

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MARTINA SABOTIN

**PRILAGAJANJE ODMERJANJA ZDRAVIL PRI BOLNIKIHZ
ODPOVEDJO LEDVIC GLEDE NA OCENO GLOMERULNE
FILTRACIJE**

**DRUG DOSAGE REGIMEN ADJUSTMENT IN PATIENTS
WITH KIDNEY FAILURE ACCORDING TO ESTIMATIONS
OF GLOMERULAR FILTRATION RATE**

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2008

Diplomsko nalogo sem opravljala pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja in somentorstvom dr. Pike Meško Brguljan v Bolnišnici Golnik - Kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergijo. Klinično kemijske preiskave v krvnih serumih in urinih so opravili v klinično kemijskem laboratoriju Bolnišnice Golnik - KOPA.

Zahvala

Mentorju prof. dr. Alešu Mrharju, somentorici dr. Piki Meško, as. Tini Morgan in as. Maji Jošt se zahvaljujem za strokovno pomoč, nasvete in kritike pri nastajanju diplomske naloge. As. Igorju Locatelliju se zahvaljujem za pomoč pri statistični analizi.

Posebna zahvala staršem za neprecenljivo podporo vseskozi. Zahvala tudi ostalim družinskim članom in prijateljem za vzpodbude ob nastajanju diplomske naloge.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja in somentorstvom dr. Pike Meško Brguljan.

Podpis diplomanta:

Ljubljana, januar 2008

Predsednik komisije: prof. dr. Jana Lukač Bajalo

Član komisije: doc. dr. Jožko Cesar

Vsebina

POVZETEK.....	I
SEZNAM KRATIC.....	II
1. UVOD.....	1
1.1. DELOVANJE LEDVIC	1
1.2. GLOMERULNA FILTRACIJA	2
1.3. METODE DOLOČANJA GLOMERULNE FILTRACIJE	3
1.3.1. Kreatinin.....	3
1.3.2. Cistatin C.....	4
1.3.3. Endogeni očistek kreatinina	5
1.3.4. Enačbe za oceno hitrosti glomerulne filtracije.....	6
1.4. AKUTNO LEDVIČNO POPUŠČANJE.....	8
1.5. KRONIČNO LEDVIČNO POPUŠČANJE	9
1.6. Z ZDRAVILI POVZROČENO LEDVIČNO POPUŠČANJE.....	11
1.7. PRILAGAJANJE ODMERJANJA ZDRAVIL PRI KLP	14
2. NAMEN DELA.....	15
3. MATERIALI IN METODE	16
3.1. IZBIRA BOLNIKOV.....	16
3.2. ODVZEM VZORCEV	18
3.3. MERJENJE ANALITOV	19
3.4. DOLOČANJE ENDOGENEGA OČISTKA KREATININA.....	19
3.5. OCENA GFR PO ENAČBAH.....	20
3.6. VREDNOTENJE REZULTATOV	20
4. REZULTATI.....	21
4.1. BOLEZNI BOLNIKOV, VKLJUČENIH V ŠTUDIJO	21
4.2. PRIMERJAVA S_{KR-1} IN S_{KR-2}	22
4.3. PREGLED DIAGNOZ LEDVIČNIH BOLEZNI PRI BOLNIKI Z ZANESLJIVO DOLOČENIM ECC	23
4.4. KORELACIJA MED OCENAMI LEDVIČNE FUNKCIJE V SKUPINI ECC-STAB	23

4.5. KORELACIJA MED OCENAMI LEDVIČNE FUNKCIJE V SKUPINI <i>ECC-/R</i>	27
4.6. PRIMERJAVA SREDNIH VREDNOSTI OCEN GFR V SKUPINI <i>ECC-STAB</i>	28
4.7. PORAZDELITEV BOLNIKOV ZNOTRAJ RAZREDOV PRILAGAJANJA ODMERJANJA ZDRAVIL	32
4.8. PRIMERJAVA PRILAGAJANJA ODMERJANJA ZDRAVIL	34
5. RAZPRAVA	38
6. SKLEP.....	46
7. LITERATURA	47
8. PRILOGA	50

Povzetek

Serumska koncentracija kreatinina daje le grobo sliko hitrosti glomerulne filtracije. Endogeni očistek kreatinina oceni hitrost glomerulne filtracije bolje, vendar se ta preiskava ne izvaja rutinsko pri vsakem bolniku. Prilagajanje odmerkov zdravil pri ledvičnem popuščanju pa večinoma temelji ravno na oceni hitrosti glomerulne filtracije. S samim podatkom serumske koncentracije kreatinina se torej zlahka spregleda bolnik z že prisotnim ledvičnim popuščanjem. S tem je vprašljivo tako spremljanje napredovanja ledvičnega popuščanja, kot tudi prilagajanje odmerjanja zdravil.

Na podlagi rutinsko izmerjene serumske koncentracije kreatinina v prvih dneh hospitalizacije smo vsem bolnikom izračunali oceno hitrosti glomerulne filtracije po Modification Of Diet In Renal Disease Study enačbi. Bolnikom z rezultatom manjšim od $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ smo določili serumsko koncentracijo kreatinina, koncentracijo kreatinina v 24-urnem urinu, endogeni očistek kreatinina in ocene ledvičnih očistkov po Cockcroft-Gaultovi enačbi, Cockcroft-Gaultovi enačbi z vpeljavo mišične mase ter po Modification of diet in renal disease study enačbi. Izbrali smo enačbo, ki je najboljše korelirala z endogenim očistkom kreatinina in ugotovili razlike v prilagajanju odmerkov zdravil glede na endogeni očistek kreatinina.

Značilnih razlik med posameznimi korelacijskimi faktorji v razmerju enačb z endogenim očistkom kreatinina nismo dokazali. Cockcroft-Gaultova enačba je pokazala slabšo korelacijo v primerjavi z Cockcroft-Gaultovo enačbo z vpeljavo mišične mase in Modification Of Diet In Renal Disease Study enačbo. A za razliko od Cockcroft-Gaultove enačbe z vpeljano mišično maso sta Cockcroft-Gaultova in Modification Of Diet In Renal Disease Study enačba izkazali skladnost z endogenim očistkom kreatinina pri primerjavi srednjih vrednosti ledvičnih očistkov in pri primerjavi porazdelitve bolnikov znotraj posameznih intervalov prilagajanja zdravil pri ledvičnem popuščanju.

Modification Of Diet In Renal Disease Study enačba in Cockcroft-Gaultova enačba sta dajali pri bolnikih s komorbidnimi boleznimi in oceno hitrosti glomerulne filtracije manjšo od $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ enako dobro oceno hitrosti glomerulne filtracije kot endogeni očistek kreatinina. Tudi prilagajanje odmerjanja zdravil glede na ti dve enačbi je bilo sprejemljivo skladno s prilagajanjem glede na endogeni očistek kreatinina.

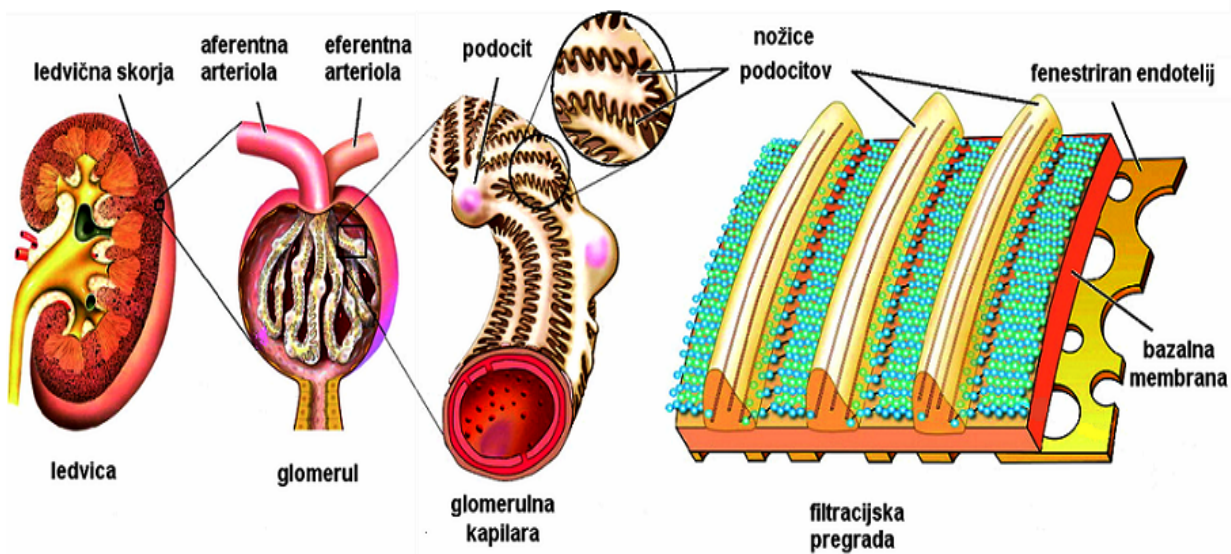
Seznam kratic

ACE	angiotenzinska konvertaza
ALP	akutno popuščanje ledvic
BSA	telesna površina
C&G	Cockcroft-Gault
Cl_{Kr}	očistek kreatinina
ECC	endogeni očistek kreatinina
GFR	hitrost glomerulne filtracije
IDMS	izotopno-dilucijska masna spektrometrija
ITM	indeks telesne mase
IVD	In Vitro Diagnostics
Kf	ultrafiltracijski koeficient
KLP	kronična ledvična bolezen
LBM	mišična masa (kg)
MDRD	Modification Of Diet In Renal Disease Study
NKDEP	National Kidney Disease Education Program
NKF KDOQI	The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
NSAID	nesteroidni analgetiki
RBF	pretok krvi skozi ledvice
RPF	pretok plazme skozi ledvice
S_{Kr}	serumska koncentracija kreatinina
<i>Skupina ECC</i>	103 bolniki, ki smo jim določili ECC
<i>Skupina ECC*</i>	89 bolnikov z zanesljivo določenim ECC
<i>Skupina ECC-STAB</i>	bolniki s stabilno ledvično funkcijo (N = 72)
<i>Skupina ECC-/R</i>	bolniki s stabilno ledvično funkcijo, brez malignega obolenja (N = 55)
SMPC	povzetek temeljnih značilnosti zdravila
U_{Kr}	koncentracija kreatinina v 24-urnem urinu

1. Uvod

1.1. Delovanje ledvic

Ledvice so izločalni in regulatorni organ (1). Poglavitne funkcije ledvic so uravnavanje osmolarnosti in volumna telesnih tekočin, ravnovesja elektrolitov, kislinsko–baznega ravnovesja, tvorba in izločanje hormonov ter izločanje presnovkov in tujih snovi (2). Spadajo med presnovno najaktivnejše organe (3). Predstavljajo manj kot 0,5% telesne mase, a pretok krvi skozi ledvice (RBF) obsega v mirovanju kar 25% minutnega volumna srca (1). Vsak dan se tvori približno 180 litrov primarnega urina, ki ima podobno sestavo kot plazma brez velikih makromolekul. Primarni urin se v ledvičnem tubulnem sistemu obsežno spremeni po sestavi in volumnu, tako da se ga izloči le 1-1,5 L na dan. Funkcionalna enota ledvice je nefron. V človeški ledvici jih je v povprečju 1 milijon (4). Nefron je zgrajen iz ledvičnega telesca, proksimalnega tubula, Henlejeve zanke, distalnega tubula in ledvičnih zbiralc. Ledvično telesce sestoji iz Bowmanove kapsule in sistema kapilar, to je glomerula, ki mu aferentna arteriola dovaja kri, eferentna pa odvaja (1).



Slika 1: Prikaz nahajanja in zgradbe ledvičnega telesca ter filtracijske pregrade v glomerulih.

1.2. Glomerulna filtracija

Ledvične bolezni lahko selektivno prizadenejo glomerulno ali tubulno funkcijo, čeprav so izolirane poškodbe zelo redke. Ker je glomerulna filtracija nujen proces nastanka urina, je hitrost glomerulne filtracije (GFR) tradicionalno sprejeta kot najboljši pokazatelj ocene splošnega stanja ledvične funkcije tako pri zdravih kot pri bolnih osebah (5). Je najboljše merilo filtracijske sposobnosti vseh nefronov (6). Padeč vrednosti GFR pomeni napredovanje ledvične bolezni (1). GFR je na splošno odvisna od starosti, spola in telesne površine. Prisotna so pa tudi cirkadialna nihanja, nihanja odvisna od zaužite hrane, napora, nosečnosti. Normalna vrednost GFR je pri mladih, odraslih moških $130 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, pri ženskah pa $120 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (3).

Pri glomerulni filtraciji je pomembna glomerulna pregrada, sestavljena iz naslednjih plasti:

- Prvo plast gradijo fenestrirane endotelijske celice kapilar, katerih okenca merijo od 70 do 100 nm. Endotelijske celice in njihov površinski negativni električni naboj sestavljajo prvo filtracijsko oviro (2).
- Srednja plast je glomerulna bazalna membrana. Pri odraslem človeku je debela 300 nm in se s starostjo debeli. Sestavni deli bazalne membrane so kolagen in glikozaminoglikani, med katerimi so najpomembnejši heparan sulfat, laminin in fibronektin (2). Glomerulna bazalna membrana pomeni selektivno pregrado za filtracijo molekul glede na njihovo velikost in električni naboj (7).
- Tretja plast sestoji iz nožic epitelijskih celic visceralnega lista Bowmanove kapsule – podocitov. Nožice enega podocita se zajedajo med nožice sosednjega podocita. Med nožicami so tako 25 do 60 nm široke špranje, prekrite s tanko prepono. Podociti z izrazito negativnim nabojem površinskega glikokaliksa pomenijo zadnjo filtracijsko oviro (7, 4).

Kri, ki v ledvicah teče skozi ledvične glomerule, predstavlja približno 90% vse, ki vstopa v ledvice skozi ledvično arterijo (1). Pretok krvi skozi ledvice je tesno povezan s pretokom plazme (RPF). Odnos med tema dvema količinama je: $RPF = RBF \times (1 - \text{hematokrit})$ (2). Odstotek plazme, ki se filtrira skozi glomerule, imenujemo filtracijska frakcija ($FF = GFR/RPF$) in je v normalnih pogojih ocenjena na 15% do 20% plazme, ki vstopa v glomerule. GFR je sorazmerna vsoti Starlingovih sil v glomerulih ($(P_{\text{glomerulnih kapilar}} - P_{\text{Bowmanovega prostora}}) -$

1. Uvod

($\pi_{\text{glomerulnih kapilar}} - \pi_{\text{Bowmanovega prostora}}$); P = hidrostatski tlak, π = onkotski tlak), pomnoženi z ultrafiltracijskim koeficientom (K_f). K_f je odvisen od prevodnosti glomerulnih kapilar in filtracijske površine (2).

1.3. Metode določanja glomerulne filtracije

Idealna snov za merjenje ledvičnega očistka ima sledeče lastnosti: fiziološko je inertna in prisotna v plazmi v stabilni koncentraciji, filtrira se preko glomerula, se ne izloča v ledvičnih tubulih, v ledvicah se ne sintetizira, reabsorbira niti metabolizira, iz krvi se izloča izključno z glomerulno filtracijo in količina te snovi, ki se filtrira skozi glomerul, je enaka količini, ki se izloči s sečem (8).

Glomerulno filtracijo opisuje ledvični očistek, ki pove, kakšen navidezni volumen plazme se očisti določene snovi v enoti časa in izloči s sečem. Ledvični očistek ponazori enačba (3):

$$\text{Očistek snovi} = \frac{\text{koncentracija snovi v seču} \times \text{volumen seča na časovno enoto}}{\text{koncentracija snovi v plazmi}}$$

GFR ocenjujemo na podlagi serumske koncentracije kreatinina, kreatininskega očistka iz zbranega 24-urnega urina in točneje z določanjem očistka eksogenih snovi, kot so inulin, ioheksol ter radioizotopi: ^{99m}Tc -dietilentriamin-pentaocetna kislina, ^{125}I -iotalamat, ^{51}Cr -etilendiamin-tetraocetna kislina (9). Inulin predstavlja zlati standard določevanja GFR, a se zaradi zahtevnosti postopka uporablja le v raziskovalne namene. Tudi radioizotopne metode so uporabne predvsem v študijske namene, izjemoma tudi v kliničnih primerih, kadar ni mogoče na drug način oceniti GFR (3, 9).

1.3.1. Kreatinin

Kreatinin je ciklični anhidrid kreatina. V telesu nastaja z neencimsko dehidracijo iz kreatina in fosfokreatina. Hitrost nastajanja kreatinina je odvisna od mišične mase (približno 2% kreatina se na dan pretvori v kreatinin), tako da je količina kreatinina, ki se tvori vsak dan, relativno konstantna (10). Serumska koncentracija kreatinina (S_{Kr}) je poleg mišične mase odvisna še od starosti, spola, prehranjevalnih navad, dnevnega nihanja, prisotnih bolezni in hitrosti izločanja iz telesa (11). Kreatinin se prosto filtrira skozi glomerule, se ne reabsorbira, ampak se do 15%

1. Uvod

izloči v ledvičnih tubulih. Pri napredovani okrnjeni ledvični funkciji se poveča tudi zunajledvično izločanje (12). Kreatinin je najbolj splošno uporabljen kot endogeni marker za oceno GFR. Povezava med serumskim kreatininom in GFR je nelinearno recipročna. Zaradi tega je koncentracija serumskega kreatinina neobčutljiv pokazatelj za zaznavo blage do zmerno zmanjšane GF. Pri večini bolnikov z okrnjeno ledvično funkcijo serumski kreatinin prestopi zgornjo mejo referenčnega intervala šele, ko je GFR zmanjšana že za več kot 50% (11).

V kliničnih laboratorijih najpogosteje uporabljene metode za določevanje koncentracije kreatinina temeljijo na Jaffejevi reakciji (11). V tej reakciji reagira kreatinin s prikratnim ionom v alkalnem mediju. Nastali kompleks se meri spektrofotometrično (10). Zaradi interferenc z nekreatininskimi kromogeni se uporabljajo modificirane različice Jaffejeve reakcije, kot je npr. kinetinčna metoda. Pri tej se meri sprememba absorbance v času med 20. in 80. sekundo. Tako se izognemo interferenci nekreatininskih kromogenov, ki reagirajo že v prvih 20 sekundah (glukoza, askorbat, sečna kislina) oz. reagirajo po 80 sekundah (proteini, acetoacetat, piruvat, aceton). Uporabljajo pa se tudi bolj specifične, a dražje encimske metode, pri katerih se koncentracija kreatinina po nizu encimskih reakcij prav tako določa spektrofotometrično (8).

Definitivna metoda določanja S_{Kr} je izotopno-dilucijska masna spektrometrija (IDMS) referenčna pa ionsko izmenjevalna visoko ločljiva tekočinska kromatografija (HPLC).

1.3.2. *Cistatin C*

V zadnjem času se kot novi endogeni označevalec GFR pojavlja serumski cistatin C. Je nizkomolekularni protein z molekulsko maso 13,4 kDa (12). Spada v družino zaviralcev cisteinskih proteaz in je produkt vzdrževalnega gena vseh celic z jedrom. Zaradi majhnosti se prosto filtrira v glomerulih. V proksimalnih tubulih poteka reabsorpcija in razgradnja cistatina C. V kri se torej ne vrača v prvotni obliki, temveč kot manjši peptidi in aminokisliline. Zaradi razgradnje v proksimalnem tubulu ne moremo meriti njegovega očistka, dober kazalec GFR pa je njegova serumska koncentracija (6). Predvidevali so, da na njegovo koncentracijo v krvi ne vplivajo dejavniki, kot so telesna masa, starost, prehranjevalne navade in spol. Novejše

študije kažejo, da naštetih dejavniki imajo vpliv na raven cistatina C v krvi. Prav tako pa naj bi na serumsko koncentracijo cistatina C vplivali tudi kajenje, ščitnične bolezni, maligne bolezni, vnetje in glukokortikoidno zdravljenje (19).

1.3.3. Endogeni očistek kreatinina

Endogeni očistek kreatinina (ECC) kaže večjo občutljivost za zaznavo ledvične disfunkcije kot serumska koncentracija kreatinina (13). Vendar zaradi tubulnega izločanja ECC preceni hitrost glomerulne filtracije (12). Tako je vrednost ECC pri zdravih ljudeh višja od očistka inulina za 10-14%. Vendar se tubulna sekrecija kreatinina povečuje z upadom GFR (8). Pri nizkih GFR lahko ECC preceni inulinski očistek tudi do 100% (13). Na vrednost ECC vpliva tudi neledvično izločanje kreatinina, ki je pri zdravih ljudeh zanemarljivo, pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem pa se lahko na ta način izloči tudi do 60% kreatinina (8).

Nastanek kreatinina je direktno povezan z mišično maso. Zato je potrebno prilagoditi vrednosti ECC na povprečno telesno površino (1,73 m²), da lahko primerjamo med seboj rezultate bolnikov z različno mišično maso. Splošna enačba za ECC z normalizacijo za povprečno telesno površino (*enačba 1*):

$$\text{ECC (mL / s / 1,73 m}^2) = \frac{U_{Kr} \times V_U}{S_{Kr}} \times \frac{1,73 \text{ m}^2}{BSA} \times \frac{1}{t} \quad (1)$$

$$BSA = 0,007184 \times TM^{0,425} \times TV^{0,725}$$

ECC...endogeni očistek kreatinina; *U_{Kr}*...koncentracija kreatinina v urinu (μmol/L); *V_U*...volumen urina (mL); *t*...čas zbiranja urina (s); *S_{Kr}*...koncentracija kreatinina v serumu (μmol/L); *BSA*...telesna površina bolnika (m²); *TM*...telesna masa (kg); *TV*...telesna višina (cm).

V enačbi za ECC nastopa volumski tok urina (*V_U/t*). Tega najpogosteje določujemo na podlagi dnevnega urina. To pomeni, da je potrebno 24 ur zbirati urin v posebnih vsebnikih. Ta postopek je obremenjujoč za bolnike in največji vir predanalitskih napak pri določanju ECC (13,12). Najpogostejše napake pri zbiranju 24-urnega urina so nepravilno zbran, nepopoln vzorec, izgube urina pri defekaciji in pretakanju iz nočnih posod, netočno izmerjen končni volumen urina. Pri zdravih ljudeh je intraindividualni koeficient variacije za ECC 13,5%, pri ljudeh z okrnjeno ledvično funkcijo pa kar 27% (8).

1.3.4. Enačbe za oceno hitrosti glomerulne filtracije

Cockcroft-Gaultova enačba

Cockcroft-Gaultova (C&G) enačba (enačba 2) je ena prvih in najširše uporabnih enačb za oceno ledvične funkcije. Razvili so jo na 236 bolnikih z opravljenima dvema določitvama ECC, katerih rezultata sta bila manj kot 20% vsaksebi. Rasna pripadnost teh bolnikov ni bila zabeležena, zelo verjetno pa je, da je večina bolnikov bila belcev. Enačbo so razvili na podlagi povprečja dveh ECC vrednosti z uporabo multiple regresije in spremenljivk S_{Kr} in telesne mase. S_{Kr} so določevali s kinetično Jaffejevo reakcijo brez kompenzacije za nekreatininske kromogene (Technicon Autoanalyser method N-11B). Za ženske je priporočeno zmanjšanje izračunane vrednosti za 15% (13). C&G enačba s spremenljivkami S_{Kr} , telesno maso in starostjo oceni očistek kreatinina v mL/min. Enačba preceni GFR zaradi tubulne sekrecije kreatinina. Daje manj točne vrednosti pri starejših in pri ljudeh z večjim indeksom telesne mase (ITM) (11).

✚ Cockcroft-Gaultova enačba (enačba 2) (14):

$$Cl_{Kr} \text{ (mL/min)} = ((140 - \text{starost}) \times TM) / (0,814 \times S_{Kr}) \times (0,85 \text{ za ženske}) \quad (2)$$

Prilagoditev Cl_{Kr} na povprečno telesno površino (enačba 3) (14):

$$Cl_{Kr} \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = Cl_{Kr} \text{ (mL/min)} \times 1,73 \text{ m}^2\text{/BSA} \quad (3)$$

$$BSA = 0,007184 \times TM^{0,425} \times TV^{0,725}$$

Cl_{Kr} ...očistek kreatinina; starost (leta); TM ...telesna masa (kg); TV ...telesna višina (cm); S_{Kr} ...serumska koncentracija kreatinina ($\mu\text{mol/L}$); BSA ...telesna površina (m^2).

Cockcroft-Gaultova enačba z vpeljavo mišične mase

Pri klasični C&G enačbi v razvoju niso upoštevali vpliva močno povečane telesne mase zaradi maščobnega tkiva na izračun Cl_{Kr} . Zaradi tega je v primeru debelosti, ascitesu priporočljivo v C&G enačbi nadomestiti masno spremenljivko z idealno telesno maso ali mišično maso (LBM) (14).

■ Cockcroft-Gaultova enačba z vpeljavo LBM (15) (enačba 4):

$$Cl_{Kr} \text{ (mL/min)} = ((140 - \text{starost}) \times LBM) / (0,814 \times S_{Kr}) \times (0,85 \text{ za ženske}) \quad (4)$$

Prilagoditev Cl_{Kr} na povprečno telesno površino (enačba 5) (15):

$$Cl_{Kr} \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = Cl_{Kr} \text{ (mL/min)} \times 1,73 \text{ m}^2\text{/BSA}$$

(5)

$$LBM \text{ (moški)} = 50 \text{ kg} + (0,9 \text{ kg za vsak cm nad } 150 \text{ cm telesne višine)}$$

$$LBM \text{ (ženske)} = 45 \text{ kg} + (0,9 \text{ kg za vsak cm nad } 150 \text{ cm telesne višine)}$$

Cl_{Kr} ...očistek kreatinina; starost (leta); TM ...telesna masa (kg); S_{Kr} ...serumska koncentracija kreatinina ($\mu\text{mol/L}$); LBM ...mišična masa (kg).

MDRD enačba

Originalna MDRD enačba s šestimi spremenljivkami (enačba 4) je produkt retrospektivne analize študije vpliva proteinske diete in natančne kontrole krvnega pritiska na napredovanje kronične ledvične bolezni (Modification of diet in renal disease study (MDRD study)). 1628 bolnikom srednjih let in diagnozo kroničnega ledvičnega popuščanja (KLP) so izmerili GFR z ^{125}I -iotalamatom (13). Serumske in urinske koncentracije kreatinina so izmerili s kinetično modificirano metodo alkalnega pikrata. Spremenljivke v enačbi so bile starost, S_{Kr} , spol, rasa, serumska koncentracija albumina in serumska koncentracija sečnine (enačba 6). Ocene GFR po MDRD enačbi so prilagojene na povprečno telesno površino (mL/min/1,73 m^2) (16). Osnovni model enačbe s šestimi spremenljivkami ($R^2 = 0,912$) je s poenostavitvijo enačbe na le štiri spremenljivke ($R^2 = 0,903$) izgubil zelo malo na napovedljivosti. Poenostavljena MDRD enačba (enačba 5) ima štiri spremenljivke: S_{Kr} , spol, raso in starost. Tako MDRD enačba ne potrebuje podatkov za telesno višino ali maso. Zato jo je možno enostavno vpeljati v laboratorijski računalniški sistem poročanja zraven S_{Kr} (16).

■ MDRD enačba s šestimi spremenljivkami (5) (enačba 6):

$$\begin{aligned} GFR \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = & 170 \times (S_{Kr} \times 0,011312)^{-0,999} \times (\text{starost})^{-0,176} \times \\ & (0,762 \text{ če je bolnik ženska}) \times (1,180 \text{ če je bolnik črne rase}) \times (S_{\text{sečnina}} \\ & \times 2,801)^{-0,170} \times (S_{\text{albumin}} \times 0,1)^{0,318} \end{aligned} \quad (6)$$

1. Uvod

GFR...hitrost glomerulne filtracije; S_{Kr} ...serumska koncentracija kreatinina ($\mu\text{mol/L}$); *Starost* (leta); $S_{se\check{c}nina}$...serumska koncentracija se\check{c}nine (mmol/L); $S_{albumin}$...serumska koncentracija albumina (g/L); *BSA*...telesna površina (m^2).

✚ MDRD ena\check{c}ba (S_{Kr} dolo\c{c}en z IDMS standardizirano metodo) (*ena\check{c}ba 7*) (17):

$$\text{GFR (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (S_{Kr} / 88,4)^{-1,154} \times (\text{starost})^{-0,203} \times$$

(0,742 \u0107e je bolnik \u017enskega spola) \u00d7 (1,180 \u0107e je bolnik \u0107rne rase) (7)

Prilagoditev ocene GFR po MDRD ena\check{c}bi na telesno površino (*ena\check{c}ba 8*) (15):

$$\text{GFR (mL/min)} = \text{GFR (mL/min/1,73 m}^2\text{)} \times \text{BSA} / 1,73 \text{ m}^2$$
 (8)

GFR...hitrost glomerulne filtracije; S_{Kr} ...serumska koncentracija kreatinina ($\mu\text{mol/L}$); *Starost* (leta); *BSA*...telesna površina (m^2).

1.4. Akutno ledvi\c{c}no popuš\c{c}anje

Akutno ledvi\c{c}no popuš\c{c}anje (ALP) je sindrom naglega slabšanja ledvi\c{c}nega delovanja (3). Diagnosti\c{c}ni kriterij za ALP je porast S_{Kr} za 44,2 $\mu\text{mol/L}$ ali 50 odstotno pove\c{c}anje S_{Kr} nad bazalno vrednostjo, oz. 25 odstotno zmanjšanje vrednosti GFR (20). Tveganje za nastanek ALP je pove\c{c}ano pri sladkorni bolezni, kroni\c{c}nem ledvi\c{c}nem popuš\c{c}anju, sr\c{c}nem popuš\c{c}anju in v starosti (21). ALP delimo na tri osnovne kategorije: predledvi\c{c}no, ledvi\c{c}no in poledvi\c{c}no. Najpogostejša oblika ALP je predledvi\c{c}na (50-80% primerov). Razli\c{c}ni vzroki ALP (preglednica I) povzro\c{c}ijo dve klju\c{c}ni spremembi: odpoved avtoregulacije glomerulne filtracije in zmanjšano prekrvitev ledvi\c{c}nega tkiva. Bolniku grozi zastropitev z vodo, ker se voda ne more izlo\c{c}ati preko ledvic, ampak samo z znojem, dihanjem, blatom ali morebitnim bruhanjem. Zaradi nabiranja vode v telesu se lahko razvijejo sistemski edemi in ob mo\c{c}no pove\c{c}ani koli\c{c}ini krvi lahko pride do preobremenitve srca. Zaradi anurije se v telesu kopi\c{c}ijo topljenci, ki se izlo\c{c}ajo predvsem skozi ledvice (kreatinin, se\c{c}nina, se\c{c}na kislina, fosfat, sulfat). Nabiranje fosfata v telesu zmanjša koli\c{c}ino prostega kalcija v telesnih teko\c{c}inah, kar lahko skupaj s porastom kalija v zunajceli\c{c}nih teko\c{c}inah povzro\c{c}i mišične kr\c{c}e zaradi pove\c{c}ane vzdra\c{z}nosti živ\c{c}nih in mišičnih celic. Zviševanje koncentracije kalija v zunajceli\c{c}ni teko\c{c}ini povzro\c{c}i motnje sr\c{c}nega ritma. Faza razvoja ALP se lahko kon\c{c}a na dva na\c{c}ina: s popolno, nepovratno akutno ledvi\c{c}no odpovedjo ali s postopno obnovo zgradbe in delovanja

ledvic (22). Pri bolnikih z ALP se odsvetuje prilagajanje zdravlil na podlagi ocene GFR, saj serumski kreatinin, kot faktor v enačbah, ni v stabilnem stanju (21).

Preglednica I: Vzroki ALP (3).

ALP	Vzrok	primeri
Predledvično	hipovolemija	prekomerna izguba tekočine (skozi kožo, prebavila, ledvice), krvavitev, sekvestracija tekočine
	zmanjšan efektivni arterijski volumen krvi	srčno popuščanje, jetrna odpoved, nefrotski sindrom
	povečana kapaciteta žilja	sepsa, anafilaktični šok
Ledvično	glomerulni	glomerulonefritis
	tubularni	ishemija, nefrotoksini
	intersticijski	akutni intersticijski nefritis
	žilni	stenoza renalne arterije, tromboza
Poledvično	zapora odtoka seča	sečni kamni, zapora sečnice, novotvorba, hipertrofija prostate

Legenda: ALP = akutno ledvično popuščanje

1.5. Kronično ledvično popuščanje

Definicija kroničnega ledvičnega popuščanja (KLP) je prisotnost ledvične okvare ali zmanjšanje GFR, ki traja tri mesece ali več (23). Pri KLP postopoma propadajo nefroni, poveča se pa filtracija na preostale, še delujoče nefrone. Aferentne arteriole postanejo zaradi omogočanja hiperfiltracije v preostalih delujočih nefronih dilatirane. Posledično niso sposobne dodatne dilatacije in kompenzacije v stanjih zmanjšane ledvične prekrvitve (24). Pri KLP se tudi neprizadeti nefroni prilagodijo povečani obremenitvi, vendar premalo, da bi nadomestili propadle nefrone. Zato je GFR na ledvico zmanjšana kljub povečani filtraciji na nefron (22). Padeč GFR je lahko prvi in edini znak ledvične bolezni. 50% izguba funkcionalnih nefronov zmanjša hitrost glomerulne filtracije za približno 25% (1).

KLP je zaradi naraščajoče incidence, prevalence, umrljivosti in visokih stroškov postalo velik svetovni zdravstveni problem (20). Posledice KLP se poleg ledvične odpovedi zrcalijo na skoraj vseh organskih sistemih, najpogostejši zaplet pa so srčno-žilne bolezni. Zaradi pomanjkljive opredelitve in klasifikacije KLP doslej prepogosto niso prepoznali in zdravili. V

1. Uvod

želji po boljši obravnavi in skrbi za bolnike so nastale najnovejše smernice o vrednotenju in klasifikaciji KLP, ki jih je razvila Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI). Smernice obsegajo definicijo in klasifikacijo stopenj KLP, temeljijo predvsem na oceni GFR, upoštevajo pa tudi laboratorijske kazalce ledvične okvare (6) (preglednica II).

Preglednica II: Klasifikacija KLP po KDOQI (20).

stadij	opis	ocena GFR	
		mL/min/1.73 m ²	mL/s/1.73 m ²
1	prisotna ledvična okvara, normalna do povečana GFR	> 90	> 1,5
2	ledvična okvara z blago zmanjšano GFR	60-89	1 - 1,5
3	zmerno zmanjšana GFR	30-59	0,5 - 1
4	izrazito zmanjšana GFR	15-29	0,25 - 0,5
5	ledvična odpoved	< 15	< 0,25

Sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija in glomerulonefritis so v svetu najpogostejši vzroki dokončne odpovedi ledvic (25).

➤ Pri sladkorni bolezni se v bazalni membrani glomerulnih kapilar poveča glikacija in tvorba kolagena, upočasni se njegova razgradnja ter zmanjša sinteza heparan sulfata. To povzroči zadebelitev bazalne membrane. Zaradi presežka glukoze propadajo tudi podociti, znotraj katerih se glukoza pretvarja v sorbitol. Ta poviša osmolarnost celice, v podocit vstopa voda in celica propade. Z zadebelitvijo bazalne membrane in propadom podocitov se zmanjša lumen kapilar, kar ustvarja vedno večji tlak. Ta poveča filtracijo, a z zmanjšanjem števila podocitov in z manj heparan sulfata se poveča prepustnost glomerulov za beljakovine. Beljakovine se začnejo nalagati v mezangijskem matriksu in povzročajo fibrozo (3).

➤ Arterijska hipertenzija z zvečanim tlakom v ledvicah mehansko deformira glomerulne kapilare in mezangijske celice. To izzove sproščanje reparacijskih mediatorjev, to je citokinov in angiotenzina II. Ponavljanju mehanskih poškodb glomerula in posledičnih reparacij sledi glomeruloskleroza, katere stanje lokalni dejavniki, kot je npr. proteinurija, samo še poslabšajo (26).

➤ Večina glomerulonefritisov nastane kot posledica krožečih ali in situ nastalih imunskih kompleksov. Ti se vežejo na glomerulno membrano oz. se odlagajo v tkivu zaradi zmanjšane sposobnosti odstranjevanja. Imunske komplekse odstranjuje komplement in celice mononuklearnega makrofagnega sestava. Ob aktivaciji komplementa nastane litični kompleks, ki povzroči lizo celic, sproščajo se pa med drugim tudi biološki peptidi, kot so npr. kemotaktični dejavnik, ki pritegne vnetne celice. Rezultat je poškodba tkiva in nastanek vnetja, kar vodi v glomerulno fibrozo z zmanjšanjem GFR (7).

1.6. Z zdravili povzročeno ledvično popuščanje

Mnogo zdravilnih učinkovin se delno ali v celoti izloča iz telesa skozi ledvice. Pri bolnikih z okrnjeno ledvično funkcijo lahko aplikacija standardnih odmerkov takih učinkovin privede do akumulacije v telesu z dosegom toksičnih koncentracij (27). Ledvice so v stiku s ksenobiotiki še posebej močno izpostavljene morebitnim poškodbam. Razlog je v relativno visokem pretoku krvi skozi ledvice, prav tako pa tudi zaradi lastnosti tubulnega epitelija, ki je s številnimi encimi in učinkovitim transtubularnim transportom sposoben v veliki meri skoncentrirati urin in topljence v njem. Tako je tubulni epitelij izpostavljen višjim koncentracijam kot druga tkiva v telesu (28, 29).

Preglednica III: Zdravila, najpogosteje povezana z ledvičnim popuščanjem.

ALP					f
a	b	c	d	e	KLP
predledvično ALP	glomerulopatija	akutni intersticijski nefritis	akutna tubularna nekroza	obstrukcija pretoka urina	
NSAID	NSAID	diuretiki	aminoglikozidi	amfotericin B	NSAID
ACE inhibitorji	penicilamin	antibiotiki	kontrastna sredstva	metotreksat	ciklosporin
ciklosporin	kaptopril	NSAID	ciklosporin	aciklovir	
diuretiki	zlato				

Legenda: *ALP* = akutno ledvično popuščanje; *KLP* = kronično ledvično popuščanje; *NSAID* = nesteroidni antirevmatiki; *ACE inhibitorji* = inhibitorji angiotenzinske konvertaze.

a) Z zdravili povzročeno **predledvično** ALP nastane zaradi dejavnikov, ki vplivajo na tlak in prekrvljenost glomerulov. Tlak v glomerulnih kapilarah je nadzorovan s spreminjanjem upornosti aferentne in eferentne arteriole. Upornost aferentne arteriole nadzirajo vazodilatatorni prostaglandini, upornost eferentne pa angiotenzin II. V situacijah, ko je zmanjšana prekrvitev ledvic, se ohranja tlak v glomerulnih kapilarah z angiotenzinom II, ki povzroči konstrikcijo eferentne arteriole, in prostaglandini, ki povzročijo dilatacijo aferentne arteriole. Z uporabo zdravil, ki vplivajo na koncentracijo omenjenih mediatorjev, se spremeni kontrola prekrvljenosti glomerulov.

Nesteroidni antirevmatiki (NSAID) preprečijo vazodilatacijo aferentne arteriole, ACE inhibitorji pa preprečijo konstrikcijo eferentne arteriole. NSAID in ACE inhibitorji na ta način znižajo hidrostatski tlak v glomerulnih kapilarah. Posledično se zmanjša GFR. Stanje lahko vodi v ALP (30). Ciklosporin lahko povzroči vazokonstrikcijo obeh, aferentne in eferentne arteriole, s sledečim zmanjšanjem GFR. Diuretiki lahko povzročijo hipovolemijo in s tem zmanjšano prekrvitev ledvic (29).

b) Uporaba NSAID je povezana tudi z **glomerulopatijo**. Točni mehanizem z NSAID povečane glomerulne permeabilnosti ni znan. Možni vzrok je povečana razgradnja arahidonske kisline po lipooksigenazni poti in nastanek proinflammatoryh levkotrienov (29).

c) **Akutni intersticijski nefritis** lahko povzroči vrsta zdravilnih učinkovin. Najpogosteje je opažen pri uporabi nekaterih diuretikov (tiazidi, furosemid), antibiotikov (penicilini, cefalosporini, sulfonamidi, ciprofloksacin, rifampin) NSAID, H₂ antagonistov (cimetidin, ranitidin), alopurinola, fenitoina (29, 30).

Mehanizem, kako zdravilne učinkovine povzročijo akutni intersticijski nefritis ni popolnoma razjasnjen. Histološka slika kaže z monociti infiltriran intersticij s prisotnimi edemi. Najverjetnejši vzrok intersticijskega nefritisa, če so v infiltratu prisotni tudi eozinofilci, je ravno aplicirana zdravilna učinkovina. Pojavi se lahko tudi disfunkcija ledvičnih tubulov s prisotno piurijo, glikozurijo, aminoacidurijo in zmanjšano acidifikacijsko sposobnostjo ledvic (30).

d) Do **akutne tubulne poškodbe** lahko pride pri zdravljenju z aminoglikozidi, radiokontrastnimi sredstvi, amfotericinom B, cisplatinom in ostalimi.

1. Uvod

Pri 30% ljudeh, ki se zdravijo z aminoglikozidi več kot 7 dni, se pokažejo znaki nefrotoksičnosti (30). Aminoglikozidi primarno poškodujejo proksimalni del tubulnih celic ledvične skorje. Toksičnost je posledica povečane koncentracije teh organskih baz v ledvični skorji, saj se aminoglikozidi s kationskimi amino skupinami prosto filtrirajo in reabsorbirajo v proksimalnem tubulu preko pinocitoze. Razpolovna doba v ledvičnem tkivu doseže tudi do 100 ur (29). Incidenca nefrotoksičnosti z aminoglikozidi je večja pri dlje časa trajajočem zdravljenju. Prav tako kratki dozirni intervali z vzpostavitvijo konstantno visokih koncentracij vplivajo na še večjo toksičnost učinkovine (30).

Amfotericin B povzroči akutno popuščanje ledvic pri 80% bolnikov (30). Poškodba ledvičnih tubulov je posledica akutne vazokonstrikcije ledvičnih arteriol in spremembe permeabilnosti membran ledvičnih tubulov (30). Radiokontrastna sredstva zvišajo osmotski tlak v ledvicah in s tem povzročijo akutno vazokonstrikcijo. Verjetnost nefrotoksičnosti na račun nastale tubulne ishemije je še posebej povečana v primeru uporabe radiokontrastnih sredstev pri diabetesu, KLP, hipovolemiji in multiplem mielomu (29).

e) Intratubularna obstrukcija se pojavi pri aplikaciji zdravilnih učinkovin, ki precipitirajo v ledvičnih tubulih. Metotreksat se v 90% izloča skozi ledvice. V distalnih tubulih lahko precipitira tako nemetabolizirani metotreksat kot tudi njegovi netopni metaboliti. ALP lahko preprečimo z zadostno hidracijo in alkalizacijo urina. Do precipitacije zdravilne učinkovine in obstrukcije ledvičnih tubulov lahko pride pri visokih i.v. odmerkih aciklovirja. Kristalourijo so opazili tudi pri zdravljenju s ciprofloksacinom (30). **Obstrukcija sečevoda** zaradi retroperitonealne fibroze je najbolj pogosta pri dolgotrajni uporabi metisergida. Podobne neželene učinke lahko opazimo še pri pindololu, atenololu, ergotaminu in dihidroergotaminu (29).

f) Najpogostejši vzrok z zdravili povzročene **kroničnega ledvičnega popuščenja** je analgetična nefropatija. Kronična uporaba NSAID, še posebej v kombinacijah, lahko vodi v kronični intersticijski nefritis, papilarno nekrozo in KLP (28, 29). Z analgetiki inducirana nefropatija obsega 1-3% vseh v ZDA. Večino bolnikov z analgetično nefropatijo je v času nekaj let konzumiralo 2 do 3 kg analgetikov. Primarna poškodba se pojavi v ledvični sredici z nekrozo Henlejeve zanke in intersticija ledvične sredice. Ledvični tubuli atrofirajo in pride do fibroze intersticija. Vzrok nastanka papilarne nekroze je z analgetiki preprečena vazodilatacija

aferentne arteriole in s tem zmanjšana prekrvitev ledvične sredice. Predvideva pa se tudi, da k nekrozi papil prispeva lipidna peroksidacija, povzročena z metaboliti NSAID, saj z naraščajočim gradientom v ledvični sredici dosega metaboliti najvišje koncentracije ravno v ledvičnih papilah (29).

V stanju dehidracije in ledvične ishemije se paracetamol v večji meri akumulira v ledvični sredici. V odsotnosti zadostnega glutationa toksični metaboliti paracetamola povzročijo celično nekrozo. Acetilsalicilna kislina zmanjša koncentracijo glutationa preko zmanjšane sinteze prostaglandinov in sledeče ishemije ledvične sredice. Torej gre za sinergizem v nefrotoksičnem delovanju acetilsalicilne kisline in paracetamola (30).

1.7. Prilagajanje odmerjanja zdravil pri KLP

Odmerki učinkovin, ki se izločajo skozi ledvice, se prilagajajo v odvisnosti od ledvične funkcije. Pri tem se upošteva ECC ali ocena GFR po C&G ali MDRD enačbi. Vendar je pomembno, da je pri omenjenih ocenah ledvične funkcije serumska koncentracija kreatinina v stabilnem stanju. Začetnih odmerkov običajno ni potrebno prilagajati. Nadaljnji odmerki se lahko prilagajajo na več načinov. Bodisi se podaljša dozorni interval ob standardnem odmerku učinkovine bodisi ohrani standardni dozorni interval ob sočasnem zmanjšanju odmerka učinkovine, lahko pa oboje hkrati.

Posledica nepravilnega odmerjanja učinkovin pri KLP je lahko toksična ali neučinkovita terapija. Večje tveganje za razvoj dodatnih zdravstvenih problemov in neželenih učinkov zdravil ob nepravilnem odmerjanju je pri starejši populaciji bolnikov, ko imamo opravka s starostnim upadom ledvične funkcije in sočasno aplikacijo več zdravil pri zdravljenju komorbidnih stanj. KLP vpliva na koncentracijo učinkovin na več načinov: spremenjen je lahko pretok krvi skozi glomerule, glomerulna filtracija, tubulna sekrecija in reabsorpcija, ledvična bioaktivacija in metabolizem. Drugačen je lahko tudi obseg absorpcije, vezava učinkovin na proteine, volumen distribucije in neledvični očistek (23).

2. Namen dela

Poznavanje GFR je pomembno za prepoznavanje in opredelitev stadija ledvičnega popuščanja. Hkrati je GFR bistven podatek za optimizacijo odmerjanja učinkovin, ki se izločajo skozi ledvice. V splošni klinični praksi se GFR še vedno ocenjuje posredno preko serumske koncentracije kreatinina, ki je sam po sebi neobčutljiv in nezanesljiv pokazatelj stanja ledvične funkcije.

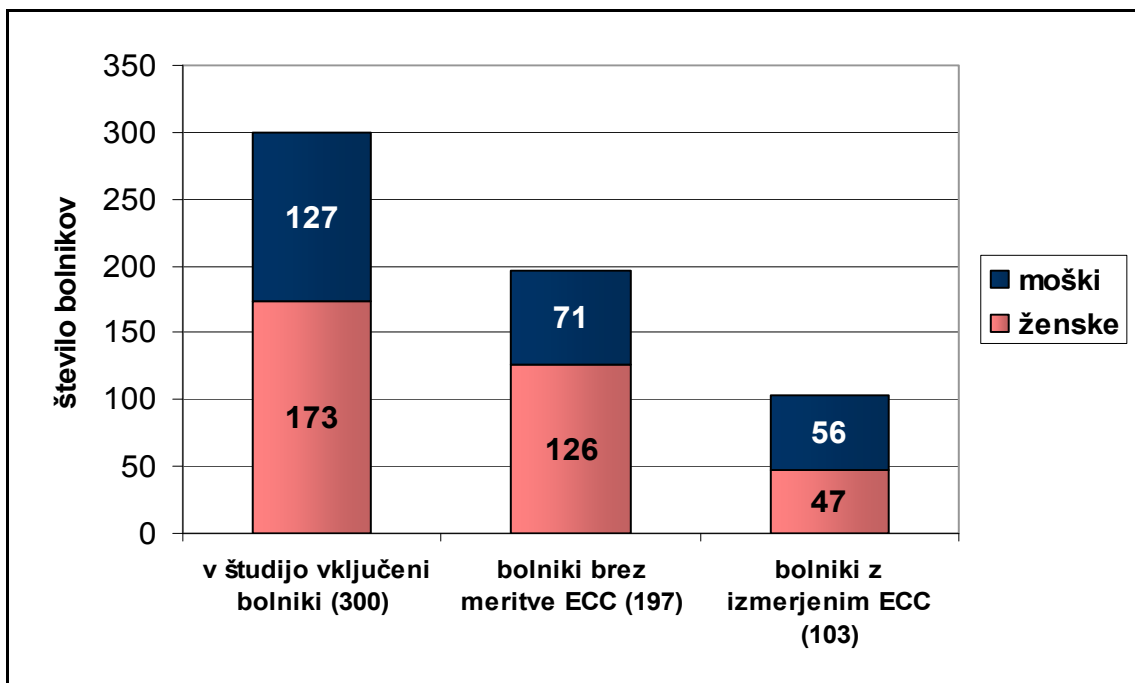
V naši nalogi nas bo zanimalo, v kolikšni meri je ledvično popuščanje prepoznano in tudi primerno opredeljeno glede na endogeni očistek kreatinina (ECC). Ugotovili bomo, ali je ocena ledvične funkcije s pomočjo enačb za oceno GFR primerna zamenjava za preiskavo ECC. Pregledali bomo terapijo bolnikov in primerjali potrebne prilagoditve odmerkov učinkovin glede na vrednosti ECC in ocene GFR po enačbi, ki bo opisala ledvično funkcijo najbolj skladno z ECC. Izsledki primerjav nam bodo pokazali, če je prilagajanje odmerjanja učinkovin glede na izračunane ocene GFR ustrezno prilagajanju odmerjanja glede na vrednosti ECC.

3. Materiali in metode

3.1. Izbira bolnikov

Vsem na novo sprejetim bolnikom smo s pomočjo prve meritve serumske koncentracije kreatinina (S_{Kr-1}) izračunali oceno hitrosti glomerulne filtracije po MDRD enačbi s štirimi spremenljivkami. Za določitev endogenega očistka kreatinina smo izbrali vse bolnike z oceno GFR manjšo od $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

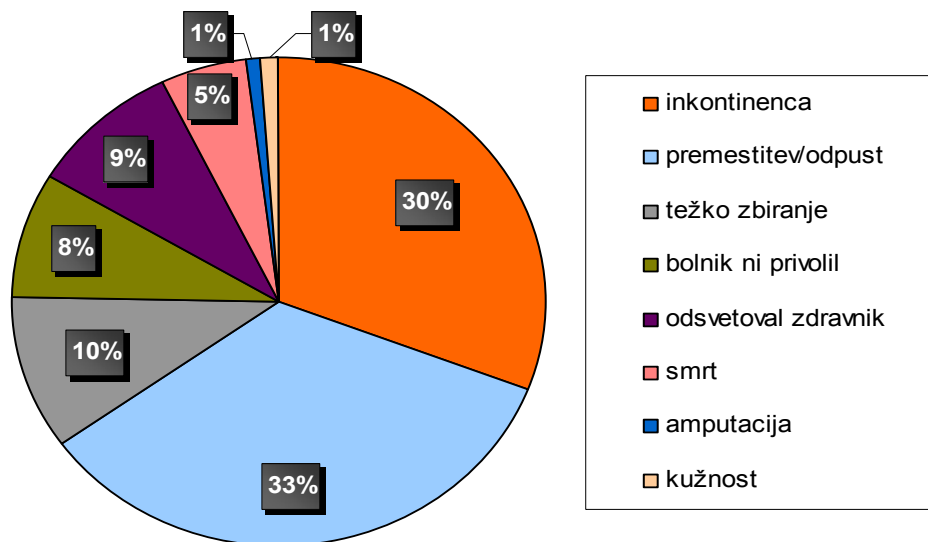
Nabor bolnikov je potekal od 28.5. do 23. 8. 2007 v Bolnišnici Golnik - KOPA. Od 2208 sprejemov je 300 (13,6%) bolnikov imelo oceno GFR manjšo od $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. 173 (58%) je bilo žensk in 127 (42%) moških (slika 2). Povprečna starost žensk je bila $77 \pm 9,2$, moških pa 75 ± 10 . ECC smo določili 103 bolnikom (*skupina ECC*, $N = 103$) (slika 2); 84 z dovoljenjem lečečega zdravnika in pisnim privoljenjem bolnika, 19 pa jih je izpolnjevalo pogoj za vključitev v raziskavo in so imeli preiskavo ECC opravljeno v okviru osnovnega spremljanja zdravljenja.



Slika 2: Porazdelitev v študijo vključenih bolnikov po spolu in glede na opravljeno preiskavo ECC.

3. Materiali in metode

Iz študije smo izključili bolnike z amputacijami, z mišično distrofijo in močno podhranjene. 197 (66%) bolnikom nismo določili ECC, in sicer zaradi sledečih vzrokov: inkontinenca, odpusta/premestitve iz bolnišnice, težav pri zbiranju 24-urnega urina, bolnikovega nesodelovanja, odsvetovanja zdravnika, smrti, amputacije, kužnosti (slika 3).



Slika 3: Porazdelitev bolnikov glede na vzrok neizpeljane preiskave ECC.

V skupini ECC je bilo 14 (14%) določitvev ECC nezanesljivih s stališča točnosti zbranega 24-urnega urina. Iz skupine 89 bolnikov z zanesljivo določenim ECC (*skupina ECC**, N = 89) smo izločili bolnike z nestabilno ledvično funkcijo (N = 17). Pri uvrstitvi bolnikov v skupino z nestabilno ledvično funkcijo smo upoštevali kriterije akutnega ledvičnega popuščanja:

- opredelitev ledvične funkcije s strani zdravnika ali
- sprememba vrednosti $S_{Kr} > 44,2 \mu\text{mol/L/dan}$ ali
- sprememba ocene GFR $> 25\%/dan$ ali
- oligurija (volumen 24-urnega urina $< 400 \text{ mL}$) (21).

Z ločitvijo skupine bolnikov z nestabilno ledvično funkcijo od skupine z zanesljivo določenim ECC smo dobili skupino bolnikov z zanesljivo določenim ECC in s stabilno ledvično funkcijo (*skupina ECC-STAB*, N = 72). Od *skupine ECC-STAB* smo ločili skupino bolnikov z malignim obolenjem in tako dobili *skupino ECC-R* (N = 55). Zanimala nas je namreč tudi korelacija med vrednostmi ECC in ocenami GFR po enačbah posebej pri bolnikih, ki ne prejemajo protitumorne terapije.

3. Materiali in metode

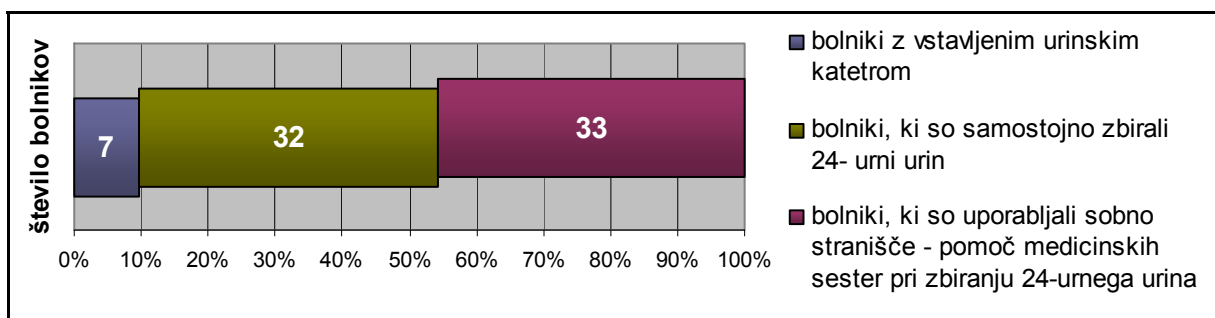
V skupini ECC-STAB smo preverili odmerjanje vseh zdravilnih učinkovin, katerih odmerki se prilagajajo v odvisnosti od stanja ledvične funkcije, razen odmerjanja nizko molekularnih heparinov in protitumornih zdravilnih učinkovin. Pregledali smo odmerjanje pred in med hospitalizacijo in tudi priporočene odmerke zdravilnih učinkovin po odpustu iz bolnišnice. Podatke o terapiji bolnikov smo dobili iz bolnišničnega računalniškega programa BIRPIS. V kolikor v anamnezah v BIRPISU ni bilo podatkov o zdravilih pred hospitalizacijo, smo podatke poiskali na kartici zdravstvenega zavarovanja (v programu BIRPIS). Za referenčne vrednosti odmerkov smo uporabili priporočila iz povzetkov temeljnih značilnosti zdravil (SMPC).

3.2. Odvzem vzorcev

Odvzem krvi je potekal v skladu s Priporočenimi postopki za odvzem venske krvi (31). Vse bolnike, pri katerih smo določevali ECC smo seznanili s postopkom **zbiranja 24-urnega urina**:

- > prvi dan ob določeni začetni uri je bolnik izpraznil mehur v stranišče;
- > naslednjih 24 ur se je zbiral urin v posebno zbiralno posodo, vključno z zadnjim uriniranjem, točno ob preteku 24 ur.

Na opisan način so zbirali 24-urni urin bolniki, ki so lahko samostojno hodili na stranišče in bolniki, ki so uporabljali sobno stranišče, le da so za zbiranje 24-urnega urina pri slednjih skrbele medicinske sestre. V tem primeru uriniranje neposredno v zbiralno posodo pogosto ni bilo mogoče in je bilo potrebno posamezne vzorce urina pretakati iz nočnih posod v zbiralne posode. Pri bolnikih z vstavljenim urinskim katetrom se je ob začetku zbiranja 24-urnega urina nastavila prazna urinska zbiralna vrečka, ki se je po preteku 24 ur izpraznila v zbiralno posodo za 24-urni urin (slika 4).



Slika 4: Porazdelitev bolnikov v skupini ECC-STAB glede na način zbiranja 24-urnega urina.

3.3. Merjenje analitov

Koncentracijo kreatinina v serumu in urinu so v klinično kemijskem laboratoriju izmerili s kinetično Jaffejevo reakcijo s slepim vzorcem in kompenzacijo. Analiza je bila izvedena na biokemičnem analizatorju Roche/Hitachi 912, proizvajalca Roche Diagnostics. Metoda je standardizirana glede na referenčno IDMS, validirana skladno z IVD direktivo EC in evalvirana v laboratoriju. V laboratoriju so uporabili naslednje reagente:

- kalibrator: C.f.a.s.
- kontrolni serumski vzorci: Precinorm U plus, Precipath U plus
- kontrolni urinski vzorci: Precinorm PUC, Precipath PUC.

Pri Jaffejevi reakciji tvori kreatinin s pikratom v alkalni raztopini rumeno oranžni kompleks. Intenziteta obarvanja je sorazmerna s koncentracijo kreatinina v raztopini. Z negativno kontrolo se minimizirajo interference z bilirubinom. V serumskih in plazemskih vzorcih se za kompenzacijo proteinov, ki reagirajo nespecifično v Jaffejevi reakciji, od končne koncentracije kreatinina odšteje 26 $\mu\text{mol/L}$.

3.4. Določanje endogenega očistka kreatinina

Za določitev ECC smo potrebovali serumsko koncentracijo kreatinina, koncentracijo kreatinina v 24-urnem urinu, volumen 24-urnega urina, čas zbiranja 24-urnega urina in bolnikovo telesno površino (10).

$$\text{ECC}(\text{mL/s}/1,73 \text{ m}^2) = \frac{U_{Kr} \times V_{dU} \times F}{S_{Kr} - 2} \times \frac{1}{t} \quad F = \frac{1,73 \text{ m}^2}{BSA}$$

$$\text{ECC}(\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2) = \text{ECC}(\text{mL}/\text{s}/1,73 \text{ m}^2) \times 60 \quad (\text{enačba } 9)$$

$$\text{ECC}(\text{mL}/\text{min}) = \text{ECC}(\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2) \times BSA/1,73 \text{ m}^2 \quad (\text{enačba } 10)$$

$$BSA = 0,007184 \times TM^{0,425} \times TV^{0,725}$$

U_{Kr} ...koncentracija kreatinina v urinu ($\mu\text{mol/L}$); V_{dU} ...volumen 24-urnega urina (mL); t ...čas zbiranja 24-urnega urina = 86400 s; S_{Kr-2} ...koncentracija kreatinina v serumu, izmerjena ob koncu zbiranja 24-urnega urina ($\mu\text{mol/L}$); F ...korekcijski faktor; BSA ...telesna površina bolnika (m^2); TM ...telesna masa (kg); TV ...telesna višina (cm); $1,73 \text{ m}^2$...povprečna telesna površina.

3.5. Ocena GFR po enačbah

Za analizo primerjav korelacij in srednjih vrednosti ocen GFR z ECC smo uporabili vrednosti, ki so bile prilagojene na povprečno telesno površino: ECC (enačba 9), MDRD (enačba 7), C&G (enačba 3), C&G (LBM) (enačba 5).

Za primerjavo porazdelitve bolnikov znotraj razredov odmerjanja zdravil in pri primerjavi prilagajanja odmerjanja zdravil smo uporabili enačbe, prilagojene na bolnikovo telesno površino oz. maso: ECC (enačba 10), MDRD (enačba 8), C&G (enačba 2), C&G (LBM) (enačba 4).

Serumska koncentracija kreatinina, ki smo jo uporabljali v enačbah, je bila ista kot tista, ki smo jo uporabili za določitev ECC (S_{Kr-2}).

3.6. Vrednotenje rezultatov

Podatke smo statistično obdelali s programoma Microsoft Office Excel 2003 in SPSS 15.0. Uporabili smo naslednje statistične teste: t-test značilnosti Pearsonovih korelacijskih koeficientov, Fisherjev z-test za primerjavo Pearsonovih korelacijskih koeficientov, Studentov t-test odvisnih vzorcev za primerjavo povprečij ocen GFR, McNemarjev test za primerjavo porazdelitve bolnikov znotraj posameznih razredov prilagajanja odmerjanja zdravil.

Preglednica IV: Orientacijske referenčne vrednosti klinično kemijskega laboratorija Bolnišnice Golnik - KOPA.

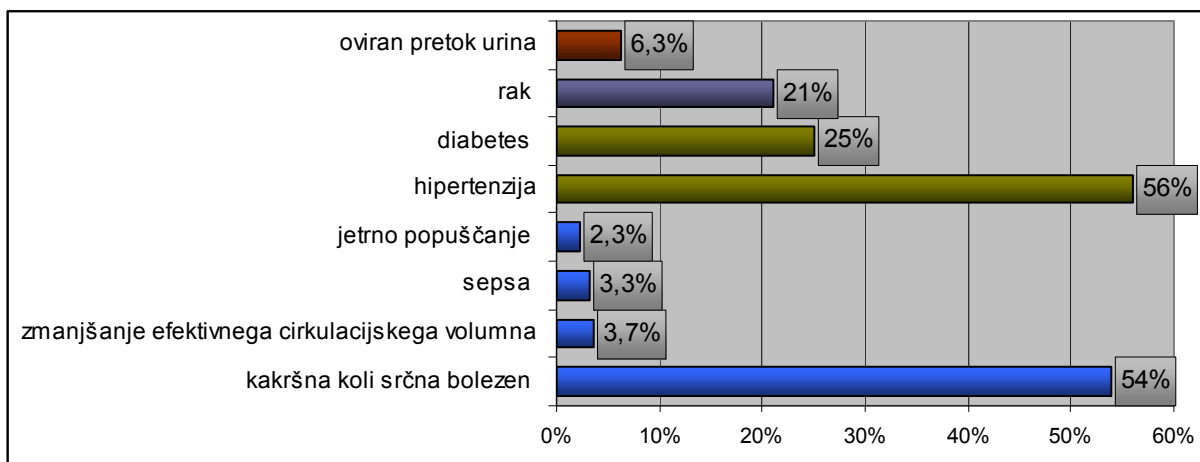
PREISKAVA		ENOTE SI	KONVENCIONALNE ENOTE
S-KREATININ	M	62 – 106 $\mu\text{mol/L}$	
	Ž	44 – 80 $\mu\text{mol/L}$	
GL. OČ-KREATININA		1,17 – 2,82 mL/s/1,73 m ²	70,2 – 169 mL/min/1,73 m ²

Legenda: *S-kreatinin* = serumska koncentracija kreatinina; *GL. OČ-KREATININA* = endogeni očistek kreatinina; *M* = moški; *Ž* = ženske.

4. Rezultati

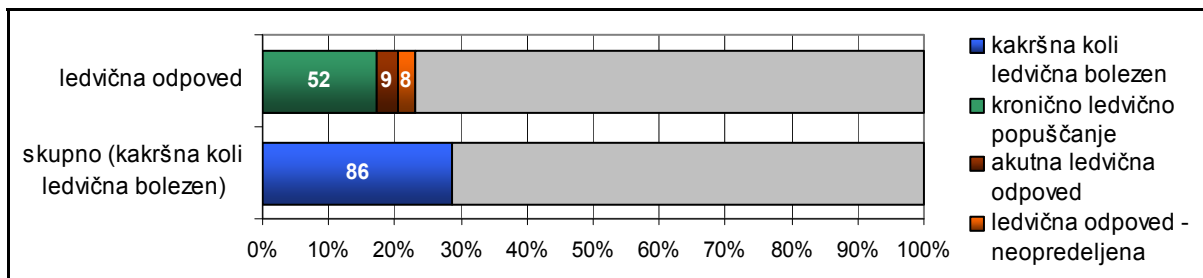
4.1. Bolezni bolnikov, vključenih v študijo

Bolniki, vključeni v študijo (N = 300), so imeli ob odpustu med drugimi šifrirane naslednje diagnoze: arterijska hipertenzija (56%), kakršna koli srčna bolezen (54%), srčno popuščanje (36%), diabetes (25%), rak (21%), obstrukcija pretoka urina (6,3%), jetrno popuščanje (2,4%), zmanjšanje učinkovitega cirkulacijskega volumna (3,7%), sepsa (3,3%) (slika 5).



Slika 5: Diagnoze ob odpustu pri v študijo vključenih bolnikih.

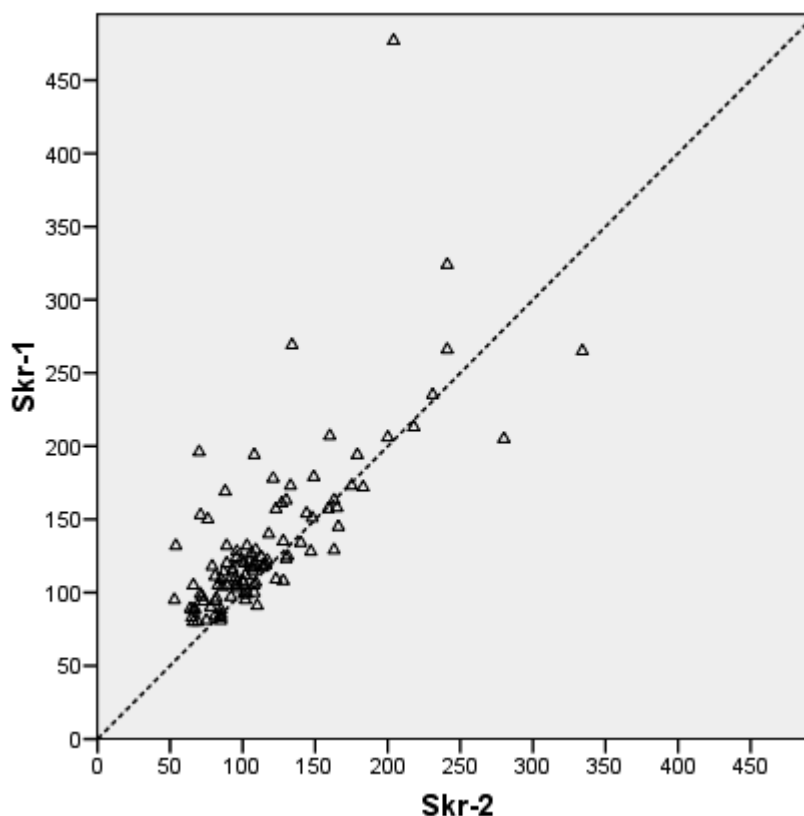
Pri manj kot tretjini bolnikov (29%), ki so imeli ob sprejemu oceno GFR po MDRD enačbi manjšo od 60 mL/min/1,73 m², smo ob odpustu našli šifrirano diagnozo za kakršno koli ledvično bolezen. Od tega je bila v 23% šifrirana ledvična odpoved, bodisi kronična (17,3%), akutna (3,0%) ali neopredeljena/oboje (akutno poslabšanje kroničnega popuščanja) (2,7%) (slika 6).



Slika 6: Odstotek šifriranih ledvičnih bolezni pri bolnikih, vključenih v študijo (N = 300).

4.2. Primerjava S_{K_r-1} in S_{K_r-2}

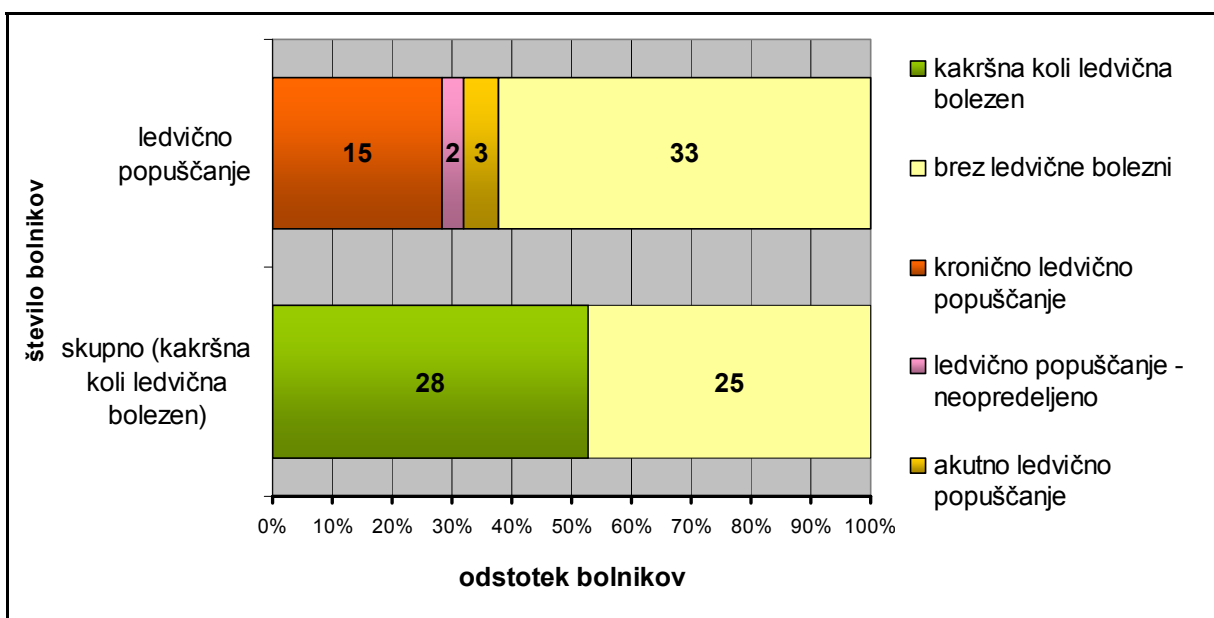
Pri bolnikih *skupine ECC* ($N = 103$) je bila serumska koncentracija kreatinina, izmerjena v prvih dneh hospitalizacije (S_{K_r-1}), v povprečju za $19 \mu\text{mol/L}$ višja od druge, izmerjene med preiskavo ECC (S_{K_r-2}). Povprečni čas med obema meritvama je bil 4,4 dni. Na grafu $x = S_{K_r-2}$, $y = S_{K_r-1}$ smo opazili, da je večina meritev S_{K_r} nad premico $x = y$ ($S_{K_r-1} = S_{K_r-2}$). Zaznali smo tudi večja odstopanja od premice $x = y$ pri višjih koncentracijah kreatinina. Torej višji je S_{K_r} (bodisi S_{K_r-1} ali S_{K_r-2}), večja je razlika v vrednostih para $S_{K_r-1} - S_{K_r-2}$. Tudi pri bolnikih z normalnimi vrednostmi S_{K_r-1} je opazno znižanje S_{K_r} po 4,4 dneh hospitalizacije (slika 7).



Slika 7: Odnos med serumsko koncentracijo kreatinina-1 (S_{K_r-1}) in serumsko koncentracijo kreatinina-2 (S_{K_r-2}) v *skupini ECC* ($N = 103$) (povprečni čas med obema meritvama je bil 4,4 dni).

4.3. Pregled diagnoz ledvičnih bolezni pri bolnikih z zanesljivo določenim ECC

Od 89 bolnikov z zanesljivo določenim ECC jih je 53 imelo vrednost ECC nižjo od spodnje referenčne vrednosti 70 mL/min/1,73 m² (1,17 mL/s/1,73 m²). Od teh 53 jih je le 28 (53%) imelo šifrirano kakršno koli ledvično bolezen bodisi je bila ta v šifri le omenjena. Od tega jih je 20 (38%) imelo šifrirano ledvično popuščanje; 15 (28%) kronično, 2 (3,8%) akutno, 3 (5,7%) pa neopredeljeno oz. oboje (akutno poslabšanje kroničnega ledvičnega popuščanja) (slika 8).



Slika 8: Diagnoze ob odpustu pri 53 bolnikih z ECC nižjim od 70 mL/min (1,17 mL/s).

4.4. Korelacija med ocenami ledvične funkcije v skupini ECC-STAB

Odnos med vrednostmi ECC in ocenami GFR, izračunanimi po enačbah MDRD, C&G in C&G (LBM), smo ugotavljali pri bolnikih v skupini ECC-STAB (N = 72). Pri vseh enačbah smo izračunali Pearsonov korelacijski koeficient (r) in determinacijski koeficient (r²). Določili smo p-vrednosti značilnosti povezav ocen GFR oz. ocen Cl_{Kr} z vrednostmi ECC in narisali graf razmerij vrednosti ECC ter ocen GFR po enačbah. Ugotavljali smo tudi značilnost razlik med posameznimi Pearsonovimi korelacijskimi koeficienti med sabo.

4. Rezultati

V skupini bolnikov *ECC-STAB* ($N = 72$) smo preizkušali hipotezo $H_0: \rho = 0$, ki predpostavlja, da je izračunani r le posledica naključnega vzorca, v katerem korelacija ne obstaja; pri stopnji tveganja $\alpha = 0,01$. Z veljavnostjo alternativne hipoteze $H_1: \rho \neq 0$ smo ugotovili statistično pomembno povezavo med ECC in recipročno vrednostjo serumske koncentracije kreatinina ($1/S_{Kr-2}$), oceno očistkov kreatinina po C&G in C&G (LBM) enačbi ter oceno hitrosti glomerulne filtracije po MDRD enačbi (preglednica V).

Preglednica V: Korelacija med ECC in ocenami GFR po MDRD enačbi, ocenami Cl_{Kr} po C&G formulah in recipročnimi vrednostmi S_{Kr-2} v skupini *ECC-STAB*.

	N	Korelacija z ECC (mL/min/1,73 m ²)		
		r	p	r ²
ECC (mL/min/1,73 m ²)	72	1		
MDRD (mL/min/1,73 m ²)		0,829	2,42*10 ⁻¹⁹	0,687
C&G (mL/min/1,73 m ²)		0,786	2,95*10 ⁻¹⁶	0,618
C&G(LBM) (mL/min/1,73 m ²)		0,833	1,10*10 ⁻¹⁹	0,694
1 / S _{Kr-2} (L/μmol)		0,717	1,42*10 ⁻¹²	0,514

Legenda: r = Pearsonov korelacijski koeficient; r^2 = determinacijski koeficient; p = p-vrednost ($\alpha = 0,01$, dvostranski test, Bonferroni-Holmsov popravek p-vrednosti); pri *ECC* = endogeni očistek kreatinina; *MDRD* = ocena GFR po MDRD enačbi; *C&G* = ocena Cl_{Kr} po Cockcroft-Gault enačbi; *C&G (LBM)* = ocena Cl_{Kr} po Cockcroft-Gault enačbi z uporabo mišične mase (LBM); $1 / S_{Kr-2}$ = recipročna vrednost serumskega kreatinina-2.

Z namenom ugotoviti razlike med posameznimi korelacijskimi koeficienti smo naredili Fisherjev z-test za primerjavo Pearsonovih korelacijskih koeficientov (preglednica II). Preizkušali smo hipotezo $H_0: \rho_1 = \rho_2 \dots = \rho_n$. Nismo dokazali statistično značilnih razlik v moči povezave med katero koli kombinacijo parov: ocena GFR po MDRD enačbi - ECC; ocena Cl_{Kr} po C&G enačbi - ECC; ocena Cl_{Kr} po C&G (LBM) enačbi - ECC ($\alpha = 0,05$, dvostranski test, Bonferroni-Holmsov popravek p-vrednosti) (preglednica VI).

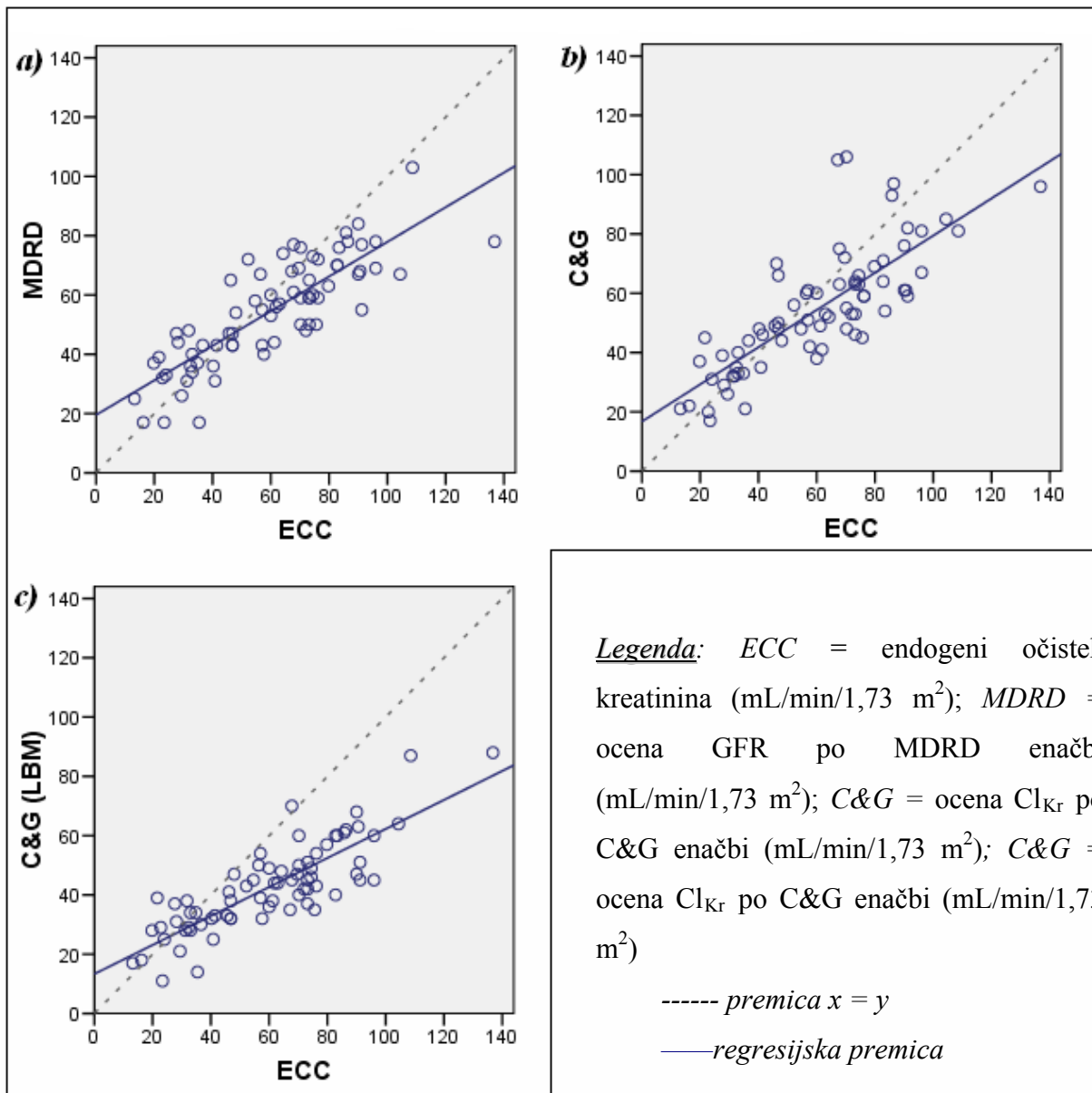
Preglednica VI: Fisherjeva transformacija korelacijskih koeficientov $r \rightarrow z$ in p-vrednosti primerjave korelacij med posameznimi enačbami.

				MDRD - ECC	C&G - ECC	C&G (LBM) - ECC
	N	r	z	p		
MDRD - ECC	72	0,829	1,16		3,04	3,28
C&G - ECC	72	0,698	0,863	3,04		1,59
C&G (LBM) - ECC	72	0,783	1,05	3,28	1,59	

Legenda: *ECC* = endogeni očistek kreatinina (mL/min/1,73 m²); *MDRD* = ocena GFR po MDRD enačbi (mL/min/1,73 m²); *C&G* = ocena Cl_{Kr} po C&G enačbi (mL/min/1,73 m²); *C&G* = ocena Cl_{Kr} po C&G enačbi (mL/min/1,73 m²); *N* = število bolnikov; *r* = Pearsonov korelacijski koeficient; *z* = Fisherjeve transformacije *r* vrednosti; *p* = p-vrednost ($\alpha = 0,05$, dvostranski test, Bonferroni-Holmsov popravek p-vrednosti).

Iz grafičnega prikaza odnosov med vrednostmi ECC in ocenami GFR, izračunanimi po enačbah MDRD (slika 9: a), C&G (slika 9: b) in C&G (LBM) (slika 9: c) smo pri vseh enačbah opazili, da ocene po enačbah pri višjih vrednostih ECC podcenijo ledvično funkcijo. Obratno je pri nižjih vrednostih ECC, ko enačbe precenijo ledvično funkcijo. MDRD enačba preceni GFR pri $ECC < 47$ mL/min/1,73 m² in podceni pri $ECC > 47$ mL/min/1,73 m² (slika 9: a). Vrednost ECC, nad katero C&G enačba podceni oz. pod katero enačba preceni Cl_{Kr} , je 45 mL/min/1,73 m² (slika 9: b). Za enačbo C&G (LBM) je ta vrednost ECC 26 mL/min/1,73 m² (slika 9: c), kar je vidno nižje kot pri MDRD in C&G enačbi.

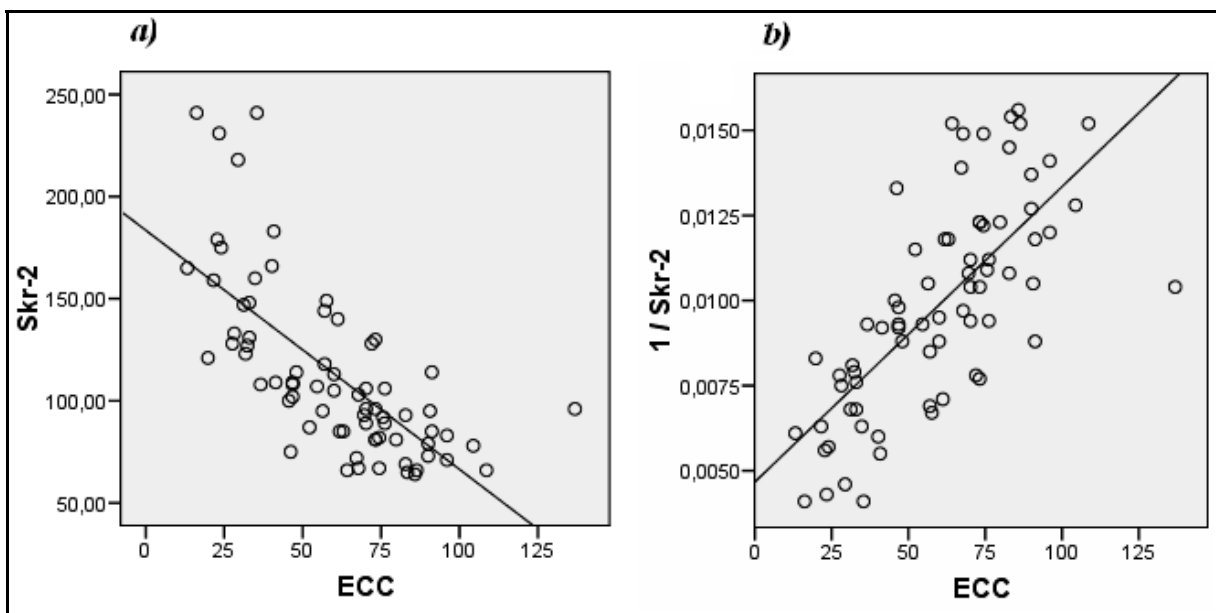
Od vseh točk na sliki 9 pride do največjih odstopanj od regresijske premice pri razmerju med ocenami Cl_{Kr} po C&G enačbi in vrednostmi ECC (slika 9: b). Le dve točki, ki najbolj odstopata na tem grafu, občutno prispevata k manjši korelaciji med ocenami Cl_{Kr} po C&G enačbi in vrednostmi ECC.



Slika 9: Odnos med vrednostmi ECC in: a) ocenami GFR po MDRD enačbi
 b) ocenami Cl_{Kr} po C&G enačbi
 c) ocenami Cl_{Kr} po C&G (LBM) enačbi.

4. Rezultati

Narisali smo graf povezave vrednosti ECC s serumskimi koncentracijami kreatinina (slika 10: a) in z recipročnimi vrednostmi serumskega kreatinina (slika 10: b). Pearsonov korelacijski koeficient za povezavo ECC s serumskim kreatininom ($r = -0,702$) je, gledano absolutno, manjši od korelacije med ECC in recipročnimi vrednostmi serumskega kreatinina ($r = 0,717$).



Slika 10: Odnos med vrednostmi ECC in:

- serumsko koncentracijo kreatinina,
- recipročno vrednostjo serumske koncentracije kreatinina.

Legenda: ECC = endogeni očistek kreatinina ($\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$); $S_{K_{r-2}}$ = serumska koncentracija kreatinina; $1/S_{K_{r-2}}$ = recipročna vrednost serumskega kreatinina.

— regresijska premica

4.5. Korelacija med ocenami ledvične funkcije v skupini ECC-/R

Odnos med vrednostmi ECC in ocenami GFR po enačbah smo opazovali tudi posebej v skupini bolnikov brez diagnoze malignega obolenja (*skupina ECC-/R*; $N = 55$). Korelacijski koeficienti so bili minimalno višji od tistih v *skupini ECC-STAB*. Najboljšo korelacijo sta pokazali enačbi C&G (LBM) in MDRD (preglednica VII).

Preglednica VII: Korelacija med ECC in ocenami GFR po različnih enačbah v skupini bolnikov ECC-/R.

Ledvični očistki po enačbah (mL/min/1,73 m ²)		N	Korelacija z ECC (mL/min)		
			r	p	r ²
MDRD	Skupina ECC-/R	55	0,831	3,93*10 ⁻¹⁵	0,691
C&G			0,789	7,94*10 ⁻¹³	0,623
C&G -LBM			0,834	2,63*10 ⁻¹⁵	0,696

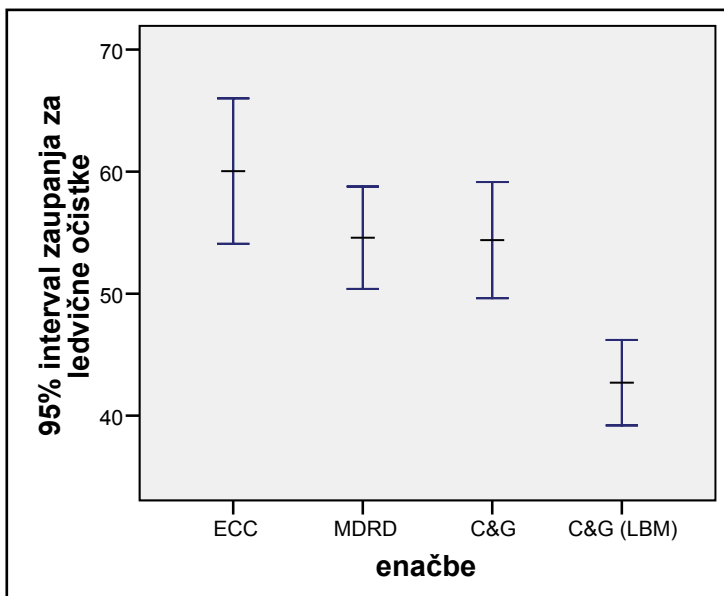
Legenda: ECC = endogeni očistek kreatinina (mL/min/1,73 m²); MDRD = ocena GFR po MDRD enačbi (mL/min/1,73 m²); C&G = ocena Cl_{Kr} po C&G enačbi (mL/min/1,73 m²); C&G = ocena Cl_{Kr} po C&G enačbi (mL/min/1,73 m²); N = število bolnikov; r = Pearsonov korelacijski koeficient; r² = determinacijski koeficient; p = p-vrednost (α = 0,01, dvostranski test, Bonferroni-Holmsov popravek).

4.6. Primerjava srednjih vrednosti ocen GFR v skupini ECC-STAB

Pri skupini bolnikov ECC-STAB (N = 72) smo izračunali srednje vrednosti ECC in ocene ledvičnih očistkov po MDRD, C&G in C&G (LBM) enačbi. Med seboj smo jih primerjali tudi glede na spol, starost in ITM. S Studentovim t-testom dveh odvisnih vzorcev smo dokazovali značilnost razlik med srednjimi vrednostmi ECC in srednjimi vrednostmi ocen ledvičnih očistkov.

Pri primerjavi srednjih vrednosti ocen GFR oz. Cl_{Kr} pri vseh 72 bolnikih smo ugotovili, da ima ECC najvišjo srednjo vrednost (60 mL/min/1,73 m²); srednji vrednosti ocene GFR po MDRD enačbi (55 mL/min/1,73 m²) in Cl_{Kr} po C&G enačbi (54 mL/min/1,73 m²) sta nižji, a blizu vsaksebi; srednja vrednost ocene Cl_{Kr} po C&G (LBM) enačbi je znatno nižja od srednje vrednosti ECC ter nižja tudi od srednjih vrednosti ocen ledvičnih očistkov po MDRD in C&G enačbi (43 mL/min/1,73 m²) (slika 11).

4. Rezultati



Legenda: *ECC* = endogeni očištek kreatinina (mL/min/1,73 m²); *MDRD* = ocena GFR po MDRD enačbi (mL/min/1,73 m²); *C&G* = ocena Cl_{Kr} po C&G enačbi (mL/min/1,73 m²); *C&G (LBM)* = ocena Cl_{Kr} po C&G (LBM) enačbi (mL/min/1,73 m²)

Slika 11: 95% interval zaupanja za vrednosti očištkov (mL/min/1,73 m²) po različnih enačbah v skupini *ECC-STAB*.

S Studentovim t-testom dveh odvisnih vzorcev smo pri bolnikih v skupini *ECC-STAB* preskušali hipotezo H_0 : razlika med srednjo vrednostjo ECC in srednjo vrednostjo po enačbah izračunanih ledvičnih očištkov je enaka nič ($H_0: \mu_d = 0$), pri stopnji tveganja $\alpha < 0,05$. Razlika med srednjo vrednostjo ocen GFR po MDRD enačbi in srednjo vrednostjo ECC se je pokazala kot statistično značilna ($p = 4,3 \cdot 10^{-3}$). Statistično značilna je tudi razlika med srednjo vrednostjo ocen Cl_{Kr} po C&G enačbi in srednjo vrednostjo ECC ($p = 3,2 \cdot 10^{-3}$) (Bonferroni – Holmsov popravek) ter enako pri C&G (LBM) in ECC je razlika med srednjimi vrednostmi prav tako značilna ($p = 6,0 \cdot 10^{-14}$) (preglednica VIII).

Preglednica VIII: Parni t-test odvisnih vzorcev (ECC in ocene GFR po enačbah).

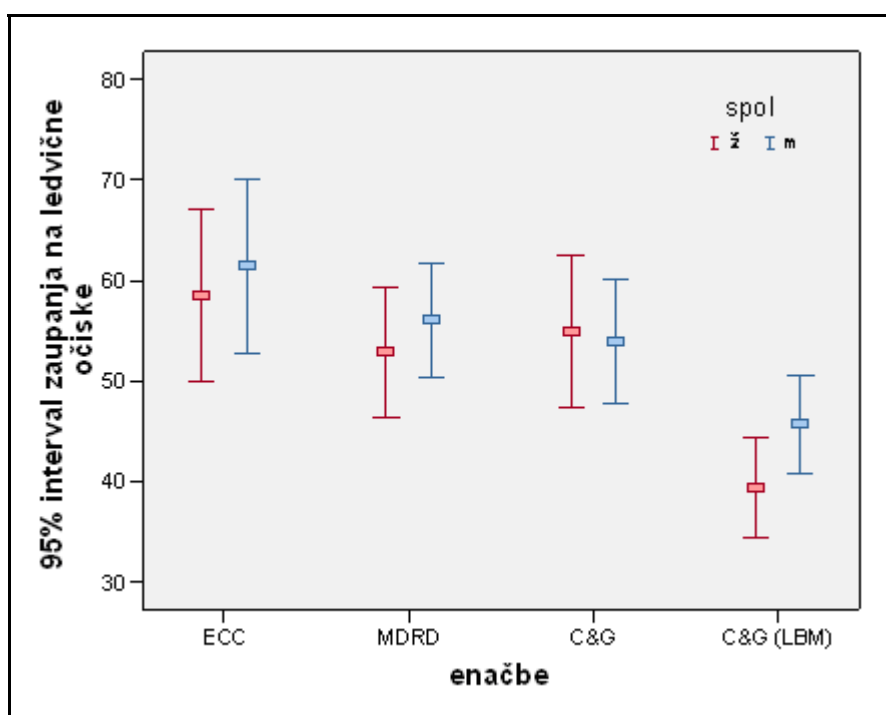
	N - 1	Povp. Δ	St. dev. Δ	t	P
ECC – MDRD	71	5,45	14,52	3,2	$4,3 \cdot 10^{-3}$
ECC – C&G		5,64	15,7	3,1	$3,2 \cdot 10^{-3}$
ECC – C&G z LBM		17,3	15,3	9,6	$6,0 \cdot 10^{-14}$

Legenda: $N - 1$ = stopinje prostosti; *Povp. Δ* = povprečje razlik ocen GFR; *St. dev. Δ* = standardna deviacija razlik ocen GFR; *t* = vrednost t statistike; *P* = p-vrednosti ($\alpha = 0,05$, dvostranski test, Bonferroni-Holmsov popravek); *ECC* – endogeni očištek kreatinina

4. Rezultati

(mL/min/1,73m²); *MDRD* = ocena glomerulne filtracije po *MDRD* enačbi (mL/min/1,73m²); *C&G* = ocena Cl_{Kr} po Cockcroft-Gaultovi enačbi; *C&G - LBM* = ocena Cl_{Kr} po Cockcroft-Gaultovi enačbi z uporabo mišične mase (*LBM*).

S primerjavo 95% intervalov zaupanja za ocene ledvičnih očistkov ločeno za moške (*N* = 38) in ženske (*N* = 34) smo ugotovili, da so srednje vrednosti v obeh skupinah, tako pri moških kot pri ženskah, najvišje pri *ECC*. Vrednosti *ECC* imajo tudi največji razpon rezultatov v primerjavi z ostalimi ocenami ledvičnih očistkov. Srednje vrednosti ledvičnih očistkov pri moških so po vseh enačbah večje od tistih pri ženskah, razen pri *C&G* enačbi (slika 12).



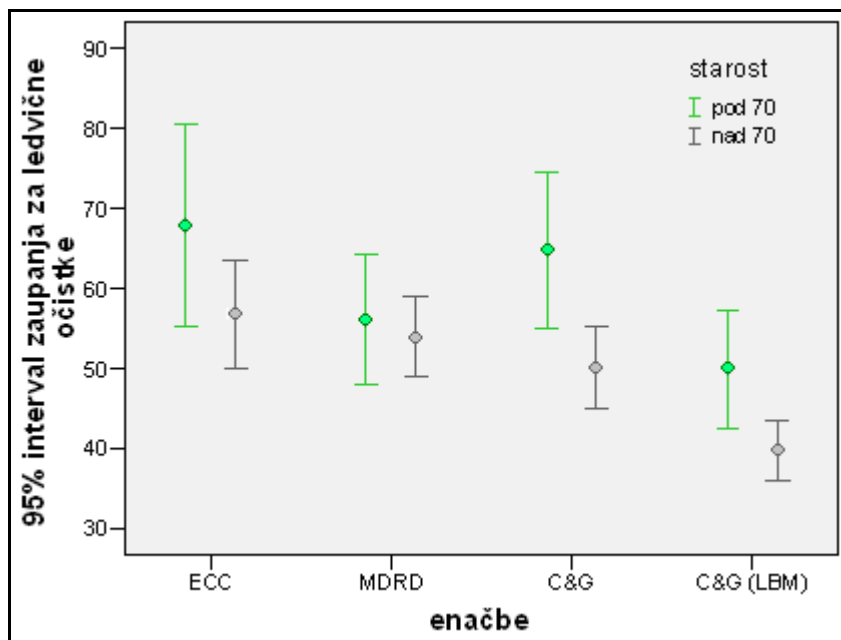
Slika 12: Primerjava srednjih vrednosti ledvičnih očistkov glede na spol.

Legenda: *ž* = ženske; *m* = moški; *ECC* = endogeni očistek kreatinina (mL/min/1,73 m²); *MDRD* = ocena GFR po *MDRD* enačbi (mL/min/1,73 m²); *C&G* = ocena Cl_{Kr} po *C&G* enačbi (mL/min/1,73 m²); *C&G (LBM)* = ocena Cl_{Kr} po *C&G (LBM)* enačbi (mL/min/1,73 m²).

S primerjavo srednjih vrednosti ocen GFR glede na starost smo bolnike razdelili v dve starostni skupini, in sicer na tiste, stare nad 70 let (*N* = 51) ter na mlajše od 70 (*N* = 21). Srednje vrednosti *ECC* in vseh ocen ledvičnih očistkov po enačbah so bile nižje v skupini

4. Rezultati

starejših od 70. Največja razlika srednjih vrednosti ledvičnih očiščkov med obema starostnima skupinama je bila pri C&G enačbi, le malo manjša pa pri vrednostih ECC. Najmanjša razlika je bila pri srednjih vrednostih ocen GFR po MDRD enačbi. Najnižje srednje vrednosti pri obeh starostnih skupinah smo opazili pri C&G (LBM) enačbi (slika 13).

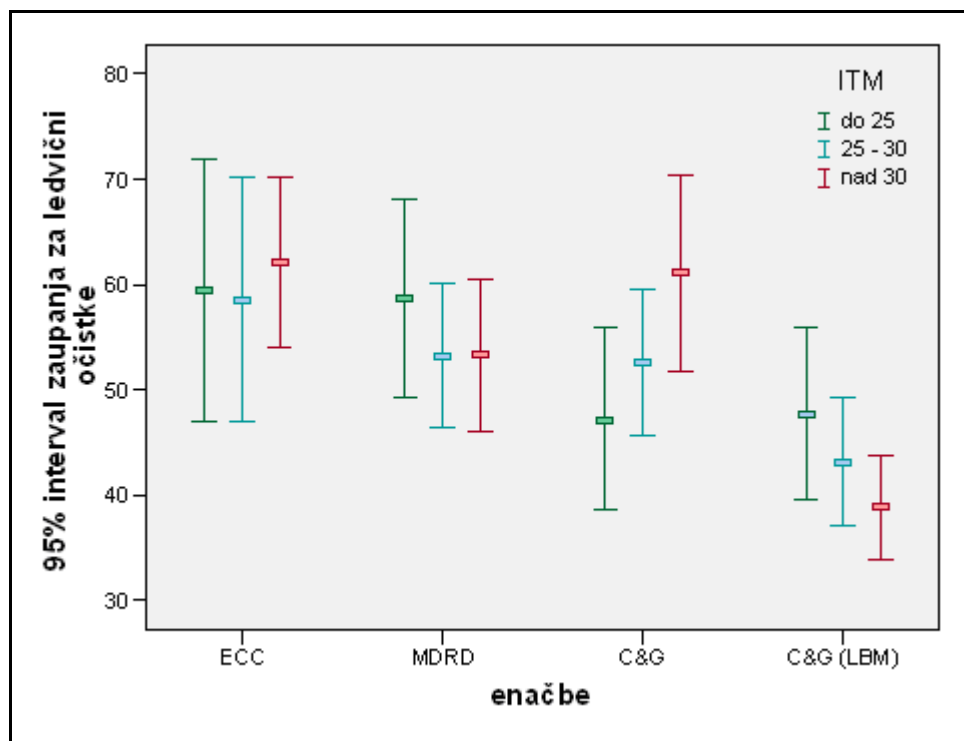


Slika 13: Primerjava srednjih vrednosti ECC in ocen GFR po različnih enačbah glede na razdelitev bolnikov na starostne skupine.

Legenda: *pod 70* = mlajši od 70 let; *nad 70* = starejši od 70 let; *ECC* = endogeni očišček kreatinina (mL/min/1,73 m²); *MDRD* = ocena GFR po MDRD enačbi (mL/min/1,73 m²); *C&G* = ocena Cl_{Kr} po C&G enačbi (mL/min/1,73 m²); *C&G (LBM)* = ocena Cl_{Kr} po C&G (LBM) enačbi (mL/min/1,73 m²).

Bolnike iz skupine *ECC-STAB* smo razdelili tudi v 3 skupine glede na indeks telesne mase (ITM) in opazovali vpliv ITM na srednje vrednosti ocen GFR. Prva skupina sestoji iz bolnikov z ITM < 25 (N = 17), druga z ITM 25 – 30 (N = 29) in tretja z ITM > 30 (N = 26). (slika 14). Iz srednjih vrednosti ECC smo ugotovili majhen vpliv ITM, višjo srednjo vrednost za ECC je bilo mogoče opaziti pri bolnikih z največjim ITM. Tudi pri MDRD enačbi ob primerjavi skupin z ITM med 25-30 in ITM nad 30 je bil vpliv ITM na srednjo vrednost ocene GFR minimalen, le pri bolnikih z ITM pod 25 je bila srednja vrednost ocene GFR nekaj višja. Velik vpliv ITM na srednje vrednosti ocen Cl_{Kr} smo zaznali pri C&G enačbi, kjer je z večanjem

ITM opažen močan porast srednje vrednosti ocene Cl_{Kr} . Tudi pri ocenah Cl_{Kr} po C&G (LBM) enačbi smo zaznali vpliv ITM, le da je odvisnost ocen Cl_{Kr} od višine ITM recipročna (slika 14).



Slika 14: 95% interval zaupanja za vrednosti ECC in ocen GFR po različnih enačbah v odvisnosti od indeksa telesne mase (ITM).

Legenda: ITM = indeks telesne mase; ECC = endogeni očistek kreatinina (mL/min/1,73 m²); MDRD = ocena GFR po MDRD enačbi (mL/min/1,73 m²); C&G = ocena Cl_{Kr} po C&G enačbi (mL/min/1,73 m²); C&G (LBM) = ocena Cl_{Kr} po C&G (LBM) enačbi (mL/min/1,73 m²).

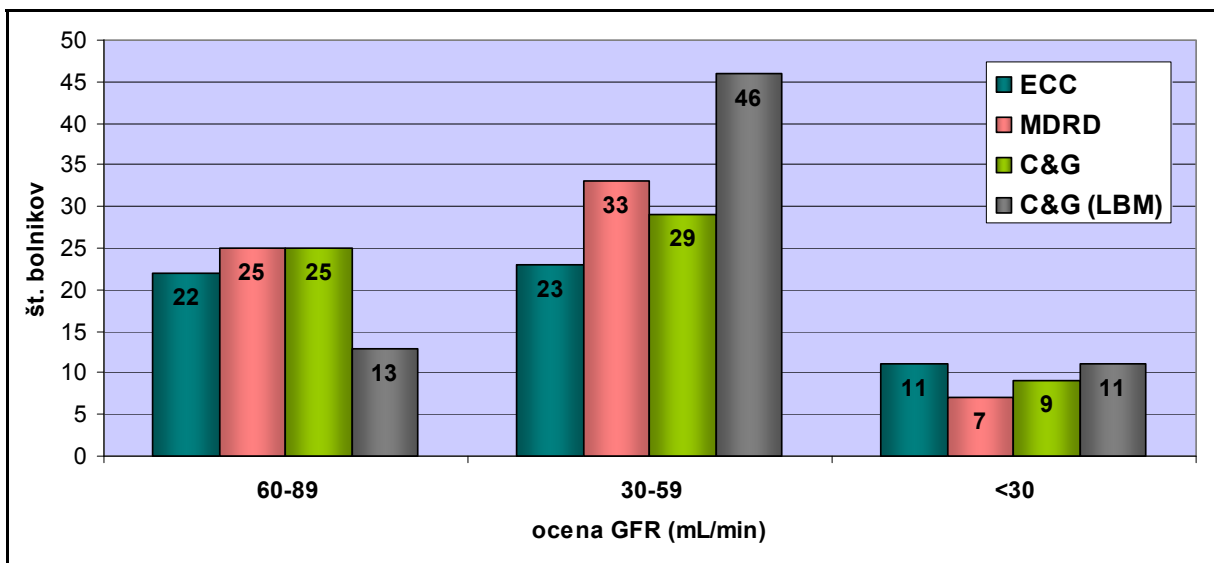
4.7. Porazdelitev bolnikov znotraj razredov prilagajanja odmerjanja zdravil

Porazdelitev bolnikov skupine ECC-STAB (N = 72) znotraj razredov prilagajanja učinkovin (60-89 mL/min – zdravila se ne prilagajajo, 30-59 mL/min – nekatera se prilagajajo, 0-30 mL/min – prilagajanje odmerkov večine zdravil, ki se prilagajajo v odvisnosti od ledvične funkcije) smo določili glede na vrednosti ECC in ocene ledvičnih očistkov po MDRD, C&G in C&G (LBM) enačbi. Pri tem smo upoštevali ocene GFR v mL/min, torej prilagojene na telesno površino (ECC, MDRD) oz. maso (C&G, C&G (LBM)). Z McNemarjevim testom smo ugotavljali razlike v porazdelitvi bolnikov znotraj razredov prilagajanja odmerjanja

4. Rezultati

učinkovin po MDRD, C&G in C&G (LBM) enačbi v primerjavi s porazdelitvijo glede na ECC.

Iz porazdelitve bolnikov znotraj intervalov 60-89 mL/min, 30-59 mL/min in 0-30 mL/min smo ugotovili zadovoljivo dobro ujemanje porazdelitve po MDRD in C&G enačbi. V razredu 60-89 mL/min smo opazili dobro ujemanje porazdelitve bolnikov po MDRD (25) in C&G (25) enačbi s porazdelitvijo glede na ECC (22), medtem ko je po C&G (LBM) enačbi v ta razred zapadlo občutno manj bolnikov (13). Ocene GFR po vseh enačbah uvrstijo v razred 30-59 mL/min več bolnikov kot ECC. Še posebej veliko razliko smo opazili pri C&G (LBM) enačbi, po kateri se je v ta razred uvrstilo kar 46 bolnikov, medtem ko se jih je po vrednostih ECC le 23. Razlika med MDRD (33) in C&G (29) uvrstitvijo bolnikov v razred 30-59 mL/min je majhna. Enačbe so v razred ledvičnih očistkov < 30 mL/min porazdeljevale bolnike najbolj skladno s porazdelitvijo po ECC. 11 bolnikov, isto kot pri porazdelitvi glede na ECC, jih je v ta razred uvrstila C&G (LBM) enačba. MDRD in C&G enačbi sta v ta razred uvrstili manj bolnikov, in sicer MDRD enačba 7, C&G pa 9 (slika 15).



Slika 15: Porazdelitev bolnikov v skupini ECC-STAB znotraj intervalov prilagajanja odmerjanja učinkovin.

Legenda: št. bolnikov = število bolnikov; ECC = endogeni očistek kreatinina (mL/min); MDRD = ocena GFR po MDRD enačbi (mL/min); C&G = ocena Cl_{Kr} po C&G enačbi (mL/min); C&G (LBM) = ocena Cl_{Kr} po C&G (LBM) enačbi (mL/min).

Z McNemarjevim testom z aproksimacijo v z-statistiko smo primerjali C&G, C&G (LBM) in MDRD enačbo z ECC. Testirali smo hipotezo H_0 : porazdelitev bolnikov v dva razreda (1. razred: ocena GFR > 60 mL/min; 2. razred: ocena GFR < 60 mL/min) glede na oceno GFR po enačbah je enaka kot pri porazdelitvi glede na ECC (dvostranski test, $N = 72$, $\alpha = 0,05$). V primeru porazdelitve po MDRD enačbi nismo ugotovili značilnih razlik ($p = 0,18$), prav tako so bile razlike neznačilne ob primerjanju porazdelitve po C&G enačbi in ECC ($p = 0,38$). Le pri C&G (LBM) enačbi smo pri testiranju porazdelitve bolnikov znotraj dveh razredov prilagajanja odmerjanja učinkovin ugotovili značilne razlike v primerjavi s porazdelitvijo bolnikov glede na vrednosti ECC ($p = 4,4 * 10^{-6}$).

4.8. Primerjava prilagajanja odmerjanja zdravil

Pri bolnikih *skupine ECC-STAB* ($N = 72$) smo pregledali odmerjanje naslednjih učinkovin:

- za akutno terapijo:

aminoglikozidi (gentamicin, amikacin, netilmicin); *cefalosporini* (ceftriakson, ceftibuten, cefotaksim, cefiksim, cefepim, ceftazidim); *fluorokinoloni* (levofloksacin, norfloksacin); *penicilini* (benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, amoksicilin (+ klavulanska kislina), piperacilin + tazobaktam, imipenem, kloksacilin); *glikopeptidni antibiotiki* (vankomicin); *makrolidi* (klaritromicin, roksitromicin); *tuberkulostatiki* (kapreomicin); *protivirusne učinkovine* (valaciklovir, ganciklovir); *antimikotiki* (amfotericin B, flukonazol); *nesteroidni antirevmatiki* (paracetamol, diklofenak).

- za kronično terapijo:

β *antagonisti* (atenolol); *antiepileptiki* (natrijev valproat, gabapentin); *diuretiki* (indapamid, furosemid); *ACE inhibitorji* (ramipril, enalapril, trandolapril, lizinopril, perindopril); *imunosupresivi* (ciklosporin, metotreksat); *antipsihotiki* (sulpirid); *nesteroidni antirevmatiki* (paracetamol, diklofenak); *inhibitorji ciklooksigenaze-2* (meloksikam); *mišični relaksansi* (baklofen); *hipoglikemične učinkovine* (glibenklamid).

Za prilagajanje učinkovin glede na stanje ledvične funkcije (ECC) smo upoštevali odmerne sheme iz SMPC. V *skupini ECC-STAB* ($N = 72$) smo opazovali ustreznost prilagajanja odmerjanja učinkovin oziraje na vrednosti ECC in naredili primerjavo s prilagajanjem

4. Rezultati

učinkovin glede na ocene GFR po MDRD in C&G enačbi. Pri tem smo upoštevali ocene GFR v mL/min, torej prilagojene na bolnikovo telesno površino (ECC, MDRD) oz. maso (C&G).

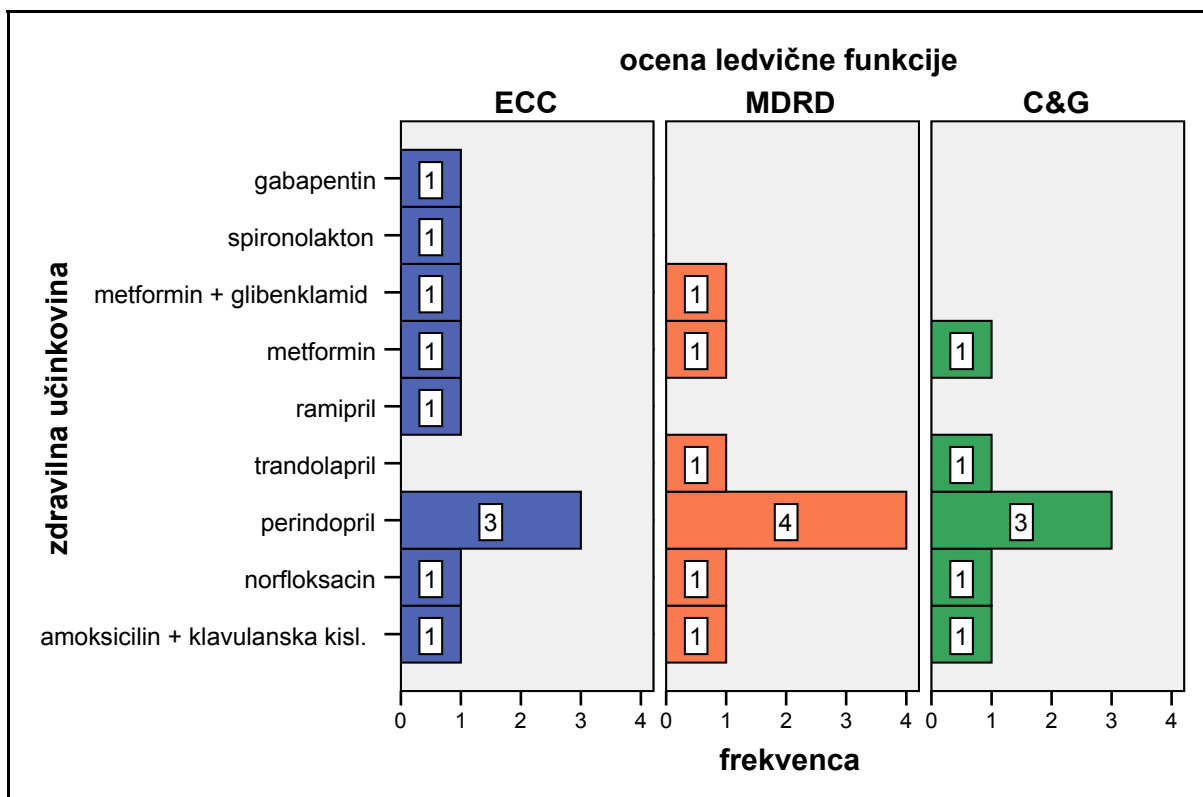
Število bolnikov, ki niso imeli prilagojenih odmerkov učinkovin, je dokaj skladno pri vseh ocenah ledvične funkcije. Po MDRD enačbi je bilo potrebnih 8 prilagoditev odmerkov, po C&G enačbi le 6, glede na ECC pa 7. Glede na ECC bi bilo potrebno prilagoditi odmerke dveh zdravil pri treh bolnikih, medtem ko po MDRD in C&G enačbi le pri enem. Število vseh potrebnih prilagoditev odmerkov učinkovin po MDRD enačbi (9) je podobno kot pri ECC (10), pri C&G pa bi jih bilo potrebno prilagoditi le 7 (preglednica IX).

Preglednica IX: Pogostost neprilagojenih odmerkov učinkovin pri bolnikih *ECC-STAB* (N = 72).

	Ocena GFR (mL/min)		
	ECC	MDRD	C&G
Št. bolnikov z neprilag. odm. učinkovin	7	8	6
Št. bolnikov z 2 neprilag. odm. učinkovin	3	1	1
Št. vseh neprilag. odm. učinkovin	10	9	7

Legenda: Št bolnikov z neprilag. odm. učinkovin = število bolnikov z neprilagojenimi odmerki učinkovin; Št. bolnikov z 2 neprilag. odm. učinkovin = število bolnikov z dvema neprilagojenima odmerkoma učinkovin; Št. vseh neprilag. odm. učinkovin = število vseh neprilagojenih odmerjanj učinkovin; ECC = endogeni očistek kreatinina (mL/min); MDRD = ocena GFR po MDRD enačbi (mL/min); C&G = ocena Cl_{Kr} po C&G enačbi (mL/min).

Učinkovine, katerih odmerki so bili najpogosteje neprilagojeni stanju ledvične funkcije, spadajo med inhibitorje angiotenzinske konvertaze. Izstopa perindopril, katerega odmerek je bil glede na vrednosti ECC in ocene GFR po C&G enačbi neprilagojen trikrat, po MDRD enačbi pa celo štirikrat. Gabapentin, spironolakton in ramipril so učinkovine, ki bi potrebovale prilagoditev odmerka glede na vrednosti ECC, glede na ocene GFR po MDRD in C&G enačbi pa ne. Obratno, po vrednostih ECC ni bilo potrebe po prilagoditvi odmerka trandolaprila, po MDRD in C&G enačbah pa (slika 16).

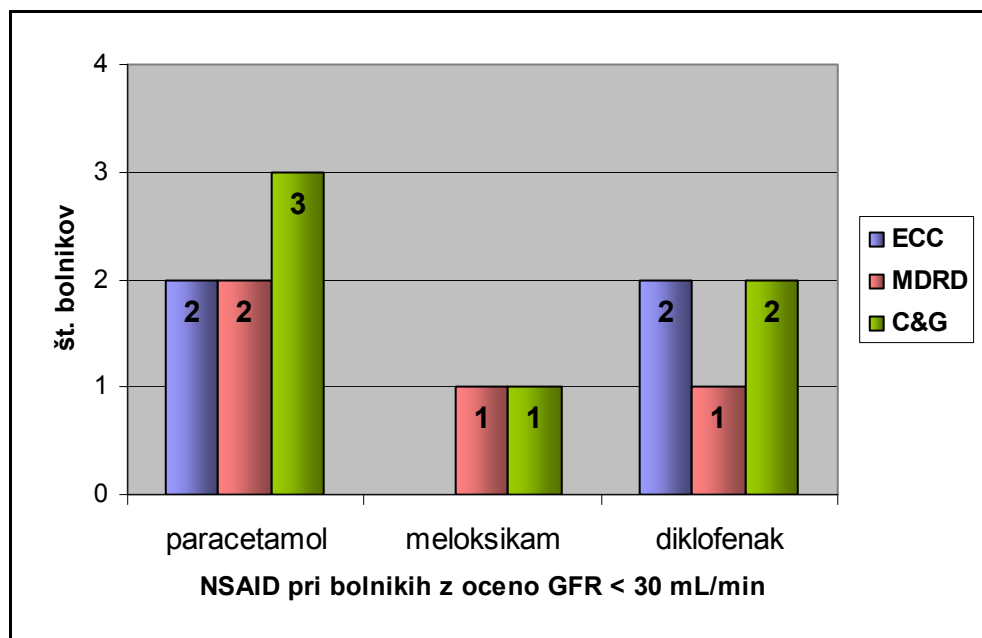


Slika 16: Primerjava frekvenc neprilagojenih zdravilnih učinkovin glede na različne ocene ledvične funkcije.

Legenda: *ECC* = endogeni očistek kreatinina (mL/min); *MDRD* = ocena GFR po MDRD enačbi (mL/min); *C&G* = ocena Cl_{Kr} po C&G enačbi (mL/min); *frekvenca* = frekvenca neprilagojenih zdravilnih učinkovin.

V SMPC ni strogih razmejitev, v katerem stadiju ledvičnega popuščanja naj bi se odmerki NSAID prilagajali. Večinoma je samo priporočeno prilagajanje odmerkov NSAID v skladu s stopnjo ledvične okvare (paracetamol), v primeru hude ledvične okvare (meloksikam), oz. je samo priporočena previdnost pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem (diklofenak). V skupini *ECC-STAB* smo pregledali število bolnikov, ki so se zdravili z NSAID in so imeli ECC, oceno Cl_{Kr} po C&G enačbi ali oceno GFR po MDRD enačbi nižjo od 30 mL/min (slika 17).

4. Rezultati



Slika 17: Primerjava števila bolnikov, ki so imeli oceno GFR po različnih metodah (ECC, MDRD ali C&G) < 30 mL/min in so se zdravili z NSAID.

Legenda: št. bolnikov = število bolnikov; NSAID = nesteroidni antirevmatiki; ECC = endogeni očistek kreatinina < 30 mL/min; MDRD = ocena GFR po MDRD enačbi < 30 mL/; C&G = ocena Cl_{Kr} < 30 mL/min po C&G enačbi

5. Razprava

Število bolnikov, vključenih v kronično nadomestno zdravljenje, se v svetu stalno povečuje. Zadnje desetletje se je število dializnih bolnikov povečevalo za približno 7% na leto, predvidevajo pa, da se bo število vseh bolnikov na dializi v roku 10 let podvojilo (2). V Evropi se je letna incidenca končne stopnje ledvične odpovedi v preteklem desetletju podvojila in dosegla približno 135 novih bolnikov na milijon prebivalcev (18). Kronično ledvično popuščanje (KLP) je zaradi naraščajoče incidence, prevalence, umrljivosti in visokih stroškov postala velik svetovni zdravstveni problem (20). Zaradi pomanjkljive opredelitve in klasifikacije KLP doslej prepogosto niso prepoznali in zdravili (6). To je botrovalo k nastanku najnovejših smernic za oceno, spremljanje in zdravljenje KLP, ki jih je razvila Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI). Stadiji KLP se po klasifikaciji KDOQI ugotavljajo na osnovi GFR, neodvisno od tipa ledvične bolezni (20).

Najboljši pokazatelj ledvične funkcije je GFR. Točne vrednosti za GFR dobimo z merjenjem očistkov inulina, iotalamata, radioizotopov. V splošni klinični praksi se določanje teh očistkov ne uporablja, ker je finančno in časovno potratno ter v primeru radioizotopnih očistkov dodatno obremenilno za bolnika (3, 9). V vsakdanji klinični praksi za oceno ledvične funkcije najpogosteje uporabljamo serumsko koncentracijo kreatinina (S_{Kr}) in endogeni očistek kreatinina (ECC), ki pogosto nista dovolj natančna. Na S_{Kr} vplivajo poleg GFR še drugi dejavniki, kot so izločanje kreatinina v tubulih, tvorba kreatinina in zunajledvično izločanje. Vrednosti S_{Kr} imajo zato pri zdravih osebah sorazmerno širok razpon, kar pomeni, da se lahko GFR zmanjša že na približno polovico normalne vrednosti, preden S_{Kr} poraste nad zgornjo mejo normale. S_{Kr} ne zrcali starostno pogojenega zmanjšanja GFR zaradi sočasnega, starostno pogojenega zmanjševanja mišične mase, pri čemer se zmanjša tudi nastajanje kreatinina. Zato za natančno oceno ledvične funkcije, odkrivanje zgodnjih stopenj KLP ali prilagajanje odmerjanja zdravil ni dovolj uporabljati samo podatek za S_{Kr} (6).

V naši raziskavi smo opazovali moč povezave med vrednostmi ECC in ocenami GFR po enačbah. Za primerjavo smo določili tudi Pearsonov korelacijski koeficient odnosa ECC s S_{Kr} .

5. Razprava

Pri bolnikih v skupini *ECC-STAB* smo ravno v razmerju vrednosti ECC s S_{Kr} opazili najslabšo korelacijo (-0,702). Nekoliko večjo, a še vedno nizko vrednost Pearsonovega korelacijskega koeficienta, gledano absolutno, smo zaznali pri korelaciji med ECC in recipročnimi vrednostmi serumskega kreatinina (0,714).

Zraven znane odvisnost S_{Kr} od več faktorjev (mišična masa, prehranjevalne navade, GFR, prisotne bolezni), smo v nalogi zasledili posebno vrsto nihanja S_{Kr} . Pri skupini bolnikov, za katero smo imeli podatke dveh serumskih koncentracij kreatinina ($N = 103$), smo ugotovili v povprečju višje vrednosti S_{Kr} , izmerjene v prvih dneh hospitalizacije (S_{Kr-1}). Druga vrednost S_{Kr} (S_{Kr-2}) je bila izmerjena v povprečju čez 4,4 dni, ob določitvi ECC. Razlog višje prve vrednosti S_{Kr} bi lahko bil v zmanjšani hidraciji bolnikov. Zaradi te so bile serumske vrednosti presnovkov relativno višje kot ob primerni hidriranosti. Vzrok bi lahko bil tudi akutno ledvično popuščanje, ki se je v bolnišnici, ob primerni hidriranosti in optimiziranem zdravljenju, izkazalo za reverzibilno. Prav tako bi kot možni vzrok povečane S_{Kr-1} lahko bila aktivacija simpatičnega živčnega sistema preko močno izraženih čustvenih stanj. Bolečina in strah sta pogosto prisotna na začetku hospitalizacije. Z noradrenalinom inducirana vazokonstrikcija aferentne arteriole, posledično zmanjšana prekrvitev ledvic in zmanjšan efektivni filtracijski tlak v ledvicah bi lahko bili vzrok znižanja GFR, ki je osnovna pot izločanja kreatinina iz telesa.

ECC velja kot občutljivejši pokazatelj stanja ledvične funkcije od serumske koncentracije kreatinina (8, 13). Vendar pa ECC prav tako ni zanesljivo merilo GFR. Pri zdravih ljudeh lahko ECC zaradi tubulne sekrecije preceni GFR za 10 – 40% (11, 13). S padcem GFR S_{Kr} nesorazmerno naraste in ECC lahko doseže tudi dvakratno vrednost inulinskega očistka (13). Za določanje ECC potrebujemo natančno zbran 24-urni urin. Zbiranje tega je povezano z napakami (8, 13). Najbolj zanesljivo zbran 24-urni urin je pri bolnikih z vstavljenim urinskim katetrom. V naši nalogi je bilo kateteriziranih le 10% od 72 bolnikov skupine *ECC-STAB*. 44% jih je urin zbiralo samostojno. Bolniki, še posebej starejši, včasih pozabijo na zbiranje in urinirajo v stranišče. Do izgub urina prihaja ob defekaciji, dogaja pa se tudi, da ob izgubljenem vzorcu bolniki nadomestijo le-tega z vodo ali vzorcem druge osebe (8, 33). Tudi v primeru 46% bolnikov, pri katerih so za točnost zbranega urina bile odgovorne medicinske sestre, ni mogoče govoriti o celovitosti zbranega vzorca 24-urnega urina. Do izgub je v tem

5. Razprava

primeru prišlo pri pretakanju urina iz sobnih stranišč in nočnih posod v zbiralne posode ter pri izgubi urina pri defekaciji (8). Posledično, zaradi vseh netočnosti, lahko intraindividualni koeficient variacije za ECC preseže 25% (13). ECC, določen z zbiranjem 24-urnega urina, ne daje točnejših vrednosti ocene GFR v primerjavi z ocenami GFR po enačbah. GFR se mora ocenjevati na podlagi ECC le v primerih, ko imamo opravka s posebnimi prehranjevalnimi navadami (vegetarijanstvo, kreatin kot prehrambeni dodatek) in abnormalno mišično maso (amputacija, mišična distrofija) (11, 13).

Prepoznavna ledvičnega popuščanja pri bolnikih, vključenih v študijo, je bila kljub določitvam ECC slaba. Od 53 bolnikov iz *skupine ECC**, z vrednostjo nižjo od spodnje referenčne in zanesljivo določenim ECC, jih je le 28 (53%) imelo šifrirano kakršno koli ledvično bolezen bodisi je bila ta v šifri le omenjena. Od tega jih je samo 20 (38%) imelo šifrirano ledvično popuščanje; 15 (28%) kronično, 2 (3,8%) akutno, 3 (5,7%) pa neopredeljeno oz. oboje (akutno poslabšanje kroničnega ledvičnega popuščanja).

Trenutno obstaja okrog 25 različnih enačb za oceno GFR. Pri večini so pri izračunu ocene GFR zahtevane dodatne informacije, kot so telesna masa in višina, oz. z njima povezana telesna površina. Ti podatki pogosto niso na voljo in to je slabost takih enačb (32, 34). Ena izmed njih je Cockcroft-Gaultova enačba (C&G enačba). Uporablja se za izračun ocene Cl_{Kr} in je zadnjih 30 let najpogosteje v uporabi. V C&G enačbi nastopajo tri spremenljivke: starost, S_{Kr} in telesna masa. Ocene Cl_{Kr} po C&G enačbi sistematično precenijo GFR zaradi tubulne sekrecije kreatinina. Enačba je manj točna pri starejših bolnikih in pri bolnikih z večjim ITM (11). Možnost, da bi klinični laboratoriji poročali ocene GFR skupaj s serumskimi koncentracijami kreatinina, se je ponudila z razvojem MDRD enačbe (32, 34). V zadnjem času je MDRD enačba najbolj promovirana enačba za oceno GFR (20, 35). Razvili so jo retrospektivno na podlagi študije vpliva proteinske diete in natančne kontrole krvnega tlaka na napredovanje kronične ledvične bolezni (Modification of diet in renal disease study). Temelji na meritvah ^{127}I -iotalamatnih očistkov pri 1628 odraslih s kroničnim ledvičnim popuščanjem. Sosledno je bila validirana na 1775 odraslih v African American Study of Kidney Disease. (18, 36). MDRD enačba normalizira GFR na povprečno telesno površino in ne potrebuje podatkov kot je npr. telesna masa (32). Izkazala se je kot dobra cenilka GFR pri bolnikih s

5. Razprava

kroničnim ledvičnim popuščanjem, pri diabetikih in pri bolnikih s presajenimi ledvicami (18, 32, 36). Ker je bila razvita na populaciji ledvičnih bolnikov, so ocene GFR po MDRD enačbi vprašljive pri zelo nizkih koncentracijah serumskega kreatinina; to je npr. pri zdravih odraslih, nosečnicah in otrocih (32). Enačba še ni bila testirana pri starejših od 70 let, bolnikih z resnimi komorbidnimi stanji, pri bolnikih z ekstremno telesno maso, mišično maso in posebnim načinom prehranjevanja (35).

Klinični laboratoriji naj bi po britanskih smernicah (UK Guidelines for Identification, Management and Referral), KDOQI smernicah in po priporočilih National kidney disease education program (NKDEP) poročali oceno GFR zraven vsake meritve S_{Kr} (20, 35). Predlagajo uporabo MDRD enačbe s štirimi spremenljivkami, in sicer različico, ki je prilagojena na metodo meritve serumskega kreatinina, ki je v uporabi v posameznem laboratoriju (35). Svetujejo, da ocene GFR po MDRD enačbi, ki so znotraj intervala 60-89 mL/min/1,73 m², pomenijo kronično ledvično popuščanje le v prisotnosti še drugih laboratorijskih kazalcev ledvične bolezni (proteinurija, albuminurija) (13). Po nekaterih priporočilih naj bi se vrednosti ocen GFR nad 60 mL/min/1,73 m² poročale v obliki > 60 mL/min/1,73 m² iz naslednjih razlogov: enačbo so razvili na populaciji z zmanjšano GFR; interlaboratorijske razlike v kalibraciji določevanja serumske koncentracije kreatinina odražajo največje napake pri oceni normalne do blago zmanjšane GFR; ocene GFR pod 60 mL/min/1,73 m² nakazujejo večjo klinično uporabnost (34, 35).

V nalogi smo hoteli ugotoviti, katera enačba opiše ledvično funkcijo najbolj skladno z ECC. Primerjali smo korelacije ocen GFR po enačbah z vrednostmi ECC pri bolnikih, ki so ob sprejemu v bolnišnico imeli oceno GFR po MDRD enačbi manjšo od 60 mL/min/1,73 m². Bolnike smo razdelili na skupino s stabilno ledvično funkcijo (*skupina ECC-STAB*, N = 72) in še v skupino, kjer smo iz skupine bolnikov s stabilno ledvično funkcijo izločili bolnike z diagnozo maligne bolezni (*skupina ECC-/R*, N = 55). V obeh primerih, v *skupini ECC-STAB* in *skupini ECC-/R*, smo opazili najboljšo korelacijo pri ocenah očistka kreatinina po C&G (LBM) enačbi (0,833, *skupina ECC-STAB*; 0,834, *skupina ECC-/R*). Ocene GFR po MDRD enačbi so izkazale prav tako zelo dobro korelacijo z ECC v obeh skupinah (0,829, *skupina ECC-STAB*; 0,831, *skupina ECC-/R*). Najnižje korelacijske koeficiente smo opazili pri ocenah Cl_{Kr} po C&G enačbi (0,786, *skupina ECC-STAB*; 0,789, *skupina ECC-/R*). Pri C&G enačbi

5. Razprava

smo namreč dobili pri bolnikih s prekomerno povišanim ITM vidno večje ocene Cl_{Kr} od vrednosti ECC. Pri takih bolnikih je telesna masa povečana zaradi znatnega odstotka maščevja, ki pa ne prispeva ničesar k povečani koncentraciji serumskega kreatinina. Vzrok najboljših korelacij C&G (LBM) vrednosti z ECC je bil v znani odvisnosti S_{Kr} od mišične mase. Pri C&G (LBM) enačbi upoštevamo le mišično maso telesa, sorazmerno s katero poteka produkcija kreatinina v telesu. S Fisherjevim z-testom smo hoteli ugotoviti morebitne razlike med posameznimi korelacijskimi faktorji ($r(\text{ECC-MDRD})$; $r(\text{ECC-C\&G})$; $r(\text{ECC-LBM})$). V kateri koli primerjavi korelacijskih koeficientov so bile razlike statistično neznačilne ($\alpha = 0,05$).

Kljub najboljši korelaciji pa je C&G (LBM) enačba pri primerjavi srednjih vrednosti ocen GFR vseskozi močno podcenila GFR. V skupini ECC-STAB je dajala značilno nižje vrednosti od ECC ($p = 6,0 \cdot 10^{-14}$). Tudi pri ocenah GFR po C&G in MDRD enačbi v skupini ECC-STAB smo opazili značilne razlike srednjih vrednosti v primerjavi z ECC ($p(\text{C\&G}) = 3,2 \cdot 10^{-3}$; $p(\text{MDRD}) = 4,3 \cdot 10^{-3}$). Razlog nižjih srednjih vrednosti vseh ocen ledvičnih očistkov je bil v tem, da so vse enačbe podcenile ledvično funkcijo pri višjih vrednostih ECC. V primerjavi srednjih vrednosti ledvičnih očistkov, ločeno pri moških in ženskah v skupini ECC-STAB, smo pri vseh ocenah GFR opazili nižje srednje vrednosti očistkov pri ženskah, razen pri ocenah Cl_{Kr} po C&G enačbi. Razloga za nižje srednje vrednosti je bila manjša mišična masa pri ženskah. Pri vrednostih ECC je bil faktor manjše mišične mase skrit v izmerjenih nižjih serumskih in urinskih koncentracijah kreatinina. Pri ocenah ledvičnih očistkov pa imamo za ženske dejanske koeficiente v enačbah; pri MDRD enačbi je ta 0,742, pri C&G in C&G (LBM) enačbah je ta 0,85. Kljub koeficientu 0,85 smo pri C&G enačbi dobili srednje vrednosti ocen Cl_{Kr} za ženske višje od tistih za moške. Razlog je bil v previsokih ocenah Cl_{Kr} pri ženskah z velikim ITM.

Pri primerjavi srednjih vrednosti ocen ledvičnih očistkov, ločeno pri starosti bolnikov nad 70 in pod 70 let, smo opazili pri večini enačb ter tudi pri ECC višjo srednjo vrednost pri bolnikih, ki so bili mlajši od 70 let. Izjema je bila le MDRD enačba, pri kateri ni bilo bistvene razlike v povprečju ocen GFR starejših in mlajših. Torej je imela starost v primerjavi z drugimi enačbam pri MDRD enačbi manjši vpliv na oceno GFR.

5. Razprava

Glavna prepreka pri implementaciji poročanja ocen GFR skupaj s serumskimi koncentracijami kreatinina je v standardizaciji določevanja kreatinina. Izmerjene vrednosti S_{Kr} se interlaboratorijsko razlikujejo zaradi uporabe različnih testov (32). Pri uporabi enačb za oceno GFR je torej pomembno, da je serumska koncentracija kreatinina določena na način, ki so ga uporabili v razvoju enačbe za oceno GFR, oz. se za implementacijo točnejših vrednosti S_{Kr} uvede v enačbo korekcijski faktor (32, 8). V klinično kemijskem laboratoriju Bolnišnice Golnik - KOPA, kjer so bile opravljene vse analize krvnih in urinskih vzorcev za diplomsko nalogo, določajo serumske koncentracije kreatinina z metodo kinetično modificirane Jaffejeve reakcije s kompenzacijo za nekreatininske kromogene, ki daje skladne rezultate z referenčno izotopno-dilucijsko masno spektrometrijo (IDMS). MDRD enačba, ki smo jo uporabili za oceno GFR v naši nalogi, je prilagojena uporabi IDMS standardiziranih vrednosti serumskega kreatinina. V razvoju C&G enačbe je bila metoda določevanja serumske koncentracije kreatinina kinetična Jaffejeva reakcija. Izmerjene vrednosti serumske koncentracije kreatinina po tej metodi bi bile višje od IDMS standardiziranih vrednosti. Posledično daje C&G enačba z uporabo standardiziranih vrednosti S_{Kr} višje rezultate.

Pri akutnem ledvičnem popuščanju S_{Kr} ni v stacionarnem stanju in zato tako ocene GFR po enačbah kot tudi vrednosti ECC niso relevanten podatek za natančno oceno stanja ledvične funkcije (13). Stadiji kroničnega ledvičnega popuščanja so definirani z ocenami GFR, ki so prilagojene na povprečno telesno površino (MDRD enačba, ECC), medtem ko so priporočila (SMPC) za prilagajanje odmerjanja zdravil podana za dejansko telesno površino bolnika (C&G, C&G (LBM)). Za prilagajanje odmerjanja zdravil s pomočjo MDRD enačbe ali ECC je zato potrebno vrednosti, prilagojene na povprečno telesno površino, prilagoditi na bolnikovo telesno površino (34, 13). Na podlagi na povprečno telesno površino prilagojenih ocen GFR lahko prilagajamo odmerke zdravil le v primeru, ko so tudi priporočene vrednosti GFR za prilagajanje odmerjanja zdravil prilagojene na povprečno telesno površino (23). Za pravilno prilagajanje zdravil je torej pomembno, da je ledvična funkcija pravilno ocenjena. V nalogi smo grafično primerjali porazdelitev bolnikov znotraj intervalov (60-89 mL/min, 30-59 mL/min, < 30 mL/min) ocen GFR, prilagojenih na bolnikovo telesno površino oz. maso. Ugotovili smo zadovoljivo uvrščanje bolnikov znotraj vseh treh intervalov glede na ocene GFR po MDRD in C&G enačbi, primerljivo s porazdelitvijo po ECC. Več odstopanj je bilo

5. Razprava

pri porazdelitvi po C&G (LBM) enačbi, ki je v razred 60-89 mL/min uvrstila občutno manj, v razred 30-60 mL/min pa preveč bolnikov v primerjavi z ECC. Z McNemarjevim testom smo tudi statistično ovrednotili primerljivost porazdelitve bolnikov glede na ocene GFR znotraj dveh intervalov: ocena GFR > 60 mL/min in ocena GFR < 60 mL/min. Pri tem nismo dokazali statistično značilnih razlik v porazdelitvi bolnikov po MDRD in C&G enačbi v primerjavi s porazdelitvijo glede na ECC ($\alpha = 0,05$). Pri enaki stopnji tveganja so bile razlike statistično značilne pri primerjavi porazdelitve bolnikov po C&G (LBM) enačbi s porazdelitvijo glede na ECC.

V nalogi smo pregledali tudi terapijo bolnikov *skupine ECC-STAB*. Zanimale so nas le učinkovine, katerih odmerki se prilagajajo pri okrnjeni ledvični funkciji. Glede na ECC je bilo 7 bolnikov takih, ki niso imeli optimalno prilagojenih odmerkov učinkovin, od tega so imeli trije po dve učinkovini neprilagojenih odmerkov. Po MDRD enačbi je bilo 8 bolnikov, ki niso imeli optimalno prilagojenih odmerkov učinkovin, po C&G enačbi pa je bilo takih le 6. Tako po MDRD kot C&G enačbi smo zaznali po enega bolnika, ki ni imel prilagojenih odmerkov dveh različnih učinkovin. Glede na ECC smo torej zaznali največ neprilagojenih odmerjanj učinkovin (10), po MDRD enačbi 9, po C&G pa 7. Učinkovine, katerih odmerki so bili najpogosteje neprilagojeni, spadajo v skupino inhibitorjev angiotenzinske konvertaze.

Dosledno prilagajanje odmerjanja zdravil je še posebej pomembno pri bolnikih z že aktiviranimi kompenzatornimi ledvičnimi mehanizmi za vzdrževanje GFR v mejah normale. To je pri bolnikih s prisotno hipovolemijo, retenco soli, srčnim popuščanjem, znano ledvično boleznijo, jetrnim popuščanjem, renovaskularnimi boleznimi, pomanjkanjem soli, pri bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki ali ciklosporinom in pri starejših (30). Tveganje za ALP je trikrat večje pri bolnikih, ki se zdravijo z NSAID (23). Za NSAID v SMPC večinoma ne piše, pri katerih vrednostih GFR bi se naj odmerki prilagajali, oz. so priporočila le opisna. Zaradi pogoste uporabe nas je zanimalo, koliko bolnikov z okrnjeno ledvično funkcijo (ocena GFR < 30 mL/min) se je zdravilo tudi z NSAID. Glede na oceno ledvične funkcije po C&G enačbi se je 6 bolnikov zdravilo z NSAID, po MDRD enačbi 4 in glede na ECC tudi 4.

Z zgodnjim odkrivanjem KLP je mogoče zmanjšati zaplete KLP in upočasniti upadanje ledvične funkcije. Stadiji KLP na podlagi klasifikacije NKF KDOQI temeljijo na oceni GFR s

5. Razprava

pomočjo Cockcroft-Gaultove ali MDRD enačbe. Ocene GFR po enačbah so dovolj točne in nikakor niso slabše od endogenega očistka kreatinina. Zaradi uporabe vrste različnih testov določanja serumskega kreatinina in različnih referenčnih vrednosti GFR je težko interpretirati rezultate primerjalnih študij C&G in MDRD enačbe. A večina zaključkov študij je, da MDRD enačba točneje oceni ledvično funkcijo pri bolnikih 3-5 stadija kronične ledvične bolezni (13, 8). V sklopu naše naloge ne moremo trditi, da MDRD enačba bolje oceni GFR. MDRD so razvili na veliki populaciji bolnikov s kroničnim ledvičnim popuščanjem, referenčne vrednosti pa so bili očistki ^{125}I -iotalamata, ki, za razliko od ECC, točno opišejo GFR. Referenčna vrednost v nalogi pa je bil ECC, ki ocenjuje GFR le posredno preko očistka kreatinina, poleg tega pa je preiskava ECC povezana z mnogimi netočnostmi. C&G enačba se je tako izkazala za enako dobro kot MDRD enačba ravno zaradi tega, ker je bila razvita z regresijsko analizo na podlagi vrednosti ECC.

6. Sklep

V okviru te diplomske naloge smo prišli do sledečih spoznanj:

- ▀ Endogeni očistek kreatinina zaradi potrebnega zbiranja 24-urnega urina ni praktičen za rutinsko določanje. Enačbe za izračun GFR oz. Cl_{Kr} so uporabnejše in enostavnejše za rutinsko poročanje ocen GFR skupaj s serumsko koncentracijo kreatinina.
- ▀ Pri bolnikih s komorbidnimi boleznimi in oceno hitrosti glomerulne filtracije manjšo od 60 mL/min/1,73 m² sta enačbi MDRD in C&G dajali podobno dobro oceno hitrosti glomerulne filtracije kot endogeni očistek kreatinina. C&G (LBM) enačba je vseskozi dajala prenizke ocene GFR.
- ▀ Podatek o telesni masi pri MDRD enačbi ni potreben, zato je v smislu vpeljave poročanja ocen GFR skupaj s serumskimi koncentracijami kreatinina uporabnejša od C&G enačbe.
- ▀ Za oceno stanja ledvične funkcije je potrebno upoštevati oceno GFR, prilagojeno na povprečno telesno površino. Za prilagajanje odmerkov zdravil pa je pomembno, da se ocene GFR, prilagojene na povprečno telesno površino, preračunajo na bolnikovo dejansko telesno površino.
- ▀ Porazdelitev neprilagojenih odmerkov zdravil glede na oceno ledvične funkcije po ECC je bila sprejemljivo skladna s porazdelitvijo glede na ocene GFR po MDRD in C&G enačbi.
- ▀ Prepoznavanje in šifriranje ledvičnih boleznih je bilo v nalogi, navkljub določitvam ECC, nezadovoljivo. Za optimirano zdravljenje komorbidnih bolezenskih stanj in ledvičnega popuščanja je potrebno posvetiti večjo pozornost stanju ledvične funkcije.
- ▀ Zaradi nizke prepoznave ledvičnih boleznih je bila s tem prevečkrat spregledana tudi potreba po prilagoditvi odmerka učinkovin, ki se izločajo skozi ledvice.

7. Literatura

1. Berne RM, Levy MN: Principles of physiology, 3rd ed., Mosby, St. Lois 2000: 506 – 508
2. Rupnik M: Fiziologija ledvic, Med Razgl, 2005; 44 (3): 235-256
3. Kocijančič A, Mrevlje F, Stajer D: Interna medicina, 3. izdaja, Littera picta, Ljubljana, 2005: 937 – 940
4. Tryggvason K, Wartiovaara J: How does the kidney filter plasma?, Physiology 2005; 20: 96-101
5. 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, Modification of Diet in Renal Disease Study Group, Ann Intern Med 1999; 130: 877-884
6. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L: Ocena glomerulne filtracije – primerjava serumskega kreatinina, serumskega cistatina C in enačb za izračun očistka, Zdrav Vestn 2006; 75: 255–262
7. Ferluga D, Vizjak A: Histopatologija in patogeneza glomerulonefritisa, Med Razgl 2005; 44 (3): 265-290
8. Stojanović N, Čvorišćec D, Rogić D.: Primjena jednačbi za procjenu klirensa kreatinina odnosno brzine glomerulne filtracije, Biochemia Medica, 2005; 25 (1-2): 1-8
9. Narins RG, Stein JH: Diagnostic techniques in renal disease, New York, Churchill Livingstone inc. 1992: 126-128
10. Anderson SC, Cockayne S: Clinical chemistry: Concepts and applications, McGraw-Hill Companies, Inc., 2003: 373-382
11. Thomas L, Huber AR: Renal function – estimation of glomerular filtration rate, Clin Chem Lab Med 2006; 44 (11): 1295-1302
12. Traynor J, Mactier R, Geddes CC, Fox JG: How to measure renal function in clinical practice, BMJ 2006; 333: 733–737
13. Lamb EJ, Tomson CRV, Roderick PJ: Estimating kidney function in adults using formulae, Ann Clin Biochem 2005; 42: 321-345
14. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, Nephron, 1976; 16: 31-41

7. Literatura

15. Saleem M, Florkowski CM, George PM, Woltersdorf WW: Comparison of two prediction equations with radionuclide glomerular filtration rate: validation in routine use, *Ann Clin Biochem* 2006 Jul; 43 (4): 309-313
16. 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
17. Hallan S, Astor B, Lydersen S.: Estimating glomerular filtration rate in the general population: the second Health Survey of Nord-Trondelag (HUNT II), *Nephrol Dial Transplant* 2006 Feb; 21: 1525-1533
18. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, Hostetter T, Levey AS, Panteghini M, Welch M, Eckfeldt JH: Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program, *Clin Chem* 2006 Jan; 52 (1): 5-18
19. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, de Jong PE: Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement, *Kidney Int.* 2004 Apr; 65 (4): 1416-1421.
20. Royal College of Physicians (RCP) and Renal Association: Chronic Kidney Disease in Adults: UK Guidelines for Identification, Management and Referral, 2006
21. Needham E: Management of acute renal failure, *Am Fam Physician*, 2005; 72 (9): 1739-1746
22. Rupnik M: Patološka fiziologija akutnega in kroničnega popuščanja, *Med Razgl*, 2005; 44 (3): 257-263
23. Munar MY, Singh H.: Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease, *Am Fam Physician* 2007 May 15; 75 (10): 1487-1496
24. Abuelo JG: Normotensive ischemic acute renal failure, *N Engl J Med* 2007; 357 (8): 797-805
25. Rahman M, Smith MC: Chronic renal insufficiency: A diagnostic and therapeutic approach, *Arch Intern Med* 1998; 158: 1743-1752
26. Ravera M, Re M, Deferrari L, Vettoretti S, Deferrari G: Importance of blood pressure control in chronic kidney disease, *J Am Soc Nephrol* 2006 Apr; 17: 98-103

7. Literatura

27. Sharpstone P: Prescribing for patients with renal failure, *British Medical Journal* 1977; 2: 36-37
28. Bennett MW: Drug nephrotoxicity: An overview, *Ren Fail* 1997; 19 (2): 221-224
29. Choudhury D, Ahmed Z: Drug-induced nephrotoxicity, *Med Clin North Am* 1997 May; 81 (3): 705-717
30. Mathew TH: Drug-induced renal disease, *Med J Aust.* 1992 May 18; 156 (10): 724-728
31. Piskar M: Priporočeni postopek za odvzem venske krvi, Slovensko združenje za klinično kemijo, Ljubljana, 1999
32. Panteghini M, Myers GL, Miller GW, Greenberg N: The importance of metrological traceability on the validity of creatinine measurement as an index of renal function, *Clin Chem Lab Med* 2006; 44 (10): 1287-1292
33. Marshall WJ, Bangert SK: *Clinical chemistry, fifth edition*, Mosby, London, 2004: 63-67
34. Anavekar N, Bais R, Carney S, Davidson J, Eris J, Gallagher M, Johnson D, Jones G, Sikaris K, Lonergan M, Ludlow M, Mackie J, Mathew T, May S, McBride G, Meerkin M, Peake M, Power D, Snelling P, Voss D, Walker R: Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: a position statement, *Clin Biochem Rev* 2005 Aug; 26 (3): 81-86
35. National Kidney Education Program: Suggestions for laboratories, June 2006, 1-5 (http://www.nkdep.nih.gov/resources/NKDEP_Suggestn4Labs_0606_508.pdf)
36. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, Hostetter T, Levey AS, Panteghini M, Welch M, Eckfeldt JH: Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program, *Clin Chem* 2006 Jan; 52 (1): 5-18

8. Priloga

Preglednica X: Podatki bolnikov z izmerjenim ECC (N = 103).

Št	Sk	Sp	St	TM	TV	S _{Kr-1}	S _{Kr-2}	U _{Kr}	V _{du}	ECC	MDRD	C&G	C&G (LBM)
1	1	0	65	74	158	85	85	13944	500	56	58	67	47
2	1	0	70	62	161	157	123	3494	900	19	37	39	34
3	1	1	77	96	178	119	116	12943	1100	69	53	52	41
4	1	0	88	60	155	91	110	11596	1000	80	41	32	27
5	1	0	72	85	150	99	103	5121	1500	50	46	56	30
6	1	1	61	67	165	206	200	4848	2500	42	30	32	31
7	1	1	62	79	173	120	101	6673	1750	72	65	67	60
8	1	1	66	72	172	122	99	9183	600	36	66	62	60
9	1	0	80	61	157	119	108	7431	1050	54	42	38	32
10	1	1	76	86	176	105	108	4653	2400	61	58	53	46
11	1	1	70	66	168	107	100	8127	1300	73	64	56	56
12	1	1	78	101	183	129	163	13083	950	41	36	37	29
13	1	0	75	87	171	88	85	1250	1250	43	57	60	44
14	1	1	67	84	170	112	102	6695	2210	89	63	65	53
15	2	0	81	65	165	104	86	11492	400	37	55	47	42
16	2	1	77	83	166	163	130	9354	1100	50	46	45	35
17	2	1	66	81	178	477	204	3613	3900	42	28	31	29
18	2	0	53	82	152	132	54	6788	1300	110	102	134	76
19	2	1	72	49	165	169	88	2419	2050	44	74	53	69
20	2	0	95	40	156	95	53	8543	650	94	93	46	58
21	2	1	52	68	176	269	134	6366	2500	78	49	52	56
22	2	1	73	71	170	196	70	10994	900	94	96	79	76
23	2	0	78	42	155	205	280	10113	300	10	14	12	15
24	2	0	84	83	149	150	76	4685	1800	76	63	62	33
25	2	1	64	104	184	153	71	7602	2150	122	97	104	81
26	2	0	82	89	165	99	101	4441	1400	38	46	47	31
27	2	1	54	96	187	163	163	12705	810	34	38	49	42
28	2	0	79	78	176	265	334	5904	850	9	12	13	12
29	2	1	83	74	175	122	117	10708	600	35	52	40	40
30	2	1	77	58	172	132	89	8027	1200	77	72	52	62
31	2	1	80	67	162	103	67	1052	1000	8	65	52	47
32	3	0	68	55	154	128	147	3411	1700	31	31	32	28
33	3	1	76	99	178	179	149	8118	1900	58	40	42	32
34	3	0	70	70	157	96	82	7195	1200	74	60	63	46
35	3	1	76	103	175	172	183	7599	1750	41	31	35	25
36	3	0	76	86	164	100	108	7362	1100	47	43	48	32
37	3	0	73	73	158	107	109	10882	600	41	43	46	33
38	3	1	72	61	164	207	160	4259	1800	35	37	33	34
39	3	1	79	78	174	105	89	12116	900	76	72	59	54

8. Priloga

40	3	0	78	60	153	84	81	7745	1000	73	59	53	42
41	3	1	86	55	168	109	123	3088	1700	32	48	32	38
42	3	1	68	70	174	110	95	8243	1600	91	68	61	63
43	3	1	73	71	179	105	66	8661	1300	109	103	81	87
44	3	0	83	56	169	83	65	10867	680	83	76	54	60
45	3	1	68	94	176	108	128	8253	1950	72	48	53	42
46	3	1	71	101	181	119	114	21328	900	91	55	59	45
47	3	1	74	57	162	117	114	6050	1200	48	54	44	47
48	3	1	68	93	176	134	140	14925	1000	61	44	49	38
49	4	1	63	108	175	145	166	8180	1500	40	36	48	32
50	4	0	90	63	155	158	165	5911	500	13	25	21	17
51	4	0	79	88	156	111	81	3860	2400	73	59	64	37
52	4	1	57	128	175	120	89	5611	2200	70	76	106	60
53	4	0	82	50	159	81	85	3745	1750	62	56	41	44
54	4	1	85	56	154	124	113	6192	1400	60	53	38	36
55	4	0	87	64	146	235	231	3501	2000	23	17	17	11
56	4	1	78	69	167	115	107	4792	1800	55	58	48	45
57	4	0	69	72	158	128	96	9723	1000	70	50	55	40
58	4	0	79	71	161	94	73	6808	1100	90	67	61	47
59	4	0	64	61	163	88	67	4452	1400	68	77	75	70
60	4	1	85	64	164	107	96	5521	1790	73	65	46	45
61	4	1	71	87	173	121	105	5549	1900	60	60	60	49
62	4	1	82	94	180	173	175	3423	2200	24	33	31	25
63	4	0	65	106	167	95	102	8486	1000	47	47	66	38
64	4	1	34	83	179	124	96	12244	1800	137	78	96	88
65	4	0	81	74	160	89	67	10494	700	74	73	66	49
66	4	0	84	72	162	97	92	7328	1400	76	50	45	35
67	4	1	58	81	175	140	118	9981	1100	57	55	61	54
68	4	1	76	97	172	127	106	17632	800	76	59	59	43
69	4	0	86	52	153	80	66	8366	620	64	74	52	48
70	4	0	78	74	156	194	108	6026	950	37	43	44	30
71	4	0	64	96	168	88	66	4421	2200	86	78	97	62
72	4	0	80	76	163	178	121	4079	900	20	37	37	28
73	4	1	89	55	160	173	133	4645	1050	28	44	29	31
74	4	0	85	80	156	80	69	11431	750	83	70	64	40
75	4	0	76	81	160	324	241	10024	1300	35	17	21	14
76	4	1	86	76	160	114	87	6797	1000	52	72	56	43
77	4	0	74	87	162	129	109	3682	2200	47	43	50	32
78	4	0	64	76	155	89	64	14515	550	86	81	93	61
79	4	0	76	72	154	108	100	12859	500	46	47	49	33
80	4	1	81	74	172	135	128	3680	1500	28	47	39	37
81	4	0	65	70	163	266	241	1706	3300	16	17	22	18
82	4	1	64	98	178	154	144	10568	1400	57	43	51	39
83	4	0	57	57	152	94	81	3705	2200	80	63	69	57
84	4	0	75	63	158	161	127	6293	900	32	36	35	29
85	4	1	75	100	174	132	103	10444	1190	68	61	63	45

8. Priloga

86	4	1	53	94	180	123	130	7045	2400	73	50	63	51
87	4	1	75	64	168	117	106	4864	2200	70	59	48	50
88	4	1	73	100	164	109	85	7780	1700	91	77	82	51
89	4	1	78	81	168	213	218	3670	2800	29	26	26	21
90	4	0	52	77	164	90	78	3883	3200	104	67	85	64
91	4	1	76	80	174	105	83	7514	1800	96	78	67	60
92	4	0	77	109	168	99	71	5572	2200	96	69	81	45
93	4	1	71	78	172	118	79	11353	1000	90	84	76	68
94	4	1	82	37	155	194	179	3630	1200	23	32	20	29
95	4	1	60	85	175	157	159	4444	1300	22	39	45	39
96	4	0	77	85	156	81	75	6673	800	46	65	70	41
97	4	1	75	85	175	151	148	7362	1100	33	40	40	34
98	4	0	75	63	158	83	85	3864	1900	63	57	53	44
99	4	1	75	105	171	114	93	8921	1300	70	69	72	47
100	4	1	74	71	160	105	95	3876	2000	56	67	60	50
101	4	1	67	86	175	116	93	6138	2100	83	70	71	60
102	4	0	76	158	158	97	72	8630	800	67	68	105	35
103	4	0	78	64	160	125	131	5419	1100	33	34	33	28

Legenda: $\check{S}t$ = številka bolnika; Sk = skupina bolnika (1 = nezanesljiv 24-urni urin; 2 = bolniki z nestabilno ledvično funkcijo; 3 = bolniki s stabilno ledvično funkcijo in diagnozo maligne bolezni; 4 = bolniki s stabilno ledvično funkcijo in brez diagnoze maligne bolezni; 3 + 4 = skupina bolnikov s stabilno ledvično funkcijo (*ECC-STAB*)); Sp = spol (0 = ženski, 1 = moški); St = starost (leta); TM = telesna masa (kg); TV = telesna višina (cm); S_{Kr-1} = serumska koncentracija kreatinina, pomejena ob začetku hospitalizacije ($\mu\text{mol/L}$); S_{Kr-2} = serumska koncentracija kreatinina, pomejena ob koncu zbiranja 24-urnega urina ($\mu\text{mol/L}$); U_{Kr} = koncentracija kreatinina v urinu ($\mu\text{mol/L}$); V_{dU} – volumen 24-urnega urina (mL); *ECC* – endogeni očistek kreatinina ($\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$); *MDRD* – ocena hitrosti glomerulne filtracije po *MDRD* enačbi ($\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$); *C&G* – ocena očistka kreatinina po Cockcroft-Gaultovi enačbi ($\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$); *C&G (LBM)* – ocena očistka kreatinina po Cockcroft-Gaultovi enačbi z vpeljano mišično maso ($\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$).

PRIVOLITEV V IZVAJANJE MEDICINSKE RAZISKAVE

IME in PRIIMEK PREISKOVANCA _____ leto rojstva _____

USTANOVA: KLINIČNI ODDELEK ZA PLJUČNE BOLEZNI IN
ALERGIJO

NASLOV RAZISKAVE: Primerjava izračunanih oGFR z izmerjenim
očistkom kreatinina

IZJAVA PREISKOVANCA:

Podpisani kot preiskovanec v raziskavi sem razumel metode raziskave. Vem, da je namen raziskave le spremljanje rednega zdravljenja. Obvestili so me, da bodo rezultati te raziskave služili izboljšanju kakovosti obravnave bolnikov.

Na morebitna dodatna vprašanja mi je razumljivo odgovoril zdravnik _____, dr. med., ki je odgovoren za mojo varnost v teku raziskave.

Moje sodelovanje je popolnoma prostovoljno in ga lahko odklonim ali kadarkoli izstopim iz raziskave. Prostovoljno in informirano pristajam na sodelovanje v tej raziskavi.

DATUM _____ PODPIS PREISKOVANCA _____

Slika 18: Dokument privolitve bolnikov.