v patogenezi SIRS a CARS nebo MARS zůstává nejasná.

Je pozoruhodné, že pouze několik studií [1,15], které hodnotily vzájemný vztah mezi tvorbou cytokinů a MOF, vzalo v úvahu rozdíly v patogenezi časného a pozdního MOF. Tyto studie prokázaly, že skladba uvolněných cytokinů se u časného a pozdního MOF jasně liší (viz tab. 1). Maier a spol. [1] sledovali vzájemný vztah mezi koncentracemi cytokinů a rozvojem MOF a pro IL-6 prokázali pozitivní predikční hodnotu 70 % a pro IL-8 69 %. Bohužel musíme stále počítat s 30% falešnou pozitivitou.

Buněčná odpověď

Buňky imunitního systému hrají v procesu zánětlivé odpovědi klíčovou úlohu a uvádí se, že odchylky ve funkčních charakteristikách a/nebo imunofenotypu těchto buněk u pacientů po úrazu korelují s výskytem komplikací a s klinickým průběhem. V průběhu několika hodin po úrazu se výrazně zvyšuje počet leukocytů v krvi, zatímco počet lymfocytů a monocytů klesá [37]. Poúrazová leukocytóza je především důsledkem zvýšení počtu polymorfonukleárních leukocytů (PMN). Má se za to, že tyto PMN hrají základní úlohu ve finální, společné fázi procesu zánětlivé reakce po úrazu. Několik studií prokázalo, že vysoký počet PMN v prvních několika hodinách po úrazu je spojen se zvýšeným rizikem orgánového selhání a s vyšší mortalitou [38,39]. Migrace PMN do tkání je důležitým prvkem v patogenezi orgánového selhání. Pitevní nálezy prokázaly, že u pacientů s ARDS nebo MOF je velké množství PMN přítomno dokonce i v neporaněných tkáních [7]. Navíc u pacientů s rozvíjejícím se MOF dochází k rychlejšímu poklesu počtu leukocytů v periferní krvi, což znamená intenzivní extravazaci PMN [38,39].

S klinickým průběhem je však spojen nejen počet imunitních buněk, ale též jejich funkční charakteristiky. Během prvních dní po úrazu dochází u cirkulujících PMN ke stimulaci (priming), což vede nejen ke zvýšení jejich migračního potenciálu, ale také k zesílení cytotoxických funkcí [33,40–42]. Plazmatická koncentrace elastázy neutrofilů, která se považuje za ukazatel systémové aktivity PMN, krátce po úrazu stoupá [15]. Významné zvýšení koncentrace elastázy lze navíc pozorovat v průběhu prvních hodin a dní u pacientů s orgánovým selháním [7,15]. U nemocných po chirurgickém výkonu se stanovení koncentrace elastázy neutrofilů pro její vysokou pozitivní predikční hodnotu (senzitivita 88 % a specifita 83 %) doporučuje k předpovídání komplikací [43]. U kriticky nemocných pacientů se sepsí přijatých na JIP, kteří následně zemřeli, však byly překvapivě zjištěny nízké hodnoty elastázy, což svědčí o potlačení funkce PMN. Toto potlačení funkční aktivity PMN zapadá do teorie o bifázickém průběhu, kdy hyperzánětlivá reakce během SIRS přechází do stadia imunoparalýzy v rámci CARS (viz obr. 2).

Stimulované PMN jsou charakterizovány zvýšenou expresí integrinu CD11b/CD18 na buněčném povrchu. Exprese tohoto integrinu však bývá u pacientů po úrazu v době příjmu obvykle fyziologická nebo jen lehce zvýšená, což ukazuje na stimulaci pouze menšího množství periferních PMN [44]. Exprese integrinových molekul po několika dnech klesá [44,45]. Současně s tím patrně klesá i schopnost migrace těchto PMN. Zmíněné nálezy mohou vést k protismyslnému závěru, podle kterého při poranění nedochází ke stimulaci neutrofilů v systémové cirkulaci. Uvedená zjištění však lze rovněž interpretovat pomocí rozumnější hypotézy, podle které stimulované PMN rychle vycestovávají do tkání a v cirkulaci zůstávají jen nestimulované neutrofilie. Toto druhé vysvětlení podporuje několik nálezů. Za prvé, exprese integrinů na povrchu PMN získaných z plicní tekutiny je po úrazu výrazně vyšší než u PMN z periferní krve [46]. Za druhé, další studie prokázaly, že PMN získané od pacientů náchylných k rozvoji orgánového selhání nereagují na různé stimuly, například na přirozený imunostimulátor fMLP (*N*-formyl-Met-Leu-Phe) [47,48]. Za normálních okolností vykazují PMN při interakci s prozánětlivými cytokiny *in vitro* zvýšenou funkční aktivitu a zvláště reakce spojené s adhezí a chemotaxí jsou na tyto stimulační signály velmi citlivé [49]. Lze tudíž logicky předpokládat, že u pacientů s nepříznivým klinickým průběhem funkčně stimulované PMN z krevního oběhu mizí [48]. To ukazuje, že těžká zánětlivá reakce má za následek výskyt funkčně refrakterních neutrofilních leukocytů v periferní krvi. Tato hypotéza přináší nové pohledy na bimodální představu (viz obr. 2), protože se nyní zdá, že závažná zánětlivá reakce není následována aktivní protizánětlivou odpovědí ve smyslu aktivní tvorby protizánětlivých cytokinů, ale spíše přirozeným imunodeficitem v důsledku vyčerpání této části imunitního systému (tj. PMN). Z toho též vyplývá, že závažnost počáteční zánětlivé odpovědi určuje tíži imunodeficitu ve fázi vyčerpání imunitních mechanismů.

U pacientů po úrazu byla zkoumána i exprese dalších receptorových molekul na povrchu PMN (CD18, CD62L, CD181 a CD182), ale výsledky těchto studií nevedly ke shodě ohledně využitelnosti těchto ukazatelů ve vztahu ke klinickému průběhu [41,44,50].

Ačkoli studie týkající se imunofenotypu nebo aktivity buněk přirozené imunity (popřípadě obojího) zatím neprokázaly výraznou korelaci s klinickým průběhem, mohl by mít v budoucnosti tento přístup velký význam, neboť stav buněčné imunity hostitele má zásadní význam ve finální, společné fázi poúrazové imunitní odpovědi a v následném orgánovém selhání, v septických komplikacích a v letálním průběhu.

Závěr

Přestože se na objasnění patogeneze MOF již soustředilo velké množství studií, nejsou mechanismy tvořící podklad tohoto procesu stále dostatečně prozkoumány. Proto nebyla doposud vyvinuta spolehlivá dostupná metoda, která by umožňovala kvantifikovat reakci hostitele v časně fázi po úrazu

a předpovědět klinický průběh. Korelace hlavních ukazatelů zánětlivé reakce s vývojem poúrazových komplikací vykazuje nízkou senzitivitu a ještě nižší specifitu; proto mají tyto parametry z prognostického hlediska malou využitelnost. Nejvyšší využitelnost ve funkci biomarkerů dosud vykazovaly koncentrace jednotlivých cytokinů; avšak predikční hodnota jejich použití je stále častěji předmětem diskusí. Řada studií již prokázala rozporuplné výsledky korelace koncentrací cytokinů s rozvojem komplikací a s klinickým průběhem. Proto se žádný (jednotlivý) cytokin neprokázal jako dostatečně způsobilý ukazatel pro predikci klinického průběhu. Vzhledem k tomu by se jako slibnější postup mohlo jevit určování změn funkčních charakteristik buněk přirozené imunity, neboť na jejich úrovni dochází k integraci všech prozánětlivých i protizánětlivých signálů, podle čehož pak tyto buňky mění svůj fenotyp. Podrobná analýza těchto fenotypových změn pak může být nápomocná při charakterizování a předpovídání zánětlivých komplikací po úrazu.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
 - = mimořádné významné.
1. Maier B, Lefering R, Lehnert M, Laurer HL. Early versus late onset of multiple organ failure is associated with differing patterns of plasma cytokine biomarker expression and outcome after severe trauma. *Shock* 2007;28:668–674.
 - Autoři velmi pečlivě popsali imunologické reakce po úrazu; tato práce by měla být považována za základní studijní materiál pro každého, kdo se zajímá o problematiku imunologických procesů u úrazů.
 2. Sauaia A, Moore FA, Moore EE. Multiple organ failure can be predicted as early as 12 h after injury. *J Trauma* 1998;45:291–301; discussion 301–293.
 3. Acosta JA, Yang JC, Winchell RJ. Lethal injuries and time to death in a level I trauma center. *J Am Coll Surg* 1998;186:528–533.
 4. Gennarelli TA, Champion HR, Copes WS, Sacco WJ. Comparison of mortality, morbidity, and severity of 59 713 head injured patients with 114 447 patients with extracranial injuries. *J Trauma* 1994;37:962–968.
 5. Sauaia A, Moore FA, Moore EE. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995;38:185–193.
 6. Goris RJ, te Boekhorst TP, Nuytink JK, Gimbreere JS. Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 1985;120:1109–1115.
 7. Nuytink HK, Offermans XJ, Kubat K, Goris RJ. Whole body inflammation in trauma patients; an autopsy study. *Prog Clin Biol Res* 1987;236A:55–61.
 8. Moore FA, Sauaia A, Moore EE. Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. *J Trauma* 1996;40:501–510; discussion 510–502.
 9. Lausevic Z, Lausevic M, Trbojevic-Stankovic J. Predicting multiple organ failure in patients with severe trauma. *Can J Surg* 2008;51:97–102.
 - V prospektivní studii hodnotili autoři u pacientů po úrazu řadu imunologických a klinických parametrů. Identifikovali několik faktorů s vysokou korelací s následným rozvojem MOF. Nejsilnější vztah k rozvoji MOF vykazuje vysoká koncentrace IL-6 první den a klinické skóre SIRS čtvrtý den.
 10. Nyman KM, Uhl W, Forsstrom J. Serum phospholipase A2 in patients with multiple organ failure. *J Surg Res* 1996;60:7–14.
 11. Waydhas C, Nast-Kolb D, Trupka A. Posttraumatic inflammatory response, secondary operations, and late multiple organ failure. *J Trauma* 1996;40:624–630; discussion 630–621.
 12. Roumen RM, Redl H, Schlag G. Inflammatory mediators in relation to the development of multiple organ failure in patients after severe blunt trauma. *Crit Care Med* 1995;23:474–480.
 13. Wannier GA, Keel M, Steckholzer U. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000;28:950–957.
 14. Meisner M, Adina H, Schmidt J. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. *Crit Care* 2006;10:R1.
 15. Nast-Kolb D, Waydhas C, Gippner-Steppert C. Indicators of the posttraumatic inflammatory response correlate with organ failure in patients with multiple injuries. *J Trauma* 1997;42:446–454; discussion 454–445.
 16. Pape HC, van Griensven M, Rice J. Major secondary surgery in blunt trauma patients and perioperative cytokine liberation: determination of the clinical relevance of biochemical markers. *J Trauma* 2001;50:989–1000.

17. Neidhardt R, Keel M, Steckholzer U. Relationship of interleukin-10 plasma levels to severity of injury and clinical outcome in injured patients. *J Trauma* 1997;42:863–870; discussion 870–861.
18. Giannoudis PV. Current concepts of the inflammatory response after major trauma: an update. *Injury* 2003;34:397–404.
19. Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury* 2005;36:691–709.
20. Gosling P, Dickson GR. Serum C-reactive protein in patients with serious trauma. *Injury* 1992;23:483–486.
21. Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 1998;24:185–188.
22. Dorizzi RM, Polati E, Sette P. Procalcitonin in the diagnosis of inflammation in intensive care units. *Clin Biochem* 2006;39:1138–1143.
23. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:1737–1741.
24. Mokart D, Merlin M, Sannini A. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth* 2005;94:767–773.
25. Spahn DR, Rossaint R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *Br J Anaesth* 2005;95:130–139.
26. Tieu BH, Holcomb JB, Schreiber MA. Coagulopathy: its pathophysiology and treatment in the injured patient. *World J Surg* 2007;31:1055–1064.
27. Park MS, Salinas J, Wade CE, et al. Combining early coagulation and inflammatory status improves prediction of mortality in burned and non-burned trauma patients. *J Trauma* 2008;64 (2 Suppl):S188–S194.
28. Siegel JH, Rivkind AI, Dalal S, Goodarzi S. Early physiologic predictors of injury severity and death in blunt multiple trauma. *Arch Surg* 1990;125:498–508.
29. Perl M, Gebhard F, Knoferl MW. The pattern of preformed cytokines in tissues frequently affected by blunt trauma. *Shock* 2003;19:299–304.
30. Hildebrand F, Pape HC, Krettek C. The importance of cytokines in the posttraumatic inflammatory reaction. *Unfallchirurg* 2005;108:793–794;796–803.
31. Giannoudis PV, Smith RM, Banks RE. Stimulation of inflammatory markers after blunt trauma. *Br J Surg* 1998;85:986–990.
32. Strecker W, Gebhard F, Perl M. Biochemical characterization of individual injury pattern and injury severity. *Injury* 2003;34:879–887.
33. Ogura H, Tanaka H, Koh T. Priming, second-hit priming, and apoptosis in leukocytes from trauma patients. *J Trauma* 1999;46:774–781; discussion 781–773.
34. Harwood PJ, Giannoudis PV, van Griensven M. Alterations in the systemic inflammatory response after early total care and damage control procedures for femoral shaft fracture in severely injured patients. *J Trauma* 2005;58:446–452; discussion 452–444.
35. Pape H, Stalp M, v Griensven M. Optimal timing for secondary surgery in polytrauma patients: an evaluation of 4314 serious-injury cases. *Chirurg* 1999;70:1287–1293.
36. Takala A, Jousela I, Takkunen O. A prospective study of inflammation markers in patients at risk of indirect acute lung injury. *Shock* 2002;17:252–257.
37. Matsushima A, Ogura H, Fujita K. Early activation of gammadelta T lymphocytes in patients with severe systemic inflammatory response syndrome. *Shock* 2004;22:11–15.
38. Botha AJ, Moore FA, Moore EE. Early neutrophil sequestration after injury: a pathogenic mechanism for multiple organ failure. *J Trauma* 1995;39:411–417.
39. Pallister I, Dent C, Topley N. Increased neutrophil migratory activity after major trauma: a factor in the etiology of acute respiratory distress syndrome? *Crit Care Med* 2002;30:1717–1721.
40. Biffi WL, Moore EE, Zallen G. Neutrophils are primed for cytotoxicity and resist apoptosis in injured patients at risk for multiple organ failure. *Surgery* 1999;126:198–202.
41. Pallister I, Bhatia R, Katpalli G. Alteration of polymorphonuclear neutrophil surface receptor expression and migratory activity after isolation: comparison of whole blood and isolated PMN preparations from normal and post-fracture trauma patients. *J Trauma* 2006;60:844–850.
42. Pallister I, Topley N. Chemiluminescence: comparison of whole blood with isolated polymorphonuclear leukocytes after major trauma. *J Trauma* 2004;57:347–351.
43. Pacher R, Redl H, Woloszczuk W. Plasma levels of granulocyte elastase and neutrophin in patients with MOF. *Prog Clin Biol Res* 1989;308:683–688.
44. Bhatia R, Dent C, Topley N, Pallister I. Neutrophil priming for elastase release in adult blunt trauma patients. *J Trauma* 2006;60:590–596.
45. Bhatia RK, Pallister I, Dent C. Enhanced neutrophil migratory activity following major blunt trauma. *Injury* 2005;36:956–962.
46. Pillay J, Hietbrink F, Koenderman L, Leenen LP. The systemic inflammatory response induced by trauma is reflected by multiple phenotypes of blood neutrophils. *Injury* 2007;38:1365–1372.
- Studie stanovila korelaci různých fenotypů leukocytů se závažností zánětlivé reakce po úrazu. Hodnocení obou těchto charakteristik naznačuje, že při jejich porovnání může příslušný leukocytární fenotyp ukazovat na imunologický stav hostitele.
47. Botha AJ, Moore FA, Moore EE. Postinjury neutrophil priming and activation: an early vulnerable window. *Surgery* 1995;118:358–364; discussion 364–355.
48. Hietbrink F, Oudijk EJ, Braams R. Aberrant regulation of polymorphonuclear phagocyte responsiveness in multi-trauma patients. *Shock* 2006;26:558–564.
49. Coffey PJ, Koenderman L. Granulocyte signal transduction and priming: cause without effect? *Immunol Lett* 1997;57:27–31.
50. Donnelly SC, Haslett C, Dransfield I. Role of selectins in development of adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1994;344:215–219.

Fyziologické důvody pro použití erythropoetinu u kriticky nemocných pacientů s rizikem akutního poškození ledvin

Wanja M. Bernhardt a Kai-Uwe Eckardt

Univerzitní klinika nefrologie a hypertenziologie,
Univerzita Friedricha Alexandra Erlangen-Norimberk,
Erlangen, Německo

Adresa pro korespondenci: Dr Wanja Bernhardt,
Medizinische Klinik 4 – Nephrologie und
Hypertensiologie, Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg, Universitätsklinikum,
Krankenhausstrasse 12, D-91054 Erlangen,
Deutschland
E-mail: wanja.bernhardt@uk-erlangen.de

Physiological basis for the use of erythropoietin
in critically ill patients at risk for acute kidney injury
Curr Opin Crit Care 2008;14:621–626
© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams
& Wilkins

Účel přehledu

Akutní poškození ledvin (acute kidney injury, AKI) je u kriticky nemocných pacientů velmi častý stav, který zároveň představuje nezávislý rizikový faktor špatného klinického výsledku. Prevence poškození ledvin v intenzivní péči je i nadále značným problémem, protože specifické nefroprotektivní léky stále nejsou k dispozici. Tento přehledový článek shrnuje současné důkazy svědčící pro použití erythropoetinu jako slibného prostředku k zajištění ochrany ledvin před AKI.

Nové poznatky

Řada preklinických studií prokázala, že erythropoetin má, kromě již známého hematopoetického účinku, ještě celou řadu dalších, organoprotektivních účinků. Bylo prokázáno, že podávání erythropoetinu před inzultem i po něm chrání ledviny před akutním poškozením ischemické, toxické a septické etiologie. Bez ohledu na různorodost v uspořádání studií a v dávkách vykazoval erythropoetin shodně schopnost zmírnit poškození ledvin. Mechanismy jeho renoprotektivního účinku zůstávají i nadále z větší části nejasné, ale pravděpodobně se jedná o snížení apoptózy, o indukci proliferace buněk a reparace tkání a o mobilizaci kmenových buněk.

Souhrn

Experimenty na zvířatech objasnily fyziologické důvody pro použití erythropoetinu u AKI, což se může stát podkladem pro klinickou aplikaci erythropoetinu v prevenci rozvoje AKI u kriticky nemocných pacientů, i když příslušné klinické studie stále chybějí.

Klíčová slova

akutní poškození ledvin, erythropoetin, hypoxie, ischemie, transkripční faktory indukovatelné hypoxií

Úvod

Akutní poškození ledvin (acute kidney injury, AKI) se v podmínkách intenzivní péče vyskytuje často a zároveň představuje nezávislý rizikový faktor špatného klinického výsledku. Možnosti prevence i léčby jsou v klinické praxi omezené, což vysvětluje naléhavou potřebu nových strategií prevence poškození ledvin. Erythropoetin působí jako hematopoetický růstový faktor a jeho rekombinantní forma se v klinické praxi široce používá v léčbě anémie. V posledních letech však přibýlo experimentálních důkazů o nehematopoetických účincích erythropoetinu, včetně účinku na zmírnění AKI. Erythropoetin se tak stal slibným kandidátem pro prevenci AKI u kriticky nemocných pacientů, i když klinické studie, které by zhodnotily využití erythropoetinu u AKI, zatím nebyly provedeny.

Akutní poškození ledvin – závažný problém v intenzivní péči

Zavedení klasifikačních kritérií RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease) americkou iniciativou ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) pro posouzení závažnosti AKI v roce 2004 [1] se stalo podkladem pro řadu epidemiologických studií, které využily jednotnou definici různých stadií AKI. Souhrnná metaanalýza Ricciho a spol. [2], zahrnující 24 publikovaných studií s více než 71 000 pacientů, ve kterých byla použita kritéria RIFLE, prokázala progresivní nárůst mortality spolu s rostoucí závažností AKI oproti skupině pacientů s fyziologickou funkcí ledvin. U nemocných s AKI ve stadiu „selhání“ bylo prokázáno 6,37násobné zvýšení relativního rizika. AKI bylo navíc spojeno s prodloužením pobytu v nemocnici a se zvýšenou morbiditou [3]. In-

cidence AKI (při použití kritérií RIFLE) u kriticky nemocných pacientů se pohybuje v rozmezí 36–67 %, což znamená výrazný nárůst mortality v závislosti na závažnosti AKI [4,5]. Kromě toho představuje AKI nezávislý rizikový faktor pro přežití pacientů, mezi něž patří nemocní se sepsí [6] a nemocní vyžadující intenzivní péči obecně [7].

Hlavními příčinami rozvoje AKI na jednotkách intenzivní péče (JIP) jsou hypoperfuze/ischémie ledvin v důsledku sepse, městnavé srdeční selhání, ztráta krve a tělesných tekutin a použití radiokontrastních látek, jejichž důsledkem je snížení průtoku krve v postglomerulárním kapilárním řečišti. Hypoxie a deplece ATP vede ke strukturálním změnám epitelových buněk renálních tubulů, mezi něž patří ztráta kartáčového lemu, deskvamace tubulárních buněk z bazální membrány, apoptóza a nekróza. Narušení strukturální integrity epitelových buněk má za následek zvýšení koncentrace sodíku v tubulární tekutině, což přispívá k polymerizaci Tammova-Horsfallova proteinu. Odloupané epitelové buňky a polymery Tammova-Horsfallova proteinu tvoří gel vytvářející válce, které mohou následně obturovat lumen tubulů. Ischémie nebo reperfuze ledvin (popř. obojí) rovněž vedou ke zvýšené expresi (up-regulaci) adhezních molekul, která spouští leukocytární infiltraci a zánětlivou odpověď [8–10]. Proliferace tubulárních buněk a mobilizace renálních a endotelových kmenových buněk může významným způsobem přispívat k reparaci ledviného parenchymu a k jeho zotavení po AKI.

Přes velký počet experimentálních studií prokazujících příznivé účinky různých farmakologických a nefarmakologických postupů u AKI nebylo jejich provádění v klinické praxi ani zdaleka úspěšné. Soudě podle výsledků řady preklinických studií by se erythropoetin mohl stát velmi slibným prostředkem pro prevenci nebo zmírnění AKI u kriticky nemocných, a to pozitivním ovlivněním různých mechanismů vedoucích k poškození ledvin a mechanismů jejich reparace.

Erythropoetin

Erythropoetin je glykoprotein o molekulové hmotnosti 30,4 kDa a jako hematopoetický růstový faktor byl popsán již před více než sty lety [11]. Humánní erythropoetin byl izolován z lidské moči v roce 1977 [12] a lidský gen pro erythropoetin byl identifikován o osm let později [13,14]. Obě tyto skutečnosti se staly základem pro vývoj rekombinantního lidského erythropoetinu (rhEPO) jako farmaceutického přípravku a pro jeho následně široké využití v léčbě anémie. V posledním desetiletí byly shromážděny důkazy svědčící o tom, že erythropoetin vykazuje další různorodé účinky, například účinek antiapoptotický a protektivní vůči tkáním.

Hematopoetické účinky erythropoetinu

Receptor pro erythropoetin (EPO-R) patří do tzv. nadrodiny cytokinových receptorů I. třídy [15]. Tyto receptory jsou charakterizovány extracelulární N-terminální doménou, hydrofobní transmembránovou částí a C-terminální cytoplazma-

tickou doménou bez vnitřní enzymatické aktivity. Erytroidní prekursorové buňky (colony-forming unit erythroid, CFU-E) jsou primárními cílovými hematopoetickými buňkami pro erythropoetin v kostní dřeni, které exprimují poměrně malý počet receptorů EPO-R. Navázání jedné molekuly erythropoetinu má za následek konformační změny a homodimerizaci dvou monomerních podjednotek EPO-R [16,17]. Komplex erythropoetin/EPO-R aktivuje JAK2 (Janusovu kinázu 2), což vede k fosforylaci tyrozinových zbytků EPO-R [18]; tím se na receptoru vytváří vazebné místo pro SH2 (Src homolog 2) doménu signálních proteinů [19]. Přenos signálu indukovaného erythropoetinem prostřednictvím signálních drah PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase – fosfatidylinositol-3-kináza)/Akt, STAT5 (signal transducer and activator of transcription 5 – protein 5 pro signální transdukcii a aktivaci transkripce), MAPK (mitogen-activated protein kinase – mitogenně aktivovaná proteinkináza) a proteinkinázy C vede k zahájení tvorby erytroblastů v kostní dřeni [20] s následným vzestupem počtu erytrocytů v periferní krvi o jeden až dva týdny později. Účinek erythropoetinu je ukončen defosforylací JAK2 enzymem nazvaným fosfatáza hematopoetických buněk [21].

Regulace tvorby erythropoetinu hypoxií

U dospělých jedinců je erythropoetin tvořen především intersticiálními fibroblasty v kůře ledvin [22,23] a v menší, ale nezanedbatelné míře i hepatocyty [23,24]. Při poklesu koncentrace hemoglobinu se koncentrace erythropoetinu v oběhu výrazně zvyšuje. Zpětnovazebnou regulaci endogenní tvorby erythropoetinu ovlivňuje parciální tlak kyslíku ve tkáních, přičemž tkáňová hypoxie tvorbu erythropoetinu zvyšuje. Objev transkripčního faktoru 1 indukovatelného hypoxií (hypoxia inducible transcription factor 1, HIF-1) Semenzou a Wangem [25,26] počátkem 90. let 20. století jako faktoru, který se váže na „enhancerovou“ sekvenci ke 3'-konci genu pro erythropoetin, poskytlo základ pro objasnění molekulárního mechanismu regulace tvorby erythropoetinu pomocí vnímání tenze kyslíku. HIF je heterodimer složený z konstituční β -podjednotky (HIF- β) a jedné ze dvou alternativních podjednotek α regulovaných kyslíkem – HIF-1 α a HIF-2 α [27]. Při normálním parciálním tlaku kyslíku je kontinuálně vytvářena podjednotka HIF- α rychle degradována prostřednictvím systému ubiquitin–proteasom. Aby mohlo dojít k degradaci podjednotky HIF- α , musí být nejprve označena, a sice hydroxylací dvou specifických prolinových zbytků α -řetězce enzymem z rodiny HIF-prolylhydroxyláz, označovaných jako PHD (prolyl hydroxylation domain proteins), které vyžadují jako kofaktory O_2 a 2-oxoglutarát [27]. Molekulární kyslík se váže na nehemové železo Fe^{2+} v katalytickém místě enzymu PHD, čímž zvyšuje jeho enzymatickou aktivitu, takže PHD funguje v buňce jako kyslíkové čidlo [28,29].

Různorodé renální účinky erythropoetinu

Zjištění, že řada nehematopoetických tkání exprimuje mRNA EPO-R a funkční molekuly EPO-R, naznačilo, že erythropoe-

tin má další důležité biologické účinky v různých orgánech včetně ledvin. V roce 1999 Westenfelder a spol. [30] poprvé vyslovili domněnku, že funkční molekuly EPO-R jsou v ledvinách exprimovány mesangiálními buňkami, epitelovými buňkami proximálních a distálních tubulů a epitelii sběrných kanálků [30,31]. Zjistili, že přenos signálu se po navázání erythropoetinu na receptor uvedených buněk uskutečňuje cestou JAK2/STAT5 a že po vazbě erythropoetinu na EPO-R dochází u těchto buněk ke zvýšení syntézy DNA a proliferační aktivity [30]. EPO-R je navíc exprimován endotelový-

mi buňkami [32] a předpokládá se, že autokrinní a parakrinní působení erythropoetinu v ledvinách zajišťuje cytoprotekci. Erythropoetin patrně zmírňuje apoptózu a zánětlivou odpověď, spouštěné AKI, podporuje reparační pochody v ledvinách stimulací obnovy cév, například mobilizací endotelových kmenových buněk [33], a také zvýšením proliferační aktivity tubulárních epitelii. U ischemického AKI se tvorba erythropoetinu v ledvinách významně snižuje [34], zatímco exprese EPO-R zůstává nezměněna [35], což může vést k dalšímu zvýšení vnímavosti buněk na poškozující vlivy.

Tabulka 1 Přehled preklinických studií s použitím erythropoetinu u akutního poškození ledvin

Model AKI a další sledování	Dávka EPO a léčebný režim	Výsledek/účinek EPO	Odkaz
krysí model IR [30 min (střední) a 45 min (těžká)] ischemie, 48–72 h reperfuze oproti fyziologickému roztoku	500 nebo 3 000 IU/kg EPO i.v. před nástupem ischemie a s.c. 24 h a 48 h po nástupu ischemie (preconditioning a postconditioning)	žádný dopad na funkci ledvin; mortalita ↓; Hct ↑	[35]
krysí model IR [45 min ischemie (unilaterální a bilaterální), 24, 48 a 72 h reperfuze] oproti elektrolytovému roztoku	3 000 IU/kg EPO i.v. 24 h před nástupem ischemie (preconditioning)	apoptóza/nekróza ↓; tubulární proliferace (barvení na PCNA) ↓; kreatinin ↓; Hct →; JNK ↓; ochrana zprostředkovaná proteinem hsp70	[36]
krysí model IR [30 min ischemie (unilaterální a bilaterální), 24(–48) h reperfuze] oproti elektrolytovému roztoku	5 000 IU/kg EPO i.p. 30 min před nástupem ischemie (preconditioning)	apoptóza mTAL ↓; tubulární proliferace (barvení na PCNA) ↑; tubulární válce ↓; kreatinin ↓; Hct →	[37]
krysí model IR (45 min bilaterální ischemie zasvorkováním renální cévní stopky a 6 h reperfuze) oproti kontrolní skupině/elektrolytovému roztoku	300 IU/kg EPO i.v. 30 min nebo 5 min před nástupem ischemie nebo 30 min po nástupu ischemie (preconditioning a postconditioning)	nekróza a apoptóza tubulů ↓; kaspázy ↓; markery poškození v moči ↓; kreatinin ↓, GF ↑; udržena diuréza	[38]
myší model IR (30 min bilaterální ischemie zasvorkováním renální cévní stopky a 24 h reperfuze) oproti kontrolní skupině/elektrolytovému roztoku	1 000 IU/kg EPO s.c. 3 dny před reperfuzí nebo po ní (preconditioning a postconditioning)	zlepšení strukturálního nálezu v ledvinách; kreatinin ↓; infiltrace leukocyty ↓; peroxidace lipidů ↓	[39]
krysí model IR (45 min bilaterální ischemie zasvorkováním renální cévní stopky a 1–7 dní reperfuze)	5 000 IU/kg EPO nebo 25 µg darbepoetinu i.p. 20 min před nástupem ischemie nebo 6 h po reperfuzi (preconditioning a postconditioning)	zlepšení strukturálního nálezu v ledvinách; kreatinin ↓; regenerace tubulů ↑	[40]
krysí model IR (45 min bilaterální ischemie zasvorkováním renální cévní stopky a 48 h reperfuze) oproti elektrolytovému roztoku/kontrolní skupině	500 IU/kg EPO i.p. 20 min před nástupem ischemie (preconditioning)	apoptóza (TUNEL) ↓; Bax, NF-κB ↓; zlepšení strukturálního nálezu v ledvinách; kreatinin/BUN ↓	[41]
krysí model IR (45 min levostranné ischemie a pravostranná nefrektomie, 45 min a 24 h reperfuze) oproti elektrolytovému roztoku	1 000 IU/kg EPO s.c. 2 h před nástupem ischemie (preconditioning)	apoptóza mTAL ↓; LDH, IL-2, TNF-α ↓; zlepšení strukturálního nálezu v ledvinách (již po 45 min); kreatinin/BUN ↓; Hct →	[42]
myší model endotoxinového šoku (2,5 mg LPS i.p.), 16 h sledování	4 000 IU/kg i.p. 30 min před aplikací LPS (preconditioning)	GF ↑; aktivita superoxid-dismutázy ↑; C-reaktivní protein ↑; průtok krve ledvinami →; střední arteriální tlak krve →; apoptóza →	[43]
krysí model endotoxinového šoku, 6 h sledování	300 IU/kg i.v. před zahájením resuscitace (postconditioning)	žádný protektivní účinek EPO	[44]
krysí model hemoragického šoku	300 IU/kg i.v. před zahájením resuscitace	zmírnění dysfunkce ledvin; aktivita kaspáz ↓	[44]
krysí model, AKI indukované cisplatinou	100 IU EPO/kg i.p. denně po dobu 9 dní (preconditioning)	průtok krve ledvinami ↑; GF ↑; regenerace tubulů ↑	[45]
krysí model, AKI indukované cisplatinou	100 IU EPO/kg i.p. denně po dobu 9 dní (preconditioning)	regenerace tubulů ↑; obnova funkcí ↑	[46]
krysí model, AKI indukované cisplatinou	100 IU EPO/kg i.p. denně po dobu 9 dní (preconditioning)	obnova funkcí ↑	[47]
krysí model, AKI indukované radiokontrastní látkou (indomethacin, L-NAME a iohalamát)	3 000 IU/kg nebo 600 IU/kg i.v. 24 h nebo 2 h před AKI (preconditioning)	clearance kreatininu ↑; žádný rozdíl v poškození mTAL	[48]

AKI (acute kidney injury) – akutní poškození ledvin; Bax (bcl-2-associated X protein) – protein X asociovaný s bcl-2; BUN (blood urea nitrogen) – koncentrace nebil-kovinného dusíku; EPO – erythropoetin; GF – glomerulární filtrace; Hct – hematokrit; i.p. – intraperitoneálně; IR – ischemie/reperfuze; i.v. – intravenózně; JNK (c-jun NH₂-terminal kinase) – c-Jun-NH₂-terminální kináza; LDH – laktátdehydrogenáza; L-NAME – nitro-L-arginin-metylester; LPS – lipopolysacharid; mTAL (medullary thick ascending limb) – tlusté vzestupné raménko v dřeni ledvin; NF-κB (nuclear factor-κB) – nukleární transkripční faktor κB; PCNA (proliferating cell nuclear antigen) – nukleární antigen proliferujících buněk; s.c. – subkutánně; TNF (tumor necrosis factor) – tumor-nekrotizující faktor; TUNEL (TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling) – označení 3'-OH-konců fragmentů DNA komplexem dUTP-biotin zprostředkované terminální deoxynukleotidyltransferázou

Z toho plyne, že cytoprotektivního účinku tak může být dosaženo pouze aplikací exogenního erythropoetinu. První důkazy o ochranném účinku erythropoetinu na tkáň pocházejí z pokusů s buňkami centrálního nervového systému, které mají – podobně jako v ledvinách – vysoké metabolické nároky, a jsou tak ve zvýšené míře náchylné k ischemickému poškození. Použití vysokých dávek erythropoetinu u kryšního modelu mozkové ischemie ve studii Sirena a kol. [36] přineslo první důkazy *in vivo* o organoprotektivním účinku erythropoetinu. Po tomto experimentu následovala celá řada dalších studií, které zkoumaly účinky erythropoetinu na různých modelech orgánového poškození, včetně ischemického, toxického a septického modelu AKI (tab. 1). Cílem jedné z prvních studií hodnotících účinky exogenního erythropoetinu u AKI byla úprava anémie. Ačkoli anémie byla úspěšně léčena erythropoetinem v dávkách do 3 000 IU/kg tělesné hmotnosti, studie neprokázala renoprotektivní účinek [37], což ale mohlo být důsledkem malého počtu hodnocených zvířat ($n=3$ na skupinu). Nicméně řada následných studií shodně prokázala protektivní účinek erythropoetinu nebo erythropoetinového derivátu darbepoetinu v experimentálních podmínkách ischemického [38–44] a septického modelu AKI [45] a modelu AKI vyvolaného hemoragickým šokem [46], cisplatinou [47–49] nebo radiokontrastními látkami [50]. Podávání erythropoetinu v těchto pokusech zlepšilo funkci ledvin a zmírnilo jejich strukturální poškození, tj. tubulární nekrózu a apoptózu tubulárních buněk, endotelií a podocytů, snížením koncentrací prozánětlivých cytokinů v oběhu a zvýšením proliferace a aktivity tubulárních buněk (viz tab. 1).

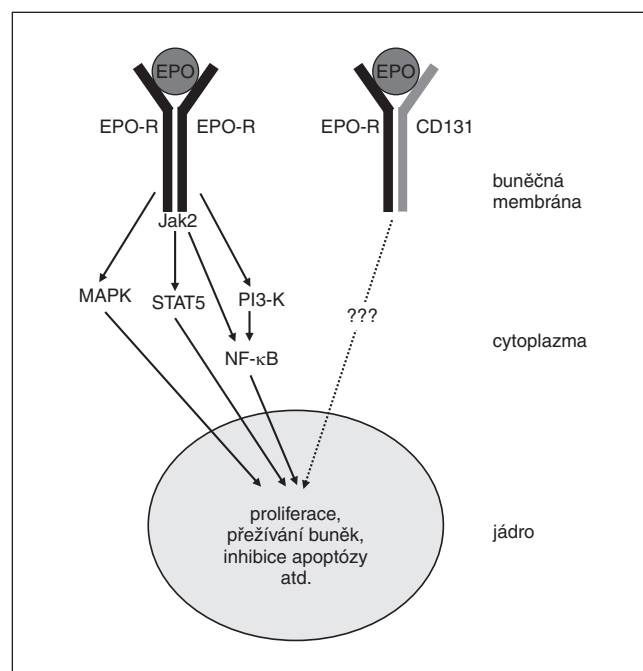
V reálné klinické situaci je však AKI obvykle diagnostikováno až v době, kdy se již postižení rozvinulo, a preventivních strategií tak nelze využít. V tomto ohledu stojí za povšimnutí studie Sharplese a spol. [40] a Johnsona a spol. [42] (viz tab. 1), v nichž byl kromě obvykle používané aplikace před inzultem (tzv. preconditioning) použit i režim s podáním erythropoetinu [40,42] nebo darbepoetinu [42] 30 minut [40] a šest hodin [42] po ischemickém poškození (tzv. postconditioning). Nicméně i v těchto případech byli autoři schopni prokázat protektivní účinek erythropoetinu v porovnání s příslušnou kontrolní skupinou, což svědčí o tom, že pacienti s AKI mohou být úspěšně léčeni erythropoetinem i poté, co již k poškození ledvin došlo. Je zajímavé, že ve většině studií nemělo podání erythropoetinu nebo darbepoetinu v průběhu sledování žádný vliv na koncentrace hemoglobinu, což svědčí o jejich přímém účinku na renální parenchym. Tento předpoklad podporuje i pozorování, že deriváty erythropoetinu bez hematopoetického účinku, jako jsou karbamylovaný erythropoetin [51] nebo asialoerythropoetin [52], vykazují rovněž schopnost chránit ledviny před akutním poškozením.

Mechanismus renoprotektivního účinku erythropoetinu

Mechanismy, jimiž erythropoetin zajišťuje ochranu ledvin, je nutno teprve objasnit. Nejdůležitější signální kaskády a jejich následné účinky shrnuje obrázek 1. Za pozornost stojí,

že vzájemné interakce a relativní uplatnění různých buněčných signálních drah se mohou lišit v závislosti na specifickém typu buněk. Signální dráhy, které zajišťují protektivní účinky erythropoetinu, pravděpodobně zahrnují jak „klasickou“ signalizaci prostřednictvím EPO-R/JAK2/STAT5 (viz výše; viz obr. 1), tak i alternativní kaskády, zahrnující PI3K, MAPK, Akt a nukleární transkripční faktor κ B (viz obr. 1) [53,54]. Kromě signálních drah, které jsou spouštěny aktivací „klasického“ receptoru pro erythropoetin EPO-R, může být ochranný účinek zprostředkovan signalizací napojenou na druhý, alternativní receptor EPO-R. Zjištění, že k dosažení protektivních účinků vůči tkáním jsou nutné vyšší dávky erythropoetinu než ty, jež jsou potřebné k indukcii erythropoezy, vedlo k vypracování hypotézy o existenci tkáňového receptoru EPO-R zajišťujícího protektivní účinek, který se alespoň částečně liší od klasického EPO-R na buňkách kostní dřene. Brines a spol. [55] skutečně identifikovali předpokládanou izoformu erythropoetinového receptoru v podobě heterodimeru tvořeného jedním monomerm EPO-R a společnou β -podjednotkou (CD131) (viz obr. 1) cytokinového receptoru pro faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), interleukin 3 (IL-3) a IL-5 [55]. Z uvedených po-

Obrázek 1 Signální dráhy zprostředkovávající hematopoetické a nehematopoetické účinky erythropoetinu



V procesu ochrany tkání se uplatňují tři až čtyři hlavní signální kaskády – JAK2/STAT5, PI3K, nukleární transkripční faktor κ B (NF- κ B) a MAPK. Za povšimnutí stojí, že signální dráhy se mohou u různých typů buněk lišit. Kromě signálních drah, které jsou spouštěny aktivací klasického homodimerického receptoru pro erythropoetin (EPO-R), může být ochranný účinek zprostředkovan signalizací napojenou na alternativní receptor EPO-R (neznázobřen) nebo na heterodimerický receptor sestávající z podjednotky EPO-R a společné β -podjednotky (CD131, šedě) receptoru pro cytokiny.

EPO – erythropoetin; EPO-R – receptor pro erythropoetin; JAK2 – Janusova kináza 2; MAPK (mitogen-activated protein kinase) – mitogenně aktivovaná protein-kináza; PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase) – fosfatidylinositol-3-kináza; STAT5 (signal transducer and activator of transcription 5) – protein 5 pro signální transdukcii a aktivaci transkripce

znatků vyplývá možnost vývoje molekul s různou afinitou k výše zmíněným typům receptorů a tedy i s různými biologickými účinky.

In vivo erythropoetin mobilizuje endotelové progenitorové buňky [33,56], zprostředkovává inhibici apoptózy [57,58], ovlivňuje cévní tonus [59], tlumí zánětlivou odpověď [60] a stimuluje reparační pochody a proliferaci buněk v ledvinách [61], což vše přispívá k ochraně ledvin před poškozením.

Nefroprotektivní účinek nezprostředkovaný erythropoetinem – transkripční faktory indukovatelné hypoxií

Kromě prvního popsaného cílového genu pro HIF, jímž byl gen pro erythropoetin, bylo dosud identifikováno již více než 100 dalších cílových struktur, například gen pro vaskulární endoteliální růstový faktor, geny pro transportéry glukózy a gen pro hemoxygenázu 1 (HO-1) [62,63], které dále zvyšují možnosti ochrany ledvin před poškozením. Renální parenchym disponuje širokou paletou mechanismů pro aktivaci HIF v odpovědi na různé hypoxické nebo farmakologické stimuly [64,65]. V rámci několika experimentů se zjišťovalo, že aktivace systému HIF před inzultem byla schopna ochránit ledviny před akutním ischemickým nebo toxickým poškozením [64,66–70]. Vystupňování signální kaskády vedoucí ke spuštění exprese erythropoetinu v podmínkách tkáňové hypoxie může zajistit mnohem účinnější ochranu tkání indukci celého spektra produktů genů s ochranným účinkem. V tomto smyslu by byly zajímavé studie, které by porovnály renoprotektivní schopnosti aktivity systému HIF s účinkem erythropoetinu.

Léčba erythropoetinem u kriticky nemocných pacientů: jaká dávka je potřebná k dosažení renoprotektivního účinku?

Předpokladem využití erythropoetinu k ochraně ledvin před akutním poškozením u pacientů v intenzivní péči by měla být aplikace takových dávek, které jsou dostatečně vysoké pro aktivaci tkáňových receptorů EPO-R. Kriticky nemocní pacienti často trpí anémií v důsledku krevních ztrát nebo zánětlivých procesů, při nichž dochází ke vzniku rezistence tkání vůči erythropoetinu navozené prozánětlivými cytokiny [71]. Ve studiích s kriticky nemocnými pacienty byl erythropoetin podáván s cílem snížit potřebu krevních transfuzí. Dávky erythropoetinu podávané v těchto studiích (40 000–120 000 IU/týden u jednoho pacienta) mohly být dostatečně vysoké k tomu, aby zajistily i organoprotektivní účinky. V těchto studiích však AKI nebylo hodnoceným parametrem a jejich statistická síla byla z hlediska posouzení mortality nedostatečná. Proto zjištění, že léčba erythropoetinem nevedla v těchto studiích ke snížení mortality nebo zkrácení délky pobytu na JIP [72–74], nevylučuje potenciálně příznivý účinek erythropoetinu. Zajímavé je, že analýza podskupiny kriticky nemocných pacientů po úra-

zu v jedné z těchto studií prokázala statisticky nevýznamný trend ke snížení mortality u jedinců, jimž byl podáván epoetin alfa [74].

Podle výsledků experimentálních studií používajících rhEPO v dávkách 100–3 000 IU nebo dokonce 5 000 IU/kg tělesné hmotnosti by se jedna renoprotektivní dávka rhEPO u kriticky nemocného pacienta s tělesnou hmotností 75 kg musela pohybovat od 225 000 IU do 375 000 IU, což výrazně přesahuje meze ekonomické únosnosti. První a dodnes jediná publikovaná studie „proof-of-principle“ (potvrzující správnost předpokladu), která prokázala pozitivní účinky vysokých dávek rhEPO, byla provedena u pacientů s cévní mozkovou příhodou. Podávání rhEPO v dávkách vyšších než 100 000 IU zmenšilo velikost infarktového ložiska a podpořilo zotavení z cerebrálního ischemického inzultu [75]. Klíčová studie s cílem ověřit tyto výsledky právě probíhá.

Závěr

Kriticky nemocní pacienti jsou vystaveni vysokému riziku rozvoje AKI, které je spojeno s velmi výrazným zvýšením morbidity a mortality, což zdůrazňuje naléhavou potřebu zavedení nových specifických preventivních a léčebných strategií. Důkazy pocházející ze širokého spektra preklinických studií naznačují, že by erythropoetin mohl být lákavým kandidátem pro prevenci a léčbu kriticky nemocných pacientů s AKI. Klinické údaje ohledně použití erythropoetinu v těchto indikacích však zatím nejsou k dispozici, byly však již zahájeny studie s podáváním rhEPO u pacientů s vysokým rizikem rozvoje AKI (EARLYARF, Nový Zéland [76]) a u příjemců ledvinných štěpů (ClinicalTrials.gov, identifikátor: NCT00425698). První výsledky lze očekávat v příštích letech. Kromě erythropoetinu lze využít i tzv. HIF stabilizátory, které mají dokonce ještě vyšší renoprotektivní schopnosti, mezi něž patří mimo jiné i indukce exprese genu pro endogenní erythropoetin.

Odkazy

1. Venkataraman R, Kellum JA. Defining acute renal failure: the RIFLE criteria. *J Intensive Care Med* 2007;22:187–193.
2. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008;73:538–546.
3. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, *et al.* Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:904–912.
4. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007;35:1837–1843.
5. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, *et al.* RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006;10:R73.
6. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, *et al.* Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock: a significant independent risk factor for mortality – results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:904–909.
7. Bagshaw SM, Mortis G, Doig CJ, *et al.* One-year mortality in critically ill patients by severity of kidney dysfunction: a population-based assessment. *Am J Kidney Dis* 2006;48:402–409.
8. Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* 2007;357:797–805.
9. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 2004;114:5–14.
10. Bonventre JV, Weinberg JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2199–2210.

11. Carnot P, Deflandre C. About the hematopoietic activity of the serum during the regeneration of blood. *C R Acad Sci Paris* 1906;143:384–386.
12. Miyake T, Kung CK, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin 1. *J Biol Chem* 1977;252:5558–5564.
13. Lin FK, Suggs S, Lin CH, *et al.* Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:7580–7584.
14. Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, *et al.* Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985;313:806–810.
15. D'Andrea AD, Zon LI. Erythropoietin receptor. Subunit structure and activation. *J Clin Invest* 1990;86:681–687.
16. Livnah O, Stura EA, Middleton SA, *et al.* Crystallographic evidence for preformed dimers of erythropoietin receptor before ligand activation. *Science* 1999;283:987–990.
17. Remy I, Wilson IA, Michnick SW. Erythropoietin receptor activation by a ligand-induced conformation change. *Science* 1999;283:990–993.
18. Witthuhn BA, Quelle FW, Silvennoinen O, *et al.* JAK2 associates with the erythropoietin receptor and is tyrosine phosphorylated and activated following stimulation with erythropoietin. *Cell* 1993;74:227–236.
19. Tauchi T, Feng GS, Shen R, *et al.* Involvement of SH2-containing phosphotyrosine phosphatase Syp in erythropoietin receptor signal transduction pathways. *J Biol Chem* 1995;270:5631–5635.
20. Jelkmann W. Erythropoietin after a century of research: younger than ever. *Eur J Haematol* 2007;78:183–205.
21. Klingmuller U, Lorenz U, Cantley LC, *et al.* Specific recruitment of SH-PTP1 to the erythropoietin receptor causes inactivation of JAK2 and termination of proliferative signals. *Cell* 1995;80:729–738.
22. Bachmann S, Le HM, Eckardt KU. Co-localization of erythropoietin mRNA and ecto-50-nucleotidase immunoreactivity in peritubular cells of rat renal cortex indicates that fibroblasts produce erythropoietin. *J Histochem Cytochem* 1993;41:335–341.
23. Maxwell PH, Osmond MK, Pugh CW, *et al.* Identification of the renal erythropoietin-producing cells using transgenic mice. *Kidney Int* 1993;44:1149–1162.
24. Eckardt KU, Ratcliffe PJ, Tan CC, *et al.* Age-dependent expression of the erythropoietin gene in rat liver and kidneys 1. *J Clin Invest* 1992;89:753–760.
25. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol* 1992;12:5447–5454.
26. Wang GL, Semenza GL. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem* 1995;270:1230–1237.
27. Schofield CJ, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by HIF hydroxylases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004;5:343–354.
28. Bruick RK, McKnight SL. A conserved family of prolyl-4-hydroxylases that modify HIF. *Science* 2001;294:1337–1340.
29. Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, *et al.* Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau ubiquitination complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science* 2001;292:468–472.
30. Westenfelder C, Biddle DL, Baranowski RL. Human, rat, and mouse kidney cells express functional erythropoietin receptors. *Kidney Int* 1999;55:808–820.
31. Westenfelder C. Unexpected renal actions of erythropoietin. *Exp Nephrol* 2002;10:294–298.
32. Anagnostou A, Lee ES, Kessimian N, *et al.* Erythropoietin has a mitogenic and positive chemotactic effect on endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:5978–5982.
33. Bahlmann FH, De GK, Spandau JM, *et al.* Erythropoietin regulates endothelial progenitor cells. *Blood* 2004;103:921–926.
34. Tan CC, Tan LH, Eckardt KU. Erythropoietin production in rats with post-ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 1996;50:1958–1964.
35. Gong H, Wang W, Kwon TH, *et al.* EPO and alpha-MSH prevent ischemia/reperfusion-induced down-regulation of AQP_s and sodium transporters in rat kidney. *Kidney Int* 2004;66:683–695.
36. Siren AL, Fratelli M, Brines M, *et al.* Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:4044–4049.
37. Nemoto T, Yokota N, Keane WF, Rabb H. Recombinant erythropoietin rapidly treats anemia in ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 2001;59:246–251.
38. Yang CW, Li C, Jung JY, *et al.* Preconditioning with erythropoietin protects against subsequent ischemia-reperfusion injury in rat kidney. *FASEB J* 2003;17:1754–1755.
39. Vesey DA, Cheung C, Pat B, *et al.* Erythropoietin protects against ischemic acute renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:348–355.
40. Sharples EJ, Patel N, Brown P, *et al.* Erythropoietin protects the kidney against the injury and dysfunction caused by ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2115–2124.
41. Patel NS, Sharples EJ, Cuzzocrea S, *et al.* Pretreatment with EPO reduces the injury and dysfunction caused by ischemia/reperfusion in the mouse kidney in vivo 8. *Kidney Int* 2004;66:983–989.
42. Johnson DW, Pat B, Vesey DA, *et al.* Delayed administration of darbepoetin or erythropoietin protects against ischemic acute renal injury and failure. *Kidney Int* 2006;69:1806–1813.
43. Spandou E, Tsouchnikas I, Karkavelas G, *et al.* Erythropoietin attenuates renal injury in experimental acute renal failure ischemic/reperfusion model. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:330–336.
44. Ates E, Yalcin AU, Yilmaz S, *et al.* Protective effect of erythropoietin on renal ischemia and reperfusion injury. *ANZ J Surg* 2005;75:1100–1105.
45. Mitra A, Bansal S, Wang W, *et al.* Erythropoietin ameliorates renal dysfunction during endotoxaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2349–2353.
46. Abdelrahman M, Sharples EJ, McDonald MC, *et al.* Erythropoietin attenuates the tissue injury associated with hemorrhagic shock and myocardial ischemia. *Shock* 2004;22:63–69.
47. Bagnis C, Beaufils H, Jacquaud C, *et al.* Erythropoietin enhances recovery after cisplatin-induced acute renal failure in the rat. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:932–938.
48. Vaziri ND, Zhou XJ, Liao SY. Erythropoietin enhances recovery from cisplatin-induced acute renal failure. *Am J Physiol* 1994;266:F360–F366.
49. Baldwin MD, Zhou XJ, Ing TS, Vaziri ND. Erythropoietin ameliorates anemia of cisplatin induced acute renal failure. *ASAIO J* 1998;44:44–47.
50. Goldfarb M, Rosenberger C, Ahuva S, *et al.* A role for erythropoietin in the attenuation of radiocontrast-induced acute renal failure in rats. *Ren Fail* 2006;28:345–350.
51. Imamura R, Isaka Y, Ichimaru N, *et al.* Carbamylated erythropoietin protects the kidneys from ischemia-reperfusion injury without stimulating erythropoiesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;353:786–792.
52. Yokomaku Y, Sugimoto T, Kume S, *et al.* Asialoerythropoietin prevents contrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:321–328.
53. Brines M, Cerami A. Discovering erythropoietin's extra-hematopoietic functions: biology and clinical promise. *Kidney Int* 2006;70:246–250.
54. Brines M, Cerami A. Emerging biological roles for erythropoietin in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:484–494.
55. Brines M, Grasso G, Fiordaliso F, *et al.* Erythropoietin mediates tissue protection through an erythropoietin and common beta-subunit heteroreceptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:14907–14912.
56. Heeschchen C, Aicher A, Lehmann R, *et al.* Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization. *Blood* 2003;102:1340–1346.
57. Wojchowski DM, Gregory RC, Miller CP, *et al.* Signal transduction in the erythropoietin receptor system. *Exp Cell Res* 1999;253:143–156.
58. Eefting F, Rensing B, Wigman J, *et al.* Role of apoptosis in reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004;61:414–426.
59. Iversen PO, Nicolaysen A, Kvernebo K, *et al.* Human cytokines modulate arterial vascular tone via endothelial receptors. *Pfluegers Arch* 1999;439:93–100.
60. Villa P, Bigini P, Mennini T, *et al.* Erythropoietin selectively attenuates cytokine production and inflammation in cerebral ischemia by targeting neuronal apoptosis. *J Exp Med* 2003;198:971–975.
61. Sharples EJ. Acute kidney injury: stimulation of repair. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:652–655.
62. Haase VH. Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;291:F271–F281.
63. Eckardt KU, Bernhardt W, Willam C, Wiesener M. Hypoxia-inducible transcription factors and their role in renal disease. *Semin Nephrol* 2007;27:363–372.
64. Bernhardt WM, Campean V, Kany S, *et al.* Preconditioning activation of hypoxia-inducible factors ameliorates ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1970–1978.
65. Rosenberger C, Mandriota S, Jurgensen JS, *et al.* Expression of hypoxia-inducible factor-1 α and -2 α in hypoxic and ischemic rat kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1721–1732.
66. Hill P, Shukla D, Tran MG, *et al.* Inhibition of hypoxia inducible factor hydroxylases protects against renal ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:39–46.
67. Rosenberger C, Rosen S, Shina A, *et al.* Activation of hypoxia inducible factors (HIF) ameliorates hypoxic distal tubular injury in the isolated perfused rat kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2008 [publikace elektronické verze před tiskem].
68. Weidemann A, Bernhardt WM, Klanke B, *et al.* HIF activation protects from acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:486–494.
69. Matsumoto M, Makino Y, Tanaka T, *et al.* Induction of renoprotective gene expression by cobalt ameliorates ischemic injury of the kidney in rats. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1825–1832.
70. Bernhardt WM, Warnecke C, Willam C, *et al.* Organ protection by hypoxia and hypoxia-inducible factors. *Methods Enzymol* 2007;435:221–245.
71. Macdougall IC, Cooper AC. Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 (Suppl 11):39–43.
72. Georgopoulos D, Matamis D, Routsis C, *et al.* Recombinant human erythropoietin therapy in critically ill patients: a dose-response study [SRCTN48523317]. *Crit Care* 2005;9:R508–R515.
73. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, *et al.* Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999;27:2346–2350.
74. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, *et al.* Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med* 2007;357:965–976.
75. Ehrenreich H, Hasselblatt M, Dembowski C, *et al.* Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Mol Med* 2002;8:495–505.
76. Johnson DW, Forman C, Vesey DA. Novel renoprotective actions of erythropoietin: new uses for an old hormone. *Nephrology (Carlton)* 2006;11:306–312.