

# NAC – renoprotektivum nebo interferent?

J. Franková, M. Komínková,  
A. Jabor

## ÚVOD

Aplikace N-acetylcysteinu (NAC) při akutním poškození ledvin je založena na řadě předpokladů, především na roli NAC v ovlivnění cytokinové sítě a zásahu do produkce glutathionu. Jeden z hlavních kauzativních faktorů rozvoje akutního poškození ledvin – vznik volných kyslíkových radikálů (ROS, reactive oxygen species) – tak může být aplikací NAC významně tlumen. Preventivní použití NAC u pacientů s rizikem rozvoje radio-contrastní nefropatie bylo v klinických studiích spojeno s poklesem plazmatické koncentrace kreatininu a vzestupem glomerulární filtrace (GFR, glomerular filtration rate). Není však jasné, zda jsou oprávněné obavy z interference NAC se stanovením kreatininu klasickou reakcí s alkalickým pikrátem (Jaffého reakce). Cílem studie proto bylo zjistit, zda se zvýšené koncentrace NAC v plazmě (séru) mohou projevit změnami plazmatické (sérové) koncentrace hlavních nepřímých ukazatelů GFR – plazmatické koncentrace kreatininu, ury a cystatinu C.

## MATERIÁL A METODY

Experimentální podmínky vycházely jednak z běžné dávky NAC používané v klinické praxi (600 mg 2x denně), jednak z protokolu EP7-A2. Z protokolu EP7-A2 vyplývá doporučená koncentrace pro interferenční studie NAC v plazmě 10,2 mmol/l, jako cílová terapeutická koncentrace je uváděna hodnota 3,4 mmol/l. Komerčně dostupné ampule pro intravenózní aplikaci obsahují 300 mg (tj. 1,8405 mmol) NAC ve 3 ml. Do tří poolů plazmy pacientů byl přidán NAC ve vzestupných dávkách tak, aby byly dosaženy finální koncentrace 0 - 3,07 - 6,13 - 9,20 - 12,26 - 15,33 mmol/l, diluční efekt byl kompenzován příslušným objemem fyziologického roztoku (NaCl, 0,9 g/l). Údaje shrnuje tabulka 1. Koncentrace kreatininu, ury a cystatinu C byly stanoveny na analyzátoru Abbott Architect ci8200. Kreatinin originální metodou (Jaffé), urea metodou s ureázou a glutamátdehydrogenázou, cystatin C aplikací soupravy Dako. Koncentrace každého analytu v příslušném poolu byla stanovena v triplikátu.

## VÝSLEDKY

Průměrné hodnoty z triplikátu měření plazmatické koncentrace kreatininu, ury a cystatinu C jsou uvedeny v tabulce 2. Obrázky 1, 2 a 3 ukazují grafický vztah mezi vzrůstající koncentrací NAC v jednotlivých poolch plazmy a příslušnými koncentracemi sledovaných analytů (uvedeny všechny měřené hodnoty). Tabulka 3 ukazuje hodnoty koeficientu pořadové korelace pro jednotlivé měřené koncentrace. Hodnoceno bylo vždy 18 párů hodnot (6 triplikátů v jednotlivých koncentracích NAC).

## DISKUSE

NAC se používá jako kardioprotektivní a renoprotektivní substance (Šochman, 2002, 2006, Tepel, 2004). Literární údaje, popisující efektivitu NAC jako renoprotektivní látky, nejsou jednotné. Tepel v klinické studii popsal signifikantní pokles plazmatické koncentrace kreatininu u pacientů léčených NAC z 220 (+ 118)  $\mu\text{mol/l}$  na 186 (+ 112)  $\mu\text{mol/l}$ , směrodatné odchytky naznačují obrovský rozptyl hodnot v této studii (Tepel, 2000). Huber naopak nenašel jakoukoli signifikantní změnu koncentrace kreatininu po podání NAC (Huber et al., 2006). Výsledky naší studie ukazují odlišný vliv NAC na sledované ukazatele. Pro pooly plazmy se středně zvýšenou (kolem 200  $\mu\text{mol/l}$ ) a vysokou (kolem 300  $\mu\text{mol/l}$ ) výchozí koncentrací kreatininu byla zjištěna významná negativní hodnota koeficientu pořadové korelace, tedy se stoupající koncentrací NAC v plazmě se snižovala koncentrace kreatininu ( $p = 0,010$ , resp.  $p = 0,017$ ). Variabilita koncentrací v jednotlivých poolch ale nepřesáhla 2 % pro všechny koncentrace NAC (tabulka 3), což je z klinického hlediska málo významná hodnota. V případě ury nebyla pozorována žádná změna ani v jednom z hodnocených poolů plazmy, u cystatinu C byl ve vyšších koncentracích zjištěn významný pozitivní koeficient pořadové korelace, tedy zvýšení hodnot cystatinu C v závislosti na zvyšující se koncentraci NAC v plazmě ( $p = 0,016$ , resp.  $p = 0,004$ , tabulka 3 a obrázek 3). Podobně jako u kreatininu však i v tomto případě byly relativní odchytky bez klinického významu (nepřesahovaly 3 %, tabulka 3). Protože hodnota variačního koeficientu odpovídá jedné směrodatné odchytky, lze tedy konstatovat, že vliv NAC je kolem 5 % pro kreatinin a 10 % pro cystatin C. Omezení studie spočívá ve faktu, že v současné době probíhá přechod na enzymové stanovení kreatininu, kde je obecně výskyt interferencí nižší. Zatímco v cyklu AKS1/09 byl počet laboratoří stanovující kreatinin enzymově 15, v cyklu AKS2/09 již počet dosáhl 38, což tvo-

řilo 10 % z celkového počtu účastníků. Výsledky našeho experimentu považujeme proto za výzvu k pokračování ve studiu této problematiky.

## LITERATURA

- EP7-A2 (Interference Testing in Clinical Chemistry: Approved Guideline – Second Edition, Clinical and Laboratory Standards Institute, Vol. 25, No. 27, 2005)
- Huber, W., Eckel, F., Hennig, M. et al.: Prophylaxis of contrast material-induced nephropathy in patients in intensive care: acetylcysteine, theophylline, or both? A randomized study. *Radiology*, 239, 2006, č. 3, s. 793-804.
- Tepel, M., van der Giet, M., Schwarzfeld, C. et al.: Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N. Engl. J. Med.*, 343, 2000, s. 180-184.
- Sochman, J., Krizova, B.: Prevention of contrast agent-induced renal impairment in patients with chronic renal insufficiency and heart disease by N-acetylcysteine in high intravenous dose: A pilot-ministudy. *Kardiologia Polska*, 64, 2006, s. 559-563.
- Sochman, J.: N-acetylcysteine in acute cardiology: 10 years later. What do we know and what would we like to know? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 39, 2002, s. 1422-1428.
- Tepel, M., Zidek, W.: N-acetylcysteine in nephrology; contrast nephropathy beyond. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 13, 2004, s. 649-654.

**Tabulka 1. Způsob přípravy lidské plazmy se stoupající koncentrací NAC s využitím komerčních ampulí NAC (300 mg ve 3 ml) s kompenzací diluce pomocí fyziologického roztoku (NaCl, 0,9 g/l).**

Výchozí objem plazmy (ml)	Přidané množství roztoku NAC (µl)	Přidané množství NAC (mmol)	Doplněk fyziologického roztoku (µl)	Konečná koncentrace NAC (mmol/l)
3,9	0	0	100	0
3,9	20	0,01226	80	3,065
3,9	40	0,02452	60	6,13
3,9	60	0,03678	40	9,195
3,9	80	0,04904	20	12,26
3,9	100	0,0613	0	15,325

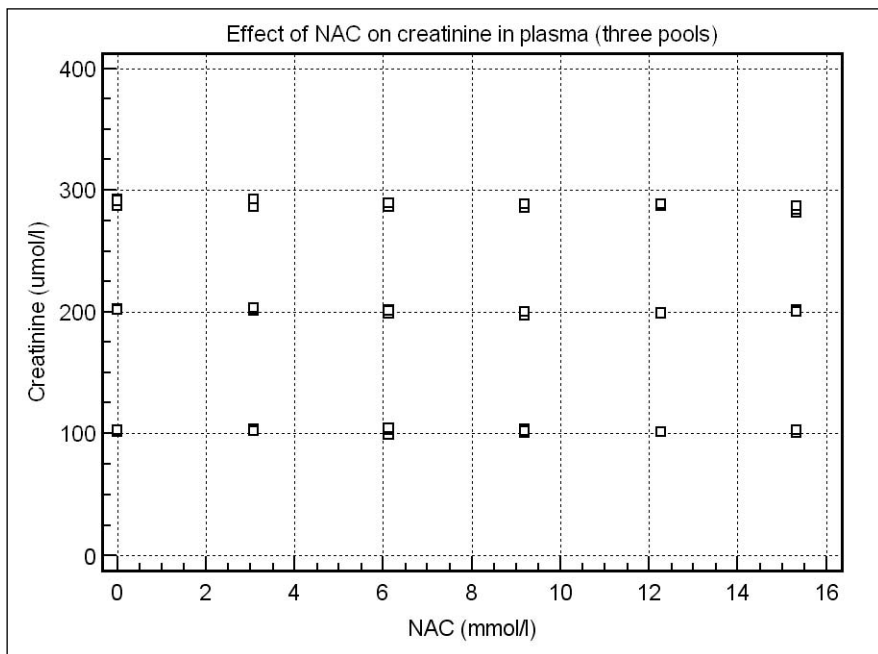
**Tabulka 2. Zjištěné koncentrace kreatininu, urey a cystatinu C v lidské plazmě, ve které byla přidávkem NAC zajištěna stoupající koncentrace NAC od 0 do 15,325 mmol/l. Uvedeny jsou průměrné koncentrace měření v triplikátu.**

Ukazatel	Výchozí koncentrace NAC (mmol/l)					
	0	3,065	6,13	9,195	12,26	15,325
Kreatinin (µmol/l)	102,2	102,8	102,7	102,0	101,4	102,4
	202,4	202,2	200,7	199,3	199,1	200,6
	290,5	290,3	288,6	287,7	288,0	284,3
Urea (mmol/l)	7,97	7,93	8,00	7,93	7,93	8,03
	16,00	15,90	15,83	15,97	15,77	15,73
	21,77	21,93	21,97	21,77	21,93	22,03
Cystatin C (mg/l)	1,39	1,42	1,41	1,43	1,42	1,42
	2,25	2,32	2,41	2,38	2,37	2,39
	3,86	4,04	4,12	4,13	4,17	4,11

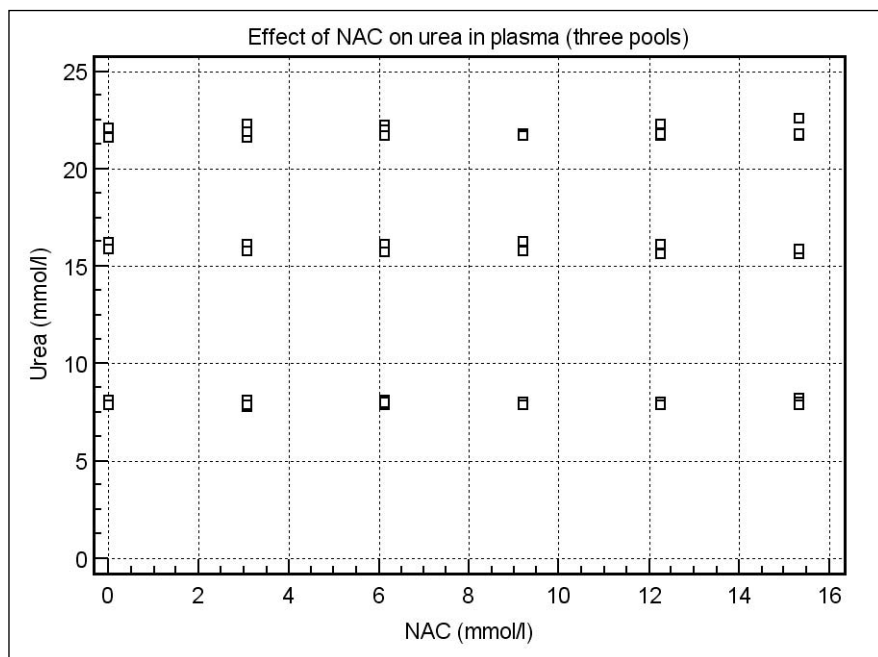
**Tabulka 3. Koefficienty pořadové korelace mezi koncentrací NAC a koncentracemi jednotlivých analytů v poolch plazmy. Hodnoceno vždy 18 párů (měření triplikátů). Hodnota VK (variační koeficient) ukazuje variabilitu hodnot koncentrací (relativní směrodatná odchylka v % pro všech 18 hodnot měření koncentrace příslušného analytu u všech hodnot koncentrace NAC).**

	Analyt	r	p (N = 18)	VK (%)
Pool 1	Kreatinin	-0,157	N.S.	1,31
	Urea	0,125	N.S.	1,29
	Cystatin C	0,270	N.S.	1,70
Pool 2	Kreatinin	-0,622	0,010	0,80
	Urea	-0,442	N.S.	1,35
	Cystatin C	0,583	0,016	2,70
Pool 3	Kreatinin	-0,578	0,017	1,04
	Urea	0,219	N.S.	1,32
	Cystatin C	0,704	0,004	2,73

**Obrázek 1. Vztah mezi koncentrací kreatininu a NAC pro tři různé pooly plazmy. Znázorněna jsou tři měření (triplikáty) pro každý pool a příslušnou koncentraci NAC v plazmě.**



Obrázek 2. Vztah mezi koncentrací urey a NAC pro tři různé pooly plazmy. Znázornění jako obrázku 1.



Obrázek 3. Vztah mezi koncentrací cystatinu C a NAC pro tři různé pooly plazmy. Znázornění jako obrázku 1.

