

Odhadovaná glomerulární filtrace dospělých pacientů

Tomáš Šálek

University of Ostrava and Department of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine

Department of Clinical Biochemistry, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

Glomerulární filtrace je nejdůležitější ukazatel renálních funkcí. Znalost glomerulární filtrace je klíčová pro dávkování léků, které jsou vylučovány ledvinami. To může být obzvláště důležité při terapeutickém monitorování léčiv. Referenční metodou pro stanovení glomerulární filtrace je clearance inulinu. Tato metoda ovšem není dostupná v rutinní klinické praxi. Sérový kreatinin a cystatin C jsou k dispozici pro každodenní používání. Jsou používány odhadované glomerulární filtrace z těchto markerů. V současné době jsou doporučeny u dospělých pacientů odhady podle rovnic mezinárodní pracovní skupiny The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

Klíčová slova: kreatinin, cystatin C, chronické selhání ledvin, vyšetření funkce ledvin, terapeutické monitorování léčiv.

Estimated glomerular filtration rate in adult patients

Glomerular filtration rate (GFR) is the most important parameter of kidney function. Knowledge of GFR is very important for dosing of drugs excreted by kidneys. It may be useful for therapeutic drug monitoring (TDM). The reference method for measurement of GFR is inulin clearance, but this method is not available in current routine clinical practice. Serum creatinine and cystatin C are available markers in daily clinical practice. Estimated glomerular filtration rates (eGFR) from these markers are used. CKD-EPI equations are recommended for calculation of eGFR in adult patients.

Key words: creatinine, cystatin C, renal insufficiency chronic, kidney function tests, therapeutic drug monitoring.

Klin Farmakol Farm 2015; 29(4): 153–155

Význam glomerulární filtrace a definice chronického onemocnění ledvin

Ledviny plní pro organismus řadu funkcí. Nejdůležitějším ukazatelem globální funkce ledvin je GFR. Je to množství plazmy, které je profiltrováno glomeruly za jednotku času. Nejčastěji se udává v mililitrech za sekundu (ml/s). Fyziologické rozmezí glomerulární filtrace standardizované na ideální tělesný povrch je $\geq 1,5 \text{ ml/s/1,73m}^2$. Při poklesu GFR dochází také k poklesu funkcí ostatních. Klesá schopnost ledvin udržovat stálost vnitřního prostředí, především vylučovat odpadní látky, regulovat krevní tlak a produkovat hormony. Znalost GFR je důležitá především pro:

- diagnostiku a staging (stupeň postižení) chronického onemocnění ledvin,
- diagnostiku akutního poškození ledvin,
- odhad vývoje onemocnění a prognózy pacienta (pacienti s nižší GFR mají vyšší riziko úmrtí (1)),
- terapeutické monitorování hladin léčiv vylučovaných ledvinami.

Pro klinickou praxi je důležitá diagnostika chronického onemocnění ledvin (CKD). CKD je nyní definováno podle doporučení mezinárodní organizace Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). O CKD se mluví vždy, když

je po dobu delší než 3 měsíce GFR pod $1,0 \text{ ml/s/1,73m}^2$ a/nebo je zvýšený marker poškození ledvin, nejčastěji je vyšetřována albuminurie. Daný stav musí mít dopad na celkové zdraví.

Pacient s CKD by měl být klasifikován podle GFR, albuminurie a příčiny.

Podle GFR by se měla uvádět následující stadia CKD:

- **G1** $\geq 1,5 \text{ ml/s/1,73m}^2$,
- **G2** $1,0\text{--}1,49 \text{ ml/s/1,73m}^2$,
- **G3a** $0,75\text{--}0,99 \text{ ml/s/1,73m}^2$,
- **G3b** $0,5\text{--}0,74 \text{ ml/s/1,73m}^2$,
- **G4** $0,25\text{--}0,49 \text{ ml/s/1,73m}^2$,
- **G5** $< 0,25 \text{ ml/s/1,73m}^2$.

Podle albuminurie by se měla uvádět následující stadia CKD:

- **A1** $< 30 \text{ mg/24 hodin}$,
- **A2** $30\text{--}300 \text{ mg/24 hodin}$,
- **A3** $> 300 \text{ mg/24 hodin}$.

Podle příčiny by se měly uvádět následující kategorie CKD:

- glomerulární onemocnění,
- tubulointerstiální onemocnění,
- vaskulární onemocnění,
- cystické a kongenitální onemocnění.

U pacientů s GFR pod $1,0 \text{ ml/s}$ je doporučeno snížené dávkování mnohých léků vylučo-

vaných ledvinami (2). V České republice vyšlo také společné doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie k diagnostice CKD (3), které je ve shodě s doporučením KDIGO.

Pro klinickou praxi je zásadní, že pacient s CKD má přísnější cílové hodnoty terapie hyperlipoproteinemií (4) a hypertenze (5).

Význam glomerulární filtrace pro TDM

U pacientů s GFR pod $1,0 \text{ ml/s}$ by měly být redukovány dávky mnoha léků vylučovaných ledvinami (2, 6). Znalost GFR je tedy pro dávkování léků naprosto klíčová. Při poklesu GFR se snižuje jejich plazmatická clearance a prodlužuje biologický poločas v organismu. Je nutné si uvědomit, že GFR je pouze jeden prvek celého farmakokinetického modelu. Například byly studovány odhady GFR ze sérového kreatininu a cystatinu C na predikci údolní koncentrace vankomycinu, kdy se rýsuje cystatin C jako lepší marker než kreatinin (7).

Markery glomerulární filtrace – sérový kreatinin a cystatin C

Kreatinin je konečný odpadní produkt svalového energetického metabolismu. Vzniká neenzymovou dehydratací z kreatinfosfátu, který slouží pro sval jako zdroj energie. Kreatinin je

cyklický anhydrid kreatinu. Na syntéze kreatininu se podílejí ledviny, pankreas a játra. K jeho tvorbě jsou potřeba tři aminokyseliny: glycín, arginin a methionin.

Hladina sérového kreatininu závisí na množství svalové hmoty jedince, příjmu proteinů v potravě, syntetické funkci jater, GFR a tubulární sekreci kreatininu. K poklesu svalové hmoty dochází věkem (8). Tubulární sekrece kreatininu může být snížena některými léky – trimethoprim, cimetidin, ranitidin. To vede ke zvýšené koncentraci sérového kreatininu (9).

Cystatin C je inhibitor cysteinových proteáz. Je produkován konstantní rychlostí všemi jaderými buňkami organismu. Jeho sérová koncentrace nezávisí na svalové hmotě.

U stanovení sérového kreatininu i cystatinu C došlo k mezinárodní standardizaci měření. To zaručuje porovnatelnost výsledků měření v různém místě a čase. Pro klinické laboratoře je doporučeno enzymové stanovení sérového kreatininu s návazností měření na certifikovaný referenční materiál NIST SRM 967 (10). Cystatin C je doporučeno měřit imunochemicky s návazností kalibrace na mezinárodní referenční materiál DA ERM 472 (11).

Měření glomerulární filtrace

Referenční metodou stanovení glomerulární filtrace je clearance inulinu, která je ovšem v klinické praxi nedostupná pro složitost a časovou náročnost jejího provedení (3). Vyžaduje podání kontinuální infuze a katetrizaci močového měchýře s opakovanými odběry krve a moče.

V praxi se proto z měřených metod používá izotopové vyšetření, při kterém se formou bolusu nitrožilně podává techniciem značená diethyltriaminopentaoctová kyselina (DTPA vyšetření). Pacient leží asi 20 minut nad nebo pod gamakamerou, která zaznamenává průtok radiofarmaka ledvinami. Metoda vyžaduje aplikaci radiofarmaka a je omezená na specializované pracoviště (12).

Clearance kreatininu

V minulosti se po desetiletí v klinické praxi používalo stanovení clearance endogenního kreatininu. To ovšem vyžadovalo 24hodinový sběr moče, který je časově náročný a nepohodlný nejen pro pacienta, ale také pro zdravotnický personál. Navíc je kreatinin vylučován tubulární sekrecí, proto clearance kreatininu nadhodnocuje skutečnou glomerulární filtraci. Toto nadhodnocení je tím větší, čím větší je pokles GFR.

Cockcroft a Gault vytvořili rovnici pro odhad clearance kreatininu ze sérové hladiny kreatininu

Tabulka 1. CKD-EPI rovnice pro $eGFR_{\text{kreatinin}}$ z roku 2009

Ženy	$kr \leq 62 \mu\text{mol/l eGFR}$	$= 2,4 \times (kr/61,9)^{-0,329} \times 0,993^{\text{věk}} [\text{ml.s}^{-1}.1,73\text{m}^{-2}]$
	$kr > 62 \mu\text{mol/l eGFR}$	$= 2,4 \times (kr/61,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{věk}} [\text{ml.s}^{-1}.1,73\text{m}^{-2}]$
Muži	$kr \leq 80 \mu\text{mol/l eGFR}$	$= 2,35 \times (kr/79,6)^{-0,411} \times 0,993^{\text{věk}} [\text{ml.s}^{-1}.1,73\text{m}^{-2}]$
	$kr > 80 \mu\text{mol/l eGFR}$	$= 2,35 \times (kr/79,6)^{-1,209} \times 0,993^{\text{věk}} [\text{ml.s}^{-1}.1,73\text{m}^{-2}]$

Tabulka 2. CKD-EPI rovnice pro $eGFR_{\text{cystatin}}$ z roku 2012

$cys \leq 0,8 \text{ mg/l}$	$eGFR = 2,217 \times (cys/0,8)^{-0,499} \times 0,996^{\text{věk}} [\times 0,932 \text{ pro ženy}]$
$cys > 0,8 \text{ mg/l}$	$eGFR = 2,217 \times (cys/0,8)^{-1,328} \times 0,996^{\text{věk}} [\times 0,932 \text{ pro ženy}]$

Tabulka 3. Kombinovaná CKD-EPI rovnice z roku 2012

Ženy	$kr \leq 62 \mu\text{mol/l}$ $cys \leq 0,8 \text{ mg/l}$	$eGFR = 2,17 \times (kr/61,9)^{-0,248} \times (cys/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{věk}}$ ($\times 1,08$ pro černochoy)
	$kr \leq 62 \mu\text{mol/l}$ $cys > 0,8 \text{ mg/l}$	$eGFR = 2,17 \times (Sk/61,9)^{-0,248} \times (cys/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{věk}}$ ($\times 1,08$ pro černochoy)
	$kr > 62 \mu\text{mol/l}$ $cys \leq 0,8 \text{ mg/l}$	$eGFR = 2,17 \times (Sk/61,9)^{-0,601} \times (cys/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{věk}}$ ($\times 1,08$ pro černochoy)
	$kr > 62 \mu\text{mol/l}$ $cys > 0,8 \text{ mg/l}$	$eGFR = 2,17 \times (kr/61,9)^{-0,601} \times (cys/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{věk}}$ ($\times 1,08$ pro černochoy)
Muži	$kr \leq 80 \mu\text{mol/l}$ $cys \leq 0,8 \text{ mg/l}$	$eGFR = 2,25 \times (kr/79,6)^{-0,207} \times (cys/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{věk}}$ ($\times 1,08$ pro černochoy)
	$kr \leq 80 \mu\text{mol/l}$ $cys > 0,8 \text{ mg/l}$	$eGFR = 2,25 \times (kr/79,6)^{-0,207} \times (cys/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{věk}}$ ($\times 1,08$ pro černochoy)
	$kr > 80 \mu\text{mol/l}$ $cys \leq 0,8 \text{ mg/l}$	$eGFR = 2,25 \times (kr/79,6)^{-0,601} \times (cys/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{věk}}$ ($\times 1,08$ pro černochoy)
	$kr > 80 \mu\text{mol/l}$ $cys > 0,8 \text{ mg/l}$	$eGFR = 2,25 \times (kr/79,6)^{-0,601} \times (cys/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{věk}}$ ($\times 1,08$ pro černochoy)

(13). Problémem této rovnice je stanovení kreatininu, které v té době nebylo standardizované (7).

Postupně byl vypracován koncept odhadu glomerulární filtrace ze sérového kreatininu ($eGFR_{\text{kreatinin}}$).

Odhadovaná glomerulární filtrace

Podle studie The Modification of Diet in Renal Diseases (MDRD) byla vytvořena MDRD rovnice. Rovnice měla 4 proměnné: sérovou koncentraci kreatininu, věk, pohlaví a etnicitu (14). Studie zahrnovala 1628 dospělých účastníků a její výsledky byly publikovány v roce 1999. Hlavním problémem studie bylo, že sérový kreatinin byl stanoven nespecifickým nestandardizovaným stanovením na principu Jaffého reakce. Navíc studie obsahovala pouze pacienty s CKD a bylo tedy problematické provádět odhady GFR u všeobecné populace a jiných skupin pacientů.

Proto sami autoři MDRD rovnice uznali její limitace a spolupodíleli se v rámci pracovní skupiny CKD-EPI na vytvoření CKD-EPI rovnice, která byla dokončena v roce 2009 (15). Rovnice obsahuje stejné 4 proměnné – sérovou koncentraci kreatininu, věk, pohlaví a etnicitu. Pracovní skupina analyzovala v bibliografické biomedicínské databázi Medline, kde vyhledala všechny studie s enzymovým standardizovaným stanovením

sérového kreatininu a měřenou glomerulární filtrací. Nakonec bylo zahrnuto 10 studií s 8 254 účastníky a na validaci rovnice bylo použito 16 studií s 3 896 účastníky. Protože studie zahrnovaly nejen pacienty s CKD, ale i všeobecnou populaci, lze nové CKD-EPI rovnice používat i pro všeobecnou populaci. Výsledkem je také zjištění, že $eGFR_{\text{kreatinin}}$ dává nižší výsledky než clearance kreatininu (16). Důvodem je pravděpodobně tubulární sekrece kreatininu.

Hlavní nevýhodou sérového kreatininu je, že závisí na svalové hmotě. Pacienti s chronickým onemocněním, kteří ztratili svalovou hmotu (často senioři a onkologičtí pacienti), mají sérový kreatinin nižší a $eGFR$ falešně vyšší (17). U těchto skupin pacientů lze použít odhad glomerulární filtrace ze sérového cystatinu C ($eGFR_{\text{cystatin}}$). Cystatin C nezávisí na svalové hmotě. Má ovšem také své limitace. Jeho sérová koncentrace může být pozmeněna u pacientů s dysfunkcí štítné žlázy a při užívání kortikoidů (18).

V roce 2012 byly vytvořeny CKD-EPI rovnice pro $eGFR_{\text{cystatin}}$ a kombinovaná rovnice, která odhaduje GFR z obou markerů ($eGFR_{\text{kreatinin+cystatin}}$). Rovnice byly vytvořeny na základě analýzy 13 studií s 5 352 účastníky, kterým byla stanovena měřená GFR. Studie zahrnovaly všeobecnou populaci, diabetiky i pacienty s CKD. Kreatinin

i cystatin C byly stanoveny standardizovanými metodami. Nejpřesnější výsledky měla kombinovaná rovnice (19). Tyto rovnice jsou v současnosti nejvíce doporučovány.

V intenzivní péči pacienti ztrácejí svalovou hmotu s následným snížením sérového kreatininu a nadhodnocením $eGFR_{\text{kreatinin}}$. Dochází k rozpadu tkání s možnou změnou rovnováhy proteáz a antiproteáz, což může mít dopad na sérovou hladinu cystatinu C. Celá situace tedy zvýrazňuje význam TDM u pacientů v intenzivní péči. Nicméně poslední dobou přibývají publikace preferující cystatin C u této skupiny pacientů. Přesto však výsledky všech tří CKD-EPI rovnic v porovnání s měřenou GFR jsou velmi slabé (20).

Jakou rovnici lékař u daného pacienta v klinické praxi pro rozhodování použije, závisí na komplexní klinické úvaze, která zahrnuje svalovou hmotu pacienta, nemoci pacienta a terapii.

Závěr

MDRD rovnice odhadující GFR ze sérového kreatininu pro dospělé pacienty byla nahrazena CKD-EPI rovnicí. Navíc dnes existují CKD-EPI rovnice pro odhad GFR ze sérového cystatinu C a kombinovaná CKD-EPI rovnice, které provádí výpočet z obou sérových markerů. Použití rovnic s cystatinem C je vhodné u pacientů s chronickými onemocněními, kteří ztratili svalovou hmotu.

Literatura

1. Astor BC, Hallan SI, Miller ER 3rd, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol* 2008; 167(10): 1226–1234.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 3: 1–163.
3. Zima T, Racek J, Tesář V, Viklický O, Teplan V, Schück O, et al. Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin. *Klin Biochem Metab* 2014; 22(43): 138–152.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int., Suppl.* 2013; 3: 259–305.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int., Suppl.* 2012; 2: 337–414.
6. Kacířová I, Grundmann M. Antipileptika v těhotenství. *Neurol praxi* 2008; 9: 182–188.
7. Frazee EN, Rule AD, Herrmann SM, Kashani KB, Leung N, Virk A, et al. Serum cystatin C predicts vancomycin trough levels better than serum creatinine in hospitalized patients: a cohort study. *Crit Care* 2014; 18(3): R110.
8. Volpi E, Nazemi R, Fujita S. Muscle tissue changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7(4): 405–410.
9. Samra M, Abcar AC. False estimates of elevated creatinine. *Perm J* 2012; 16(2): 51–52.
10. Dodder NG, Tai SSC, Sniegowski LT, Zhang NF, Welch MJ. Certification of Creatinine in a Human Serum Reference Material by GC-MS and LC-MS. *Clin Chem* 2007; 53: 1694–1699.
11. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindström V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I, et al. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1619–1621.
12. Vížda J, Lepej J, Křížová H, Urbanová E. Atlas scintigrafie ledvin. Praha: Agentura Pankrác spol. s r. o., nedatováno.
13. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1): 31–41.
14. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–470.
15. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–612.
16. Šálek T, Palička V. Comparison of creatinine clearance and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Klin Biochem Metab* 2014; 22(43): 121–124.
17. Šálek T, Veselý P, Bernátek J. Estimated Glomerular Filtration Rate in Oncology Patients before Cisplatin Chemotherapy. *Klin Onkol* 2015; 28: 273–277.
18. Hollander JG den, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Is Cystatin C a Marker of Glomerular Filtration Rate in Thyroid Dysfunction? *Clin Chem* 2003; 49: 1558–1559.
19. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *N Engl J Med* 2012; 367: 20–29.
20. Delanaye P, Cavalier E, Morel J, et al. Detection of decreased glomerular filtration rate in intensive care units: serum cystatin C versus serum creatinine. *BMC Nephrology*. 2014; 15: 9. doi: 10.1186/1471-2369-15-9.

MUDr. Tomáš Šálek, Ph.D.

Department of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, University of Ostrava and Department of Clinical Biochemistry, Krajská nemocnice T. Bati, a. s. Syllabova 19, 703 00 Ostrava-Zábřeh
tsalek@seznam.cz