

povahu ČR. Zážby po úplném vysazení (nikoli však při částečné redukci léčby) došlo k poměrně značnému počtu relapsů. Tento efekt je blízký pozorování u nemocných léčených cyklosporinem, a je tedy méně příznivý než výsledky léčby alkylačními látkami (kde lze dosáhnout trvalejší a úplnější remise).

- Nefrotoxický účinek nebyl jednoznačně dokumentován, ačkoli u jednoho nemocného došlo k významnému poklesu ledvinových funkcí v průběhu studie.
- Další nežádoucí účinky léčby tacrolimem nebyly ve významném počtu a výraznější míře pozorovány.

Tacrolimus, látka ze skupiny kalcineurinových inhibitorů, příbuzná svým mechanismem působení cyklosporinu, se tak jeví jako alternativa cyklosporinu při léčbě idiopatické MGN. Za současného stavu poznání lze při jeho použití očekávat velmi blízký (imunosupresivní) efekt jako při léčbě cyklosporinem (bobužel včetně četných relapsů po vysazení léčby) a jiné (patrně méně závažné) spektrum nežádoucích účinků. To by mohlo představovat lákavou alternativu, při jinak obdobné ceně obou léčiv.

Výsledky této studie jsou v souladu s takovým uvažovaným léčebným algoritmem u idiopatické MGN, kdy základním krokem je stratifikace nemocných dle rizikových faktorů. V případě zařazení nemocného do rizikové skupiny (negativní rizikové faktory: výše NS, pokles renálních funkcí, mužské pohlaví, vyšší věk) by pak měla být volena imunosupresivní léčba (v první linii alkylační látky/kortikosteroidy, v druhé linii či alternativně cyklosporin (a další látky včetně tacrolimu) (Lai, 2007).

#### Literatura

- Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989;320: 8–13.
- Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:444–450.
- Du Bu-Fvereijken PWG, Branten AJW, Wetzels JFM. Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of a treatment strategy. *Am J Kidney Dis* 2005;46: 1012–1029.
- Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, et al. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. *Canadian Glomerulonephritis Study Group. Kidney Int* 1995;47:1130–1135.
- Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al., for the North American Nephrotic Syndrome Study Group. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001;59:14.
- Lai KN. Membranous nephropathy: when and how to treat. *Kidney Int* 2007;71: 841–843.
- Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al; Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004;66:1199–205.

## Prevence epizod dialyzační hypotenze pomocí fuzzy logického kontrolního systému

Mancini E, Mambelli E, Irpinia M, et al. Prevention of dialysis hypotension episodes using fuzzy logic control system. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1420–1427.

**D**ialyzační hypotenze (DH) je závažnou komplikací hemodialyzační (HD) léčby. Vzhledem k tomu, že její vznik je podmíněn řadou příčin technických (ultrafiltrace, obsah sodíku v dialyzátu a teplota dialyzátu, membrána) i klinických (hydratace, anémie, kardiovaskulární postižení), je reálná prevence téměř nedosažitelná. Některá preventivní opatření (bikarbonátová HD, lačnění při HD, adekvátní natrium při HD) se ukázala nedostatečnými. V poslední dekádě byly zavedeny nové přístupy, integrované do HD přístroje, založené převážně na principu prevence závažné hypovolémie a zlepšeného doplňování cévní náplně tím,

že se upřednostní rychlost ultrafiltrace (UFR) v první fázi HD. Tím je snížen negativní důsledek daný odstraněním tekutin a působení na kardio-cirkulační adaptační mechanismy v pozdní fázi HD. Některé z uvedených systémů pracují s měnlivou koncentrací sodíku v dialyzátu, jiné s modulací teploty dialyzátu (Oliver, 2001; Rosales, 2000). Určitým paradoxem zůstává, že až dosud nemohl krevní tlak (TK), který se jeví klíčovou veličinou jakékoli formy kontroly, vstupovat do systému jako vložený parametr. Pokud by tomu tak bylo, mohla by hodnota TK zpětnovazebně sloužit k úpravě UFR. Zařízení *bioLogic RR*, které bylo implementováno do systému Dialog Advanced dialysis machine (B Braun), je schopno za použití TK jako vloženého parametru a následné úpravy UFR, dosáhnout retroaktivní kontroly a stabilizace TK během HD (tzv. automatic blood pressure stabilization system, ABPS). Strategie UFR je zaměřena na optimalizaci cévního plnění a zachování minimálních variací TK v konečné fázi HD. Systém zpětnovazebné kontroly TK je založen na principech FL, podložené znalostmi o chování TK v průběhu HD (Nordio, 1995). Cílem studie bylo ověřit funkčnost uvedeného systému na pokles DH na reprezentativním souboru nemocných.

**Uspořádání studie:** multicentrická (15 italských HD center) prospektivní studie. V úvodní fázi byla stanovena suchá hmotnost pacienta. Během studie bylo u každého pacienta provedeno 30 HD sezení, kdy se v alternaci střídaly HD s ABPS systémem (tj. měnlivou UFR) – typ léčby A, a konvenční HD (s konstantní UFR) – typ léčby B.

**Pacienti a metody:** Zařazení byli pacienti: na HD léčbě delší než rok, bikarbonátová HD trvající > 3 h, stabilní klinická situace, mezidialyzační přírůstky ≤ 5 % tělesné hmotnosti a přítomnost epizod DH u nejméně 30 % HD sezení v posledních dvou měsících. **Akutní DH byla definována:** pokud byl pre-dialyzační systolický TK (sTK) ≥ 100 mm Hg; jakýkoli pokles sTK (i bez příznaků) na ≤ 90 mm Hg; pokud byl pre-dialyzační systolický TK (sTK) < 100 mm Hg; jakýkoli pokles sTK nejméně o 10 %, spojený spříznaky; jakýkoli pokles sTK ≥ 25 % z pre-dialyzačních hodnot spojený se specifickými příznaky. Systém BioLogic RR pracuje s algoritmem: vstupní hodnota TK → výstupní UFR. V systému musí být specifikovány dvě veličiny: 1)  $UFR_{max}$ , tj. maximální UFR pro konkrétního pacienta vyjádřená v % hodnoty UFR užitě při konvenční HD; 2) kritická hodnota TK, tj. TK, při němž se u pacienta obvykle objevují příznaky. TK je měřen v pětiminutových intervalech. Na začátku HD sezení je zvolena  $UFR_{max}$ , která je v dalším průběhu snížena a upravena v závislosti na hodnotách TK a vztahu (blízkosti) ke kritické hodnotě TK. **Definice DH** – mírná DH: léčitelná zastavením ultrafiltrace po dobu ≤ 5 minut s/bez podání infuze s 250 ml fyziologického roztoku ± 20 mEq NaCl; závažná DH: vyžadující zastavení ultrafiltrace po dobu > 5 minut, plus podání plazmaexpanderů.

**Výsledky:** Studii ukončilo 55 pacientů (31 mužů, 24 žen, průměrný věk 55 let, průměrná délka HD léčby 43,2 ± 18 měsíců), kteří absolvovali 674 HD s ABPS (léčba A) a 698 standardních HD (léčba B). HD léčba byla prováděna s bikarbonátovým dialyzátem, o frekvenci 3 HD týdně a o průměrné délce jednoho sezení 210–240 minut. Mezi oběma metodami léčby nebyly statisticky významné rozdíly v hodnotách TK v pre-dialyzačním období a mezní rozdíly v post-dialyzačním období (nižší hodnoty TK vstoje u léčby B ve srovnání s léčbou A). Při srovnatelných parametrech léčby (v dosaženém objemu ultrafiltrace, v délce léčby, v % HD, kdy nebylo dosaženo požadované ultrafiltrace či v rozdílu mezi plánovanou a uskutečněnou délkou HD léčby) se léčebné přístupy A a B lišily ve výskytu DH. Závažná DH se

vyskytla u 8,3 % léčebných sezení typu A versus 13,8 HD sezení typu B (-39 %,  $p = 0,01$ ). Výskyt mírných DH poklesl nevýznamně (-12,3 %). Množství hypertonického solného roztoku a plazmaexpandérů (používaných při řešení závažných DH) byl vyšší u léčby B.

**Diskuse:** Tato pilotní studie prokázala účinnost systému ABPS při snížení výskytu DH v rámci multicentrické studie. Pro dosažení tohoto příznivého efektu je nezbytné řádné klinické zhodnocení zadávaných vstupních parametrů konkrétního pacienta.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Kardiovaskulární instabilita a výskyt dialyzační hypotenze představují závažný klinický problém u celé řady akutně i chronicky dialyzovaných nemocných. Ten je umocněn skutečností, že chronická HD léčba je dnes běžně poskytována nemocným vysokého věku a nemocným s četnými komorbiditami. Není proto příliš překvapivé, že ani četné technické inovace (bikarbonátová dialýza, zařízení s konvektivním transportem, biokompatibilní membrány) nebyly schopny zabránit výskytu DH u významné části chronicky dialyzovaných nemocných. Z hlediska metodologického přitahují mimořádnou pozornost systémy s biologickou zpětnou vazbou. S současné době se jedná především o následující: Profilování obsahu sodíku v dialyzátu (nabrázeno sledováním vodivosti dialyzátu) a současně sledování vodivosti plazmy; BVT systém (z angl. blood volume tracking) – sledování krevního objemu; BTM systém (z angl. blood temperature tracking) – sledování teploty krve. Při použití všech těchto systémů byl pozorován příznivý účinek na kardiovaskulární stabilitu (výskyt DH) v průběhu HD (Hernandez-Jaras, 2003; Santoro, 1998; Rosales, 2000). Volba TK jako základního vloženého parametru do biologického zpětnovazebného systému představuje zajímavou alternativu vůči předchozím systémům. Pro funkčnost systému bylo nezbytné integrovat tři různé přístupy: 1) Jako základní osnova pro modelaci UFR je využita prověřená taktika nasazení vyšší UFR v úvodní fázi HD sezení (kdy je předpoklad menšího dopadu na kardiovaskulární stabilitu než při jejím uplatnění v pozdější fázi HD sezení). 2) Klinická odbornost a individuální přístup se uplatňují především při zadávání dvou základních parametrů: maximální UFR a kritické hodnoty TK. 3) Zbylý prostor je ponechán pro zpětnovazebnou regulaci UFR podloženou naměřenými hodnotami TK – tedy pro fuzzy logický kontrolní systém. Fuzzy znamená v angl. jazyce mj. rozmazaný, neostřý, zastřený. FL představuje rozšíření klasické booleovské logiky, díky němuž lze lépe pracovat s nepřesnými nebo vágními daty. Tam, kde klasické logické uvažování vyžaduje pouze hodnoty ano a ne, může fuzzy logika pracovat s pojmy jako možná, skoro či velmi. FL z hlediska metodologie umožňuje dosáhnout jednoduchého řešení problému na podkladě neurčitých, nejednoznačných či chybějících informací. A takto – do značné míry nejednoznačně či neurčitě – se může jevit situace pacienta z hlediska kardiovaskulární reakce a hemodynamické odpovědi na snahu o ultrafiltraci v průběhu HD. Je pozoruhodné, že účinnost ABPS systému na dosažení poklesu incidence DH (celkově 25% pokles) je srovnatelná s výsledky multicentrické studie při použití BVT systému, ve které byl pozorován přibližně 30% pokles DH ve srovnání s konvenční HD (Santoro, 2002). Lze sice předpokládat, že mezi mechanismem snížení epizod DH metodou BVT a ABPS je značný stupeň shody, avšak reálné posouzení této shody by patrně vyžadovalo samostatnou studii. Ke komentované studii lze mít samozřejmě určité výhrady vyplývající především z metodologie: Nejednalo se o dvojité zaslepenou studii; studie byla zaslepena vůči pacientovi, nikoli vůči zdravotnickému personálu; nebyly sledovány důležité údaje z hlediska klinického (kardiovaskulární status) a technického (údaje o koncentracích iontů

v plazmě pacienta, resp. v dialyzátu, parametry účinnosti HD léčby aj.). Samostatnou analýzu by si patrně zasloužila otázka náročnosti použití frekventního měření TK během HD při použití v rámci systému ABPS (z hlediska patientského komfortu, z hlediska ekonomického, atd.). Závěrem lze tedy shrnout, že pilotní studie, která prověřila účinnost ABPS, tedy inovativního přístupu k regulaci UFR, dosáhla předpokládaného pozitivního účinku při snížení incidence DH.

## Literatura

- Hernandez-Jaras J, Garcia-Perez H, Torregrosa E, et al. Usefulness of the Biofeedback Diacontrol module in the automatic programming of plasmatic conductivity and ionic mass transfer. *Nefrologia* 2003;23:62–70.
- Nordio M, Giove S, Lorenzi S, et al. A new approach to blood pressure and blood volume modulation during hemodialysis: an adaptive fuzzy control module. *Int J Artif Organs* 1995;18:513–517.
- Oliver MJ, Edwards LJ, Churchill D. Impact of sodium and ultrafiltration profiling on hemodialysis-related symptoms. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:151–156.
- Rosales LM, Schneditz D, Morris AT, et al. Isothermic hemodialysis and ultrafiltration. *Am J Kidney Dis* 2000;36:353–361.
- Santoro A, Mancini E, Basile C, et al. Blood volume-controlled hemodialysis in hypotension-prone patients: a randomized, multicenter controlled trial. *Kidney Int* 2002;62:1034–1045.
- Santoro A, Mancini E, Paolini F, et al. Blood volume regulation during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998;32:739–748.

## Hyperleptinémie a chronický zánět po peritonitidě souvisí se špatným nutričním stavem a mortalitou u nemocných na peritoneální dialýze

Lam MF, Leung JCK, Lo WK, et al. Hyperleptinemia and chronic inflammation after peritonitis predicts poor nutritional status and mortality in patients on peritoneal dialysis.

Je známo, že koncentrace sérového leptinu je zvýšena u nemocných na peritoneální dialýze (PD) a může být spojena se ztrátou lean body mass (tukuprosté svaloviny). Studie autorů z Hongkongu sledovala vztah mezi hyperleptinémií, zánětem a malnutricí u nemocných na peritoneální dialýze (PD) s peritonitidou. Do prospektivní kohortové studie byli zařazeni nemocní s anamnézou peritonitidy. Krevní vzorky byly odebrány všem nemocným při zahájení peritoneální dialýzy, tj. před atakou peritonitidy. Další odběry byly při klinických a laboratorních projevech peritonitidy (byl vyšetřen leptin, adiponectin a hsCRP), a to první den (D1), sedmý den (D7) a po 42 dnech (D42). Všichni nemocní byli následně sledováni až do uplynutí jednoho roku po odeznění peritonitidy.

Do studie bylo zařazeno celkem 42 nemocných s průměrným věkem  $62,9 \pm 13,2$  roku, z nichž 14 (33,3%) bylo diabetiků. Sérový leptin se signifikantně zvýšil při stanovení v době D1 a D7, ale klesl zpět v D42. Naproti tomu, koncentrace adiponectinu (ADNP) klesla z bazální D0  $15,60 \pm 10,4$   $\mu\text{g/ml}$  na hodnotu  $13,01 \pm 8,1$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $p < 0,001$  v D1, ale vzrostla v D7 a D42 ( $p = 0,28$ , resp.  $p = 0,21$ ). Hodnoty hsCRP vzrostly signifikantně z hodnot D0 při stanovení v D1 a D7 a přetrvávaly i při stanovení v D42. Lean body mass (LBM) a markery výživy klesly signifikantně po atace peritonitidy. Nemocní s hodnotami hsCRP  $> 3$   $\text{mg/l}$  v čase D42 měli významně vyšší mortalitu ve srovnání s pacienty s hodnotou hsCRP  $< 3$   $\text{mg/l}$ ,  $p = 0,02$ , a to i v případech klinické remise peritonitidy.

Ve studii byly prokázány zvýšené koncentrace leptinu při akutní CAPD peritonitidě spolu se zvýšenou hladinou CRP jakožto markeru protrahovaného zánětu. Dle autorů jsou uvedené faktory spoluodpovědné za rozvoj malnutrice a špatné prognózy nemocných.