

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Průjmy po transplantaci ledviny patří mezi poměrně četné komplikace, kterým se většinou nevěnuje mnoho pozornosti, protože neohrožují život a nemocní si často na frekventní stolice mohou i zvyknout. Závažnější průjmy ale mohou vést k dehydrataci a zhoršení funkce transplantované ledviny. Tyto případy se většinou řeší na lůžku agresivní rehydratací spolu se snížením dávek mykofenolát mofetilu nebo tacrolimu, a vzácněji podávaním chinolonů při podezření na bakteriální superinfekci. Velmi často dochází ke vzniku průjmů v prvních dnech po transplantaci. Pokud je u těchto nemocných snižována imunosuprese, jsou ve zjevném riziku vzniku časné akutní rejeckce. Průjem tak může poměrně významně ovlivnit osud transplantované ledviny i osud příjemce. Přitom se ale této problematice věnuje v písemnictví okrajová pozornost a v české literatuře na problematiku potransplantačních průjmů téměř nenarazíme.

Akronym pro tuto studii DIDACT je velmi vhodný. Práce má totiž opravdu didaktický význam. I když se nejedná o tzv. „pravou“ vědu, práce popisuje algoritmus přístupu k průjmům u nemocného v delším časovém období po transplantaci ledviny. I když můžeme diskutovat o pořadí jednotlivých kroků autorů, to, že se všechna centra podřídila jednotnému přístupu, ukazuje na jejich značnou vyspělost. V našich krajích bývá snižování dávek imunosupresivních léků často upřednostňováno před ostatními kroky, které ovšem často, jak ukázali autoři studie DIDACT, také vedou ke zlepšení klinického stavu nemocných. Především se nemyslí na vliv ostatní konkomitantní léčby a ani kultivace stolice či možná replikace CMV není vyšetřována u všech nemocných. Spíše se dává přednost kolonoskopickému vyšetření.

Je zajímavé, že výskyt pseudomembranózní kolitidy nebyl ve studii vůbec zachycen a rovněž kultivační průkaz clostridiové infekce byl pouze u dvou nemocných. Přitom tato onemocnění bývají v literatuře často zmiňována (Ponticelli, 2005). Může to být způsobeno tím, že v protokolu studie byla kolonoskopie až na předposledním místě, takže předchází terapie včetně antibiotické mohly tento stav vyřešit dříve. Jakkoli je výskyt průjmů v delším období po transplantaci ledviny častou komplikací i u nás, nejsou k dispozici žádná věrohodná data. Výskytem průjmu v prvních dnech po transplantaci jsme se zabývali i v našem centru. Zjistili jsme, že časný průjem je daleko více spojen se zvoleným profylaktickým antibiotickým režimem než s podávanými imunosupresivy či jejich koncentracemi. Je tak hrubou chybou snižovat dávky imunosupresiv v adaptačním období po transplantaci (Lyerová, 2006). Nakonec i v delším období po transplantaci je snižování dávek imunosupresiv až na jednom z posledních míst, ostatně jak ukazují výsledky studie DIDACT.

Literatura

- Lyerova L, Lanska V, Vitko S, Teplan V, Viklicky O. Ciprofloxacin but not cefuroxim as inductive prophylactic agents increases the risk for early diarrhoea in kidney transplant recipients. World Transplant Congress. Transplantation 2006, abstrakt No. 2695.
- Ponticelli C, Passerini P. Gastrointestinal complications in renal transplant recipients. Transpl Int 2005;18:643-650.

Inhibitory ACE a antagonisté angiotensinu jsou starším pacientům s diabetem podávány stále nedostatečně

Winklemayer C, Fischer MA, Schneeweiss S, et al. Underuse of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in elderly patients with diabetes. Am J Kidney Dis 2005;46:1080-1087.

Diabetická nefropatie je dnes v rozvinutých zemích příčinou chronického selhání ledvin u 30–50 % dialyzovaných pacientů. Její zastoupení mezi příčinami terminálního selhání ledvin v posledních dvaceti letech trvale rostlo. Velké prospektivní randomizované kontrolované studie prokázaly, že inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu a/nebo blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (antagonisté angiotensinu) snižují riziko vzniku mikroalbuminurie u hypertenzních normoalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu (Ruggenti et al., 2004), riziko vývoje proteinurie u mikroalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu (Parving et al., 2001) a riziko progresivní chronické renální insuficience u pacientů s manifestní diabetickou nefropatií na podkladě diabetu typu 1 (Lewis et al., 1993) i 2 (Brenner et al., 2001; Lewis et al., 2001). Inhibitory ACE a/nebo antagonisté angiotensinu by proto měly být dle různých doporučení (ADA, 2004) podávány všem diabetikům nejpozději ve fázi mikroalbuminurie, podle novějších dat (Ruggenti et al., 2004) již všem hypertenzním diabetikům. Důležitou otázkou je, jak jsou tato doporučení realizována v klinické praxi.

Autoři komentované americké studie sledovali pomocí programu PACE (Pharmaceutical Assistance Contract for the Elderly) kohortu diabetiků starších než 65 let. Systém PACE sleduje preskribované léky a jejich úhradu u pacientů s ročním příjmem nižším než 17 000 USD, do studie byli zařazeni pacienti s diagnózou diabetes mellitus léčení perorálními antidiabetiky nebo inzulinem. Do sledování nebyli zařazeni diabetici s terminálním selháním ledvin a diabetici po transplantaci ledvin. Mezi diabetiky bylo dále možno identifikovat pacienty s hypertenzí a pacienty s mikroalbuminurií, proteinurií či nefrotickým syndromem. U všech pacientů byla sledována preskripce inhibitoru ACE nebo antagonisty angiotensinu v prvních třech měsících roku 2003.

V rámci programu PACE bylo identifikováno 35 644 diabetiků léčených v letech 2001 a 2002 perorálními antidiabetiky nebo inzulinem. Po vyřazení pacientů s terminálním selháním ledvin, pacientů po transplantaci ledviny, pacientů zemřelých před 31. 3. 2003 a pacientů s chybějícími daty zbylo 30 750 diabetiků starších než 65 let. Střední věk těchto pacientů byl 78,4 ± 6,4 let, 81 % z nich byly ženy, více než 90 % z nich bylo bělošského, jen 8 % černošského původu. Více než polovina z nich (59 %) byla v roce 2002 vedena pod diagnózou ischemická choroba srdeční, 22 % mělo chronické srdeční selhání, 16 % cévní onemocnění mozku, 17 % ischemickou chorobu dolních končetin a 17 % chronickou obstrukční plicní chorobu.

Hypertenze byla diagnostikována u 68 % pacientů, proteinurie nebo chronické onemocnění ledvin s proteinurií byly zaznamenány jen u 4 % (1 243) nemocných. Pacienti s hypertenzí a proteinurií byli starší než ostatní diabetici a měli více komorbidit.

Inhibitor ACE nebo antagonist angiotensinu byly v prvním trimestru roku 2003 předepsány jen 50,7 % diabetiků s hypertenzí nebo proteinurií. Z celkového počtu pacientů s hypertenzí bez proteinurie to bylo u 50,5 %, z pacientů s hypertenzí a proteinurií u 54,7 %. Bližší analýza ukázala, že inhibitory ACE a antagonisté angiotensinu byly předepisovány významně méně často starším pacientům (pravděpodobnost preskripce těchto léků byla u pacientů ve věku 75–84 let o 8 % nižší a u pacientů starších než 85 let o 30 % nižší než u nemocných ve věku 65–74 let), inhibitory ACE a antagonisté angiotensinu byly také předepisovány o něco méně často (o 7 %) mužům. Původ ani roční příjem neměl na preskripci vliv. Obě skupiny léků byly předepisovány častěji pacientům s ischemickou chorobou srdeční (o 16 %) a s chronickým srdečním selháním (o 31 %), naopak významně méně často byly předepisovány pacientům s chronickou obstrukční plicní nemocí (o 16 %), demencí (o 18 %), depresí (o 16 %) nebo jiným duševním onemocněním (o 23 %). Zatímco u hypertoniců neměla proteinurie žádný vliv na četnost preskripce inhibitorů ACE a/nebo antagonistů angiotensinu, u normotenzních pacientů s proteinurií byly tyto látky předepsány významně méně často (o 38 %).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Komentovaná studie je největší populační studií zaměřenou na používání inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II (antagonistů angiotensinu) u starších diabetiků v reálné klinické praxi. Hlavním poznatkem je skutečnost, že ani jeden z léků této skupiny nebyl předepsán téměř polovině nemocných, kteří ho měli dle klinických doporučení (např. Americké diabetické asociace) dostávat. U hypertenzních diabetiků s proteinurií byly oba léky předepisovány jen nevýznamně častěji a u proteinurických pacientů, kteří nebyli evidováni jako hypertonici, dokonce významně méně často.

Starší studie před publikací velkých klinických studií s antagonisty angiotensinu u diabetiků s nefropatií (Brenner et al., 2001; Lewis et al., 2001; Parving et al., 2001) uváděly ještě o něco nižší zastoupení diabetiků s hypertenzí a/nebo proteinurií léčených inhibitory ACE nebo antagonisty angiotensinu (obvykle 40–45 %, viz Scarsi et al., 2000). Naopak vyšší zastoupení pacientů léčených inhibitory ACE a antagonisty angiotensinu (64 % diabetiků s hypertenzí, 74 % diabetiků s hypertenzí a proteinurií) bylo zjištěno u mladších pacientů intenzivněji sledovaných (Rosen et al., 2004).

Je 50 % opravdu nízké číslo a můžeme zlepšením edukace lékařů pečujících o diabetiky dosáhnout lepších výsledků? Léčba inhibitory ACE představuje jen část péče o diabetiky. Dle amerických dat se odhaduje, že zhruba polovina diabetiků má i jinak

suboptimální péči. Navíc i ve zmíněných velkých klinických studiích přerušilo během asi tříletého sledování léčbu blokátorem receptorů AT₁ pro angiotensin II 46,5 % pacientů – u 17,2 % z nich to bylo v důsledku nežádoucích účinků (Brenner et al., 2001), u zbývajících byla hlavním problémem pravděpodobně nedostatečná compliance pacientů.

Důvody nižší preskripce léků z obou lékových skupin starším diabetikům mohou být obavy z vyššího rizika nežádoucích účinků (hyperkalémie či zhoršení renální funkce), ale také (vedle podcenění významu renoprotekce vůbec) představa, že u starších pacientů nemá renoprotekce vzhledem k jejich omezenému dožití význam, což zřejmě není vzhledem ke stále se zvyšujícímu zastoupení této populace mezi dialyzovanými pacienty příliš racionální úvaha. Data z komentované studie naznačují, že pacienti, kteří nedostávali inhibitory ACE ani antagonisty angiotensinu, byli obecně hůře léčeni, dostávali např. významně méně často statiny.

Velmi důležitou otázkou je rozdíl v kvalitě péče u pacientů léčených praktickými lékaři (většina pacientů v komentované studii) nebo specialisty. Kontrola endokrinologem zvyšovala v komentované studii pravděpodobnost léčby inhibitory ACE či antagonistou angiotensinu o 24 %, není však jasné, zda k endokrinologovi nebyli posláni právě pacienti se závažnějším nálezem, u nichž byla indikace sledovaných léků naléhavější.

Nedávno publikovaná mexická studie (Martínez-Ramírez et al., 2006) srovnávala léčbu diabetiků 2. typu s časnou nefropatií praktickými lékaři a nefrology a prokázala jasně lepší výsledky léčby (lepší kontrola systolického krevního tlaku, menší vzestup albuminurie, menší pokles renální funkce) u pacientů léčených nefrology, mj. pravděpodobně i proto, že tito pacienti dostávali výrazně častěji inhibitory ACE (42 % vs. 17 %) nebo antagonisty angiotensinu (39 % vs. 4 %). Kontrola specialisty je tedy pro pacienty výhodná, diskutovat lze snad pouze její efektivitu z hlediska nákladů a kapacity specialistů.

V každém případě komentovaná studie ukazuje, že inhibitory ACE ani antagonisté angiotensinu nejsou u starších diabetiků v běžné klinické praxi dostatečně využívány. Bylo by velmi zajímavé získat podobná data i pro Českou republiku s následným cílem zlepšit edukaci praktických lékařů a jejich spolupráci s dalšími odborníky (diabetology a nefrology).

Literatura

- American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2004. *Diabetes Care* 2004;27:S1–S143.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.
- Martínez-Ramírez HR, Jalomo-Martínez B, Cortés-Sanabria L, et al. Renal function preservation in type 2 diabetes mellitus patients with early nephropathy: a comparative prospective cohort study between primary health care doctors and a nephrologist. *Am J Kidney Dis* 2006;47:78–87.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–878.

Rosen AB, Karter JJ, Liu JY, et al. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in high-risk clinical and ethnic groups with diabetes. *J Gen Intern Med* 2004;19:669–675.

Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941–1951.

Scarsi KK, Bjornson DC. The use of ACE inhibitors as renoprotective agents in Medicaid patients with diabetes. *Ann Pharmacother* 2000;34:1002–1006.

Jaká je prognóza pacientů s těžkou chronickou renální insuficiencí?

Evans M, Fryzek JP, Elinder C-G, et al. The natural history of chronic renal failure: results from an unselected, population-based, inception cohort in Sweden. Am J Kidney Dis 2005;46:863–870.

Prevalence pacientů s chronickým selháním ledvin léčených náhradou funkce ledvin stále roste. Dialyzační léčba je velmi nákladná, obvykle je na léčbu 0,1–0,2 % populace vynakládáno 4–7 % celkových nákladů na zdravotní péči. Kvalita života dialyzovaných pacientů je jistě proti nedialyzovaným pacientům s chronickou renální insuficiencí výrazně snížena a mortalita pacientů s terminálním selháním ledvin léčených hemodialýzou přitom zůstává stále velmi vysoká (roční mortalita 20–25 %) (USRDS, 2004). Pacienti léčení transplantací ledviny mají sice výrazně (cca 10krát) nižší roční mortalitu než dialyzovaní pacienti, jejich mortalita je však stále významně vyšší než u věkově srovnatelné běžné populace.

V současné době máme velmi omezené informace o mortalitě a riziku vývoje terminálního selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin u homogenní neselektované populace pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí. Dostupné informace se týkají pacientů z randomizovaných klinických studií, kteří představují selektovanou populaci nemocných s pravděpodobně menším zastoupením komorbidit než obvykle, a tedy i lepší prognózou (Keane et al., 2003). Pacienti s pokročilou chronickou renální insuficiencí (CKD 4 – kalkulovaná glomerulární filtrace 0,25–0,50 ml/s/1,73 m²) jsou navíc ve většině prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií nedostatečně zastoupeni.

V komentované švédské studii byla vytvořena během dvouletého období (1996–1998) kohorta pacientů ve věku 18–74 let se sérovou koncentrací kreatininu opakovaně vyšší než 300 μmol/l u mužů a 250 μmol/l u žen. Laboratorní měření kreatininu byla prováděna v 68 laboratořích a klinická data byla ověřována v 60 nemocnicích v celém Švédsku. Ze sledování byli vyloučeni pacienti s akutním selháním ledvin, terminální fází maligního onemocnění a po transplantaci ledviny. U pacientů, u nichž byla chronicita renální insuficience nejistá, bylo o zařazení do sledování rozhodnuto na základě dalšího stanovení sérové koncentrace kreatininu po třech měsících (vzhledem k variabilitě měření byla při tomto druhém sledování tolerována u mužů koncentrace vyšší než 250 μmol/l a u žen vyšší než 200 μmol/l). U všech zařazených pacientů byl k dispozici věk, pohlaví, BMI, typ

renálního onemocnění a glomerulární filtrace byla kalkulována na základě rovnice ze studie MDRD. Primárními sledovanými parametry bylo zahájení náhrady funkce ledvin (dialýza nebo transplantace) a smrt. Doba sledování byla ukončena k 31. 12. 2002.

Do sledování bylo zařazeno celkem 1 189 pacientů, z nichž 69 zemřelo krátce po zařazení bez informovaného souhlasu a bylo z další analýzy vyřazeno. Z 1 120 pacientů 920 souhlasilo s dlouhodobým sledováním. Podle věku bylo 41 % pacientů starších než 65 let, 40,9 % bylo ve věku 45–64 let a jen 18,2 % pacientů bylo mladších než 45 let. Ženy představovaly 35,3 % studované populace. BMI nižší než 20 mělo 8,4 % pacientů, 41 % mělo BMI v rozmezí 20–25, 34,1 % v rozmezí 25–30 a 13,7 % více než 30. Mezi příčinami chronického onemocnění ledvin byly nejčastěji zastoupeny diabetická nefropatie (30,9 %), glomerulonefritidy (23,9 %), nefroskleróza (15 %), hereditární nefropatie (10,7 %) a systémová onemocnění postihující ledviny (8,8 %). Střední sérová koncentrace kreatininu v době zahájení sledování byla u mužů 336 μmol/l a u žen 281 μmol/l. Kalkulovaná glomerulární filtrace se pohybovala v rozmezí 0,03–0,4 ml/s, všichni pacienti tedy měli chronické onemocnění ledvin dle klasifikace NKF (NKF, 2002) ve stadiu 4 nebo 5. Kalkulovaná glomerulární filtrace byla nižší než 0,25 ml/s (stadium 5) u 33,8 %.

Náhrada funkce ledvin byla během doby sledování zahájena u 739 (80,3 %) pacientů, jen 4 % byla primárně transplantována, zbylí pacienti byli primárně léčeni dialýzou. Během doby sledování bylo ale 248 pacientů (34 %) transplantováno. Po jednom roce, resp. po třech letech, sledování bylo 64 %, resp. 29 % pacientů naživu bez náhrady funkce ledvin. Čas do zahájení léčby náhradou funkce ledvin závisel na vstupní glomerulární filtraci, věku (vyšší pravděpodobnost dřívějšího zahájení náhrady funkce ledvin u mladších pacientů) a pohlaví (dřívější potřeba zahájení náhrady funkce ledvin u mužů), ale nikoli na BMI. Progrese byla rychlejší u diabetické nefropatie a pomalejší u nefrosklerózy.

Během doby sledování zemřelo 389 pacientů (42 %). Roční přežití bylo 97 %, tříleté 75 % a pětileté přežití 61 %. Jako příčina smrti bylo u 37,5 % uvedeno kardiovaskulární onemocnění, následované diabetem (14,7 %), urémií (8,7 %), přerušením dialyzační léčby (4,9 %) a infekcemi (4,6 %). Jen 9,7 % všech zemřelých zemřelo před zahájením léčby náhradou funkce ledvin. Příčinou smrti těchto pacientů bylo kardiovaskulární onemocnění (35 %), následované malignitami (13 %) a diabetem (12 %). Mortalita byla výrazně vyšší u nemocných starších 65 let, u pacientů s BMI nižším než 20 a byla také vyšší u pacientů s chronickým onemocněním ledvin na podkladě diabetické nefropatie ve srovnání s pacienty s glomerulonefritidou. Obezita měla hraničně významný ochranný účinek. Vstupní kalkulovaná glomerulární filtrace neměla vztah k mortalitě. Ve srovnání s běžnou švédskou populací měli pacienti 8,3krát vyšší mortalitu, rozdíl byl výraznější u žen (12,3krát) a u osob mladších než 45 let (20,6krát).