

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Komentovaná studie přináší výjimečně cenné údaje o asi nejméně analyzované podskupině nemocných s chronickým onemocněním ledvin, o dosud nedialyzovaných pacientech s velmi pokročilou chronickou renální insuficiencí (stadium 4 a 5 chronického onemocnění ledvin). Vzhledem k tomu, že jde o prospektivní sledování definované kohorty nemocných, jsou získaná data ohledně mortality a rizika (rychlosti) vývoje terminálního selhání ledvin mnohem spolehlivější než data z průřezových studií, která hodnotí prevalenci jednotlivých stadií chronického onemocnění ledvin a mají pravděpodobně vyšší zastoupení pomaleji progredujících pacientů. Slabinou komentované studie je, že k zařazení je nutné stanovení sérové koncentrace kreatininu. Je jistě možné, že u pacientů s chronickou renální insuficiencí, kteří mají méně komorbidit, není sérová koncentrace kreatininu vůbec vyšetřována nebo je vyšetřována málo často, a studie tak mohla selektovat podskupinu více nemocných osob se sníženou renální funkcí. Také stanovení hranice podle sérové koncentrace kreatininu, měřené v mnoha laboratořích nestandardizovaně, mohlo snížit homogenitu souboru pacientů.

Zatímco např. u pacientů s diabetickou nefropatií a méně pokročilou renální insuficiencí (stadium 3 chronického onemocnění ledvin) je zřejmě riziko úmrtí výrazně (až 10krát) vyšší než riziko vývoje terminálního selhání ledvin, v této neselektované populaci pacientů s velmi pokročilou renální insuficiencí zemřelo před dosažením terminálního selhání jen 10 % nemocných. Ještě zajímavější ale je, že cca 10 % této populace mělo tak pomalou progresi chronické renální insuficience (nebo spíše takovou stabilizaci reziduální glomerulární filtrace), že u nich nebylo nutno zahájit léčbu náhradou renální funkce ani během pětiletého sledování.

V britské studii Dreye et al. (2003) byla hodnocena mortalita a vývoj do terminálního selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin u 1 076 osob se sérovou koncentrací kreatininu vyšší než 150 $\mu\text{mol/l}$. Z této sestavy během 5,5 let sledování 69 % pacientů zemřelo a jen 4 % progredovala do terminálního selhání ledvin. Riziko progresu ale i v této studii výrazně stoupalo v podskupinách s vyšší vstupní sérovou koncentrací kreatininu (21 % u pacientů s koncentrací kreatininu $> 316 \mu\text{mol/l}$ a 46 % u pacientů s koncentrací kreatininu $> 504 \mu\text{mol/l}$). Rozdíly proti komentované studii mohou být způsobeny rozdíly ve vstupní sérové koncentraci kreatininu, vyšším věkem pacientů v britské studii (střední věk 77 let) i různým přístupem k zahájení náhrady funkce ledvin (počet pacientů nově zařazených do dialyzačního léčení byl v roce 2002 ve Velké Británii podstatně nižší než ve Švédsku – 46 vs. 125 nových pacientů na milion obyvatel).

Interpretace některých zjištěných dat zůstává poněkud nejistá vzhledem k ne zcela jednotným kritériím zahájení chronické dialyzační léčby. Rychlejší progresu chronické renální insuficience u mužů (způsobená snad hormonálními vlivy) byla popsána i v nedávno publikované metaanalýze (Neugarten et al., 2000), jiná práce ale ukazuje, že ženy mohou být zařazovány do dialyzačního programu až při nižší úrovni glomerulární filtrace (Kausz et al., 2000). Podobně kontroverzní je i pozorování rychlejší progresu chronické renální insuficience u mladších nemocných, popsané

již v minulosti např. u diabetiků 1. typu (Klein et al., 1999). Faktor časnějšího zahájení léčby u mladších pacientů při vyšší glomerulární filtraci nelze na základě dostupných dat jednoznačně vyloučit.

Vyšší mortalita pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí a BMI nižším než 20 je ve shodě s již dříve popsanou vyšší mortalitou dialyzovaných pacientů s nízkým BMI (Leavey et al., 2001). Důvodem může být malnutrice či akumulace komorbidit.

Pro praxi bych z této studie rád zdůraznil dva důležité aspekty. Více než polovina pacientů s velmi pokročilou chronickou renální insuficiencí mohla být léčena konzervativně (bez nutnosti léčby náhradou funkce ledvin) více než rok. I když byla mortalita pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí vysoká, byla přece jen nižší než mortalita dialyzovaných pacientů. Ukazuje se tedy, že i u takto pokročilé chronické renální insuficience může mít smysl se snažit zahájení dialyzační léčby oddálit. Nedávno publikovaná čínská studie ukázala, že i u pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí zpomaluje léčba inhibitory ACE významně (o 23 %) rychlost progresu chronické renální insuficience (Hou et al., 2006). Využití všech současných možností léčby nepochybně souvisí také s včasným předáním pacientů s chronickým onemocněním ledvin do péče nefrologů.

Literatura

- Drey NA, Roderick PA, Mullee MA, et al. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:677–684.
- Hou FF, Zhang X, Zhan GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006;354:131–140.
- Kausz AT, Obrador GT, Arora P, et al. Late initiation of dialysis among women and ethnic minorities in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2351–2357.
- Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int* 2003;63:1499–1507.
- Klein R, Klein B, Moss S, et al. The 10-year incidence of renal insufficiency in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:743–751.
- Leavey SF, McCullough K, Hecking E, et al. Body mass index and mortality in healthier as compared with sicker haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2386–2394.
- National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S46–S75.
- Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:319–329.
- US Renal Data System: USRDS 2004 Annual Data Report. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2003:117–138; 203–216.

Průběh hepatorenálního syndromu typu 1 po transplantaci jater

Marik PE, Wood K, Starzl T. The course of type 1 hepato-renal syndrome post liver transplantation. *Nephrol Dial Transpl* 2006;21:478–482.

Je známo, že selhání funkce jater je často spojeno se snížením či dokonce selháním funkce ledvin. Snížení renální funkce před transplantací jater tak významně ovlivňuje průběh a výsledek v potransplantačním období.

Renální selhání může být spojeno se známými a definovanými faktory, jako je deplece objemu extracelulární tekutiny,

nefrotoxicke léky, sepse nebo šokový stav. Ne vždy je však příčina jasná a u řady nemocných s jaterní cirhózou se selhání rozvine, aniž lze určit jasnou klinickou korelaci, a to při normálním nálezu v renální histologii.

Stav současného postižení jater a ledvin se obecně nazývá hepatorenální syndrom (HRS). U nemocných s jaterní cirhózou může být v 8–10 % příčinou následného ledvinového selhání.

Gines a spol. sledovali 234 nemocných s cirhózou a ascitem bez předchozího renálního poškození po dobu pěti let. V této studii byl zaznamenán výskyt HRS dokonce ve 39 % případů. Patofyziologický mechanismus HRS je spojen s vazokonstrikcí v renální cirkulaci, jejíž příčina není plně objasněna. Pravděpodobně je multifaktoriální a zahrnuje poruchy cirkulace spojené s celkovou i lokální aktivací vazokonstrikčních mechanismů. Ve snaze lépe a přesněji definovat HRS byla v roce 1996 Mezinárodním společenstvím pro ascites (International Ascites Club – IAC) definována hlavní a vedlejší kritéria umožňující rozlišení HRS do základních typů: typu 1 a typu 2. Jedním z hlavních kritérií byla rychlost poklesu renální funkce, přičemž u typu 1 byla arbitrárně definována jako vzestup sérové koncentrace kreatininu o 100 % přesahující hodnotu 150 $\mu\text{mol/l}$ do dvou týdnů. Nemocní s pomalejším vzestupem byli zařazeni do typu 2.

Pacienti s takto definovaným HRS typu 1 měli velmi špatnou prognózu ve srovnání s typem 2. Medián přežívání pro typ 1 byl v některých případech v rozmezí 2–4 týdnů. Léčebná opatření zahrnují podávání látek ovlivňujících vazokonstrikci současně s volumovou expanzí koloidy (obvykle albumin). Výsledky léčby (koloidy + analoga vasopresinu – ornipresin či terlipresin, noradrenalin a somatostatin) však nebyly jednoznačně úspěšné.

Transplantace jater představuje léčebnou metodu pro nemocné s cirhózou jater a HRS typu 1, neboť úspěšně odstraní příčinu i následek vedoucí k hepatorenálnímu syndromu. Autoři studie sledovali z tohoto aspektu otázku, jak rozvoj funkce jater po transplantaci ovlivňuje funkci ledvin u nemocných s HRS typu 1. Retrospektivní studie byla uskutečněna u 28 nemocných, jimž byla transplantována játra v Montefiore Hospital, University of Pittsburgh, v období 6/2001 až 6/2004. Byli vybráni nemocní dle kritérií IAC pro HRS typ 1, u nichž byla vyloučena jiná příčina renálního selhání (šok, bakteriální infekce, ztráty tekutin, nefrotoxicke léky včetně diuretik, proteinurie a sonografická evidence pro obstrukční uropatii či parenchymatózní poškození).

K hodnocení byl použit matematický model pro výpočet pretransplantačního rizika u těchto nemocných:

MELD = model for end-stage liver disease) : $[0,957 \times \log_e(\text{creatinine mg/dl}) + 0,387 \times \log_e(\text{bilirubin mg/dl}) + (\text{INR}) + 0,643] \times 10$.

Minimální hodnota zadaného sérového kreatininu činila 4 mg/dl.

Z výsledku sledování nemocných s HRS typu 1, kteří podstoupili úspěšnou ortotopickou transplantaci jater, vyplynulo, že průměrné hodnoty MELD skóre byly 30 ± 6 . HRS byl úspěšně zvládnut u 16 (58 %) nemocných.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Komentovaná práce je ojedinělá svým sledováním rozvoje a průběhu HRS typu 1 u nemocných po ortotopické transplantaci jater. Jejím hlavním přínosem je zjištění, že pouze 58 % nemocných s HRS nemělo tento nálezu v potransplantačním období. Jedním z možných vysvětlení je nefrotoxicke vliv tacrolimu, jak uvádějí Gines a spol. (2003) či Cassinello a spol. (2003). Tuto možnost však autoři práce nepotvrdili vzhledem k přesné monitoraci koncentrací. Ani možnost dialyzačního léčení před transplantací jater či doba zařazení do čekací listiny přímo neovlivní následně zlepšení renálních funkcí.

V protikladu k doposud přijímanému názoru (Gines et al., 1993), že úprava renální funkce nastává bezprostředně po úspěšné transplantaci jater, bylo v poslední době řadou autorů (vč. komentované studie) ukázáno, že rozvoj renální funkce může být pozvolný trvající 14–21 dní (Moreau et al., 2002), v některých studiích dokonce 3–7 měsíců (Capling et al., 2004).

Výpočet pomocí MELD skóre však nelze úspěšně použít u nemocných s cirhózou na podkladě ethylismu. Ačkoli jasné vysvětlení v současné době chybí, Watt a spol. (2002) se domnívají, že významnou roli sehrává zvýšená hodnota $\text{TNF}\alpha$ pravidelně zjišťovaná u alkoholické cirhózy, stejně jako toxický vliv alkoholu na syntézu prostagladinu v ledvinách a poškození buněk proximálního tubulu.

Přes všechna tato úskalí úspěšného ovlivnění HRS typu 1, není hepatorenální syndrom indikací ke kombinované transplantaci ledviny a jater.

Literatura

- Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. Lancet 2003;362:1819–1827.
- Cassinello C, Moreno E, Gozalo A, et al. Effects of ortotopic liver transplantation on vasoactive systems and renal function in patients with advanced liver cirrhosis. Dig Dis Sci 2003;48:179–186.
- Gines A, Ascorsell A, Gines P, et al. Incidence, predictive factors and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. Gastroenterology 1993;105:229–236.
- Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. Gastroenterology 2002;122:923–930.
- Capling RK, Bastani B. The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome maintained on hemodialysis. Renal Failure 2004;26:563–568.
- Watt K, Uhanova J, Minuk GY. Hepatorenal syndrome: diagnostic accuracy, clinical features and outcome in a tertiary care centre. Am J Gastroenterol 2002;97:2046–2050.

Zvýšený význam močového albuminu v predikci (rozvoje) diabetické nefropatie

Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Enhancing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2006;17:339–352.

Recentní studie US Renal Data System ukazuje dramatické zvýšení incidence konečného stadia selhání ledvin (ESRD) způsobené diabetem. V letech 1999–2003 byl diabetes příčinou 45 % nových případů ESRD. Toto zvýšení však nemůže být zcela vysvětleno pouze zvýšením prevalence