

Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000;343:1156–1162.

Kapitsinou PP, Boletis JN, Skopouli FN, et al. Lupus nephritis: treatment with mycophenolate mofetil. *Rheumatology* 2004;43:377–380.

Li L-S, Hu W-X, Zhou H, et al. Clinico-pathological evaluation of mycophenolate mofetil (MMF) therapy in twenty-three cases of diffuse proliferative lupus nephritis (SLE-DPGN). *J Am Soc Nephrol* 1999;10:172 (A0881).

Proč jsou pacienti s chronickým onemocněním ledvin předáváni do péče nefrologů pozdě? Dá se s tím něco dělat?

Wauters JP, Lameire N, Davison A, Ritz E. Why patients with progressing kidney disease are referred late to the nephrologist: on causes and proposals for improvement. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:490–496.

Negativní důsledky pozdního předání do péče (tzv. late referral – LR) byly v posledních dvaceti letech dobře dokumentovány v řadě zemí. Pozdní předání do péče nejen že způsobuje pozdní uplatnění léčebných postupů umožňujících zpomalit ztrátu funkce ledvin a zabránit vývoji uremických příznaků, ale má za následek řadu krátkodobých i dlouhodobých negativních účinků na průběh onemocnění (např. Rattcliffe, 1984; Jungers, 1993). Na rozdíl od nedávno publikovaného přehledového článku Huismana a spol. (2004) zabývajícího se klinickými důsledky pozdního předávání je cílem komentovaného úvodního článku především snaha odhalit příčiny tohoto jevu a navrhnout možnosti jeho řešení.

Některá fakta týkající se pozdního předání. Podle Eadingtona lze pozdní předání do odborné péče definovat jako stav, kdy by včasnější kontakt s nefrologickými službami mohl příznivě ovlivnit péči o pacienta (Eadington, 1996). Často se pod pojmem pozdní předání rozumí interval mezi předáním pacienta do péče nefrologa a zahájením pravidelné dialyzační léčby kratší než tři měsíce; rozmezí intervalu je však udáváno velmi široce – neřádka až šest měsíců. Pozdní předání do péče nefrologa vede často k nutnosti zahájit akutní dialýzu pro uremické příznaky, ovlivňuje výběr léčebné modalit (obvykle je preferována hemodialýza) a vyžaduje zavedení přechodného cévního přístupu. Pozdní předání dále zvyšuje mortalitu (z krátkodobého i dlouhodobého hlediska), morbiditu, náklady na léčbu při vstupní hospitalizaci a prodlužuje dobu vyřazení z pracovního procesu. V evropských a severoamerických studiích je pozdní předání běžným jevem, vyskytujícím se přibližně u 30–64 % všech pacientů, u nichž je zahajována pravidelná dialyzační léčba. Tento trend se v posledních dvaceti letech nemění či dokonce stoupá (Halabi, 1997).

Příčiny vedoucí k pozdnímu předání lze rozdělit nejméně do čtyř okruhů:

1. Příčiny spojené s onemocněním ledvin: V některých případech způsobuje pozdní předání samotná podstata konkrétního onemocnění ledvin. Může se jednat jak o onemocnění pobíhající rychle a vedoucí k rychlému zániku funkce ledvin, tak i o onemocnění probíhající pozvolna, a unikající tak pozornosti. Podíl těchto příčin však nepřesahuje 15–20 % všech případů pozdního předání.
2. Příčiny spojené s pacientem: U nemocného, u kterého je zjištěno progredující onemocnění ledvin vedoucí k selhání ledvin a který musí řešit otázku náhradní chronické léčby nahrazující funkci vlastních ledvin, mohou hrát významnou roli psychosociální faktory (mj. nepochopení procesu onemocnění, neochota připustit progresi onemocnění apod.).



3. Příčiny vázané na lékaře: Tyto příčiny, vázané na lékaře poskytující základní péči (zejména praktické lékaře, internisty) a/nebo na nefrology, nepochybně odpovídají za valnou část případů pozdního předání. *Lékař poskytující základní péči:* Lékař základní linie může v některých případech uplatňovat u pacienta selekci léčby chronického selhání ledvin – může zaujmout konzervativní přístup a nepředat pacienta do péče nefrologů (non-referral) z důvodu vysokého věku pacienta či z důvodu komorbidit. Vývoj uremických příznaků pak může způsobit změnu tohoto postoje (z non-referral na LR). Lékaři základní linie často nejsou schopni docenit přínos léčebné péče poskytované nefrology před zahájením pravidelné dialyzační léčby. Nefrologové jsou neřádka vnímáni především jako lékaři poskytující dialyzační léčbu. *Nefrolog:* Nedostatků na straně nefrologů (např. podání informace pacientovi nevhodnou formou apod.) se mohou na pozdním předání rovněž uplatnit. *Výchova a komunikace:* Velká část lékařů základní linie se domnívá, že nejsou patřičně poučeni ohledně doby či indikací k předání pacientů do péče nefrologů. Názory nefrologů a ostatních lékařů se mohou značně lišit i v tom, jaká jsou kritéria pro předání pacientů do péče nefrologů. Některé analýzy naznačují, že za pozdní předání odpovídají kromě praktických lékařů v hojné míře i další kategorie lékařů (internisté, urologové, endokrinologové-diabetologové, kardiologové). Je také patrné, že na pozdním předání se může zřetelně podílet (vysoký) počet lékařů v daném regionu.
4. Příčiny vázané na systém zdravotní péče: Systém zdravotní péče může pozdní předání do určité míry ovlivnit. U některých nemocných s nižší socioeconomic-

kou situací může být přístup k péči omezen. Některá opatření v rámci systému zdravotní péče mohou de facto zhoršovat či penalizovat předání pacientů do péče nefrologů.

Návrhy na prevenci pozdního předání. Zlepšení zdravotní výchovy a komunikace: Rozmach, kterého dosáhly v posledních padesáti letech dialyzační a transplantační léčba, nebyl provázen v dostatečné míře rozvojem vzdělávacích a výchovných programů zaměřených na tuto oblast. Důsledkem této skutečnosti jsou některé varovné údaje vztahující se k léčebné péči poskytované v tzv. predialyzačním období (např. léčba erythropoetinem poskytovaná v neuspokojivé míře). Zavedením některých léčebných opatření do praxe již v predialyzačním období lze dosáhnout významného zlepšení v kardiovaskulární morbiditě a celkové mortalitě u nemocných v pravidelné dialyzační léčbě (Jungers, 2001). *Úloha doporučených postupů (guidelines):* Obecně lze konstatovat, že doporučené postupy vypracované různými nefrologickými společnostmi, zaměřené na zlepšení spolupráce mezi lékaři první linie a nefrology, jsou spíše kladně přijímány nefrology než ostatními skupinami lékařů. Prvním úkolem je nutnost dosáhnout přijetí společně přijatelné definice pozdního předání do péče nefrologů. *Systém vzájemné spolupráce:* Autoři zdůrazňují potřebu nastolení systému vzájemné spolupráce mezi lékaři základní linie a nefrology. Navrhují schéma rozsahu péče a vzájemné spolupráci u pacientů s postižením ledvin různého stupně. V závěru zdůrazňují naději, že velkou část příčin pozdního předání lze cílenou spoluprací nefrologů a dalších lékařů odhalit a odstranit.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Pozdní předávání pacientů do péče nefrologa je velmi časté a zdá se, že podíl pozdě předaných pacientů se v posledních dvaceti letech významně nezměnil. Dle analýzy 411 pacientů z šesti britských dialyzačních středisek, u nichž byla během jednoho roku zahájena dialyzační léčba, bylo 35 % předáno do péče nefrologa méně než čtyři měsíce před zahájením dialyzační léčby a 23 % dokonce v posledním měsíci před zahájením dialyzační léčby (Roderick, 2002).

Řada studií ukázala, že pacienti, kteří jsou předáváni do péče nefrologů, mají zvýšenou mortalitu. V rozsáhlé americké retrospektivní analýze kohorty 109 321 pacientů, kteří zahájili dialyzační léčbu v letech 1995–1998 (Khan et al., 2005) bylo během posledních 24 měsíců před zahájením dialyzační léčby sledováno nefrologem jen 50 %. Kromě věku a přítomnosti komorbidit byla zvýšená mortalita spojena s častějšími návštěvami praktických lékařů i specialistů (s výjimkou nefrologů). Pacienti, kteří nebyli sledováni nefrologem vůbec, resp. nebyli sledováni nefrologem v posledních

šesti měsících před zahájením dialyzační léčby, měli významně vyšší mortalitu (o 50 %, resp. 28 %) než pacienti, kteří byli v péči nefrologa alespoň tři měsíce z posledních šesti měsíců před zahájením dialyzační léčby.

Zdá se, že nejvyšší nárůst mortality mají pacienti předání až v posledním měsíci před zahájením dialyzační léčby (Roderick et al., 2002). Tito pacienti jsou starší, mají více komorbidit, mají výrazně horší laboratorní parametry, byli významně méně často léčeni léčbou obvyklou pro chronickou renální insuficienci, mají méně často založený trvalý cévní přístup, musejí být při zahájení dialyzační léčby déle hospitalizováni a mají v prvních šesti měsících po zahájení dialyzační léčby téměř dvojnásobně vyšší mortalitu než ostatní pacienti.

Situace v České republice se jistě od situace v USA či Velké Británii nijak dramaticky neliší. Víme, že dle českých dialyzačních statistik přichází dlouhodobě až jedna třetina pacientů do dialyzačního programu tzv. z ulice. Exaktní data týkající se příčin pozdního předávání pacientů nemáme k dispozici, a tak můžeme jen spekulovat, jaký je podíl jednotlivých příčin popsanych v komentovaném článku. Domnívám se, že příčiny spojené s pacientem a příčiny vázané na systém zdravotní péče jsou dnes spíše výjimečné. S pacienty, kteří odmítnou zahájení dialyzační léčby a začnou se léčit až po několika týdnech (či měsících) při rozvoji hyperhydratace nebo uremických příznaků, se jistě každý z nefrologů setkal, jsou však opět spíše výjimkou. Systém zdravotní péče u nás praktické lékaře či specialisty k předání pacientů do péče nefrologů sice nijak netlačí, ale jistě nelze mluvit o tom, že by byla v současné době dostupnost dialyzační péče v České republice jakkoli omezena. Příčiny související s typem onemocnění ledvin (velmi rychlá progresse, či naopak velmi pomalý asymptomatický vývoj) představují již významnější, ale stále asi ne tu nejdůležitější příčinu pozdního předání do péče.

Hlavními příčinami pozdního předání pacientů s chronickou renální insuficiencí do péče nefrologa jsou dle našeho názoru v České republice příčiny vázané na lékaře. Pacienti s chronickou renální insuficiencí jsou v České republice v péči praktických lékařů pravděpodobně (např. i dle studie ESAM) spíše výjimečně, častěji je sledují pro chronické onemocnění ledvin nebo pro komorbidity související (i nesouvisející) s onemocněním ledvin internisté, kardiologové, diabetologové, revmatologové či jiní specialisté. Hlavním důvodem pozdního předání pacientů do péče nefrologů je dle mého (exaktně nepodloženého) názoru pocit těchto specialistů, že nefrolog nemůže pacientům s chronickou renální insuficiencí ve srovnání s péčí příslušného specialisty nabídnout nic významného navíc.

Při diskusi s jinými specialisty (zejména kardiology či diabetology) lze jen těžko argumentovat tím, že nefrologové léčí agresivněji hypertenzi nebo že diabetologové či kardiologové podávají pacientům s chronickou renální insuficiencí méně často inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu či antagonisty angiotensinu, i když se stále řada diabetologů i kardiologů domnívá, že jsou tyto léky u pacientů s chronickou

renální insuficienci vzhledem k riziku zhoršení renální funkce a hyperkalémie kontraindikovány. Léčba poruch kalciumfosfátového metabolismu je v časnějších fázích renální insuficience založena zejména na podávání analog vitamínu D, což je rovněž ostatními specialisty pokládáno za jednoduchou záležitost, kterou nemusí s nefrologií konzultovat. Nefrologové jsou si sice častěji než jiní specialisté vědomi možnosti (event. potřeby) léčit pacienty s renální anémií již před zahájením dialyzační léčby erythropoetinem, vzhledem k postoji pojištěn a nedostatku erythropoetinu jsou však i dosud nedialyzovaní pacienti s chronickou renální insuficiencí takto léčeni jen výjimečně. Co se týče výběru dialyzační metody, jsou mezi jinými specialisty informace o hemodialýze sice nedostatečné, informace o peritoneální dialýze jako možné alternativě jsou však jistě ještě menší.

Nevím, jak významným důvodem pozdního předání pacientů do péče nefrologům může být u jiných ambulantních specialistů obava, že o pacienta zbytečně brzy přijdou, ale ani tento motiv nelze bez náležité analýzy zcela vyloučit.

Co bychom tedy měli my jako nefrologové v České republice dělat, abychom situaci zlepšili? Myslím, že prvním a velmi důležitým krokem by bylo provést retrospektivní analýzu podílu pozdě předaných pacientů, příčin pozdního předání a vlivu pozdního předání na prognózu pacientů. Myslím, že vlastní česká data by mohla být při diskusi s dalšími specialisty použita mnohem efektivněji než citace z literatury. Výbor České nefrologické společnosti by měl vydat oficiální stanovisko, kdy (s jakými parametry) mají být pacienti nejpozději předáni do péče nefrologů. S takovýmto stanoviskem by se pak mělo vedení České nefrologické společnosti obrátit na další odborné společnosti, informovány by měly být i státní orgány a pojišťovny. Součástí takového stanoviska musí být i přesvědčivé vysvětlení, co mohou nefrologové včas předaným pacientům nabídnout a jak může včasná léčba vedená nefrologem ovlivnit prognózu těchto pacientů. Pozici nefrologů by výrazně zlepšila možnost podávat pacientům již před zahájením dialyzační léčby některé omezeně dostupné léky (např. erythropoetin), výraznější průlom v této oblasti je však asi v nejbližší době málo nadějný.

Literatura

- Eadington DW. Delayed referral for dialysis (editorial). *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2124–2126.
- Halabi G, Wauters JP. Late referral for maintenance dialysis: an increasing trend with detrimental effects. *Blood Purif* 1997;15(S2):1–2.
- Huisman RM. The deadly risk of late referral. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2175–2180.
- Jungers P, Zingraff J, Albouze G, et al. Late referral to maintenance dialysis: detrimental consequences. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1089–1093.
- Jungers P, Massy ZA, Nguyen Khoa T, et al. Longer duration of predialysis nephrological care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2357–2364.
- Khan SS, Xue JL, Kazmi WH, et al. Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis? *Kidney Int* 2005;67:1038–1046.
- Rattcliffe PJ, Philips RE, Olivier DO. Late referral for maintenance dialysis. *Br Med J* 1984;288:440–443.
- Roderick P, Jones C, Drey N, et al. Late referral for end-stage renal disease: a region-wide survey in the south west of England. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1252–1259.

Kde končí renoprotekce a začíná léčba chronických progresivních nefropatií?

Fujihara CK, Velho M, Malheiros DMAC, Zatz R. An extreme high dose of losartan affords superior renoprotection in the remnant model. *Kidney Int* 2005;67:1913–1924.

Role angiotensinu II v progresi chronických nefropatií je dlouhodobě známa a renoprotekce založená na léčbě medikamenty snižující aktivitu systém renin-angiotensin-aldosteron patří k základním terapeutickým nástrojům v nefrologii. Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu a blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (sartany) či jejich kombinace tvoří páteř antihypertenzní a antiproteinurické léčby nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Bylo prokázáno, že tato léčba zpomalí progresi těchto chorob do nezvratného selhání ledvin. Ve většině případů se sice postup onemocnění zpomalí a ledviny dospějí do selhání později. Běžně používané dávky inhibitorů ACE i sartanů byly odvozeny z výsledků klinických a experimentálních studií, které sledovaly jejich antihypertenzní účinek. Tento účinek závisí do velké míry na přítomnosti receptorů AT₁ v buňkách hladkého svalstva cév. V experimentálních modelech napodobujících progresi chronických nefropatií bylo prokázáno, že receptory AT₁ jsou zvýšeně přítomny v oblastech se zánětlivým infiltrátem, tedy s přítomností lymfocytů a makrofágů, které v progresi onemocnění hrají zřejmě dosud podceňovanou roli. Ukazuje se, že dávky blokátoru receptorů AT₁ pro angiotensin II vyšší než konvenční vykazují větší a na dávce závislý renoprotektivní účinek.

Cílem práce Fujihary a spol. bylo v modelu 5/6 nefrektomie dokázat, že extrémně vysoké dávky losartanu (desetkrát vyšší než běžně používané) jsou dobře tolerovány a navíc vykazují větší renoprotekci. Model 5/6 nefrektomie spočívá v podvazu dvou ze tří větví jedné renální arterie a současně provedení druhostranné nefrektomie. Potkani pak postupně vyvíjejí proteinurii a glomerulosklerózu. V uvedeném experimentu byla zvířata léčena losartanem od 30. dne po operaci, kdy již měla přítomnu proteinurii věrně odrážející strukturální změny. Jedna skupina zvířat nebyla léčena vůbec, druhá skupina obdržela v pitné vodě losartan v dávkách odpovídajících 50 mg/kg a třetí skupina byla léčena losartanem ve vysoké dávce 500 mg/kg. Tato dávka ještě nevedla k retardaci růstu zvířat. Další kontrolní skupina obdržela hydralazin a hydrochlorothiazid s cílem osvětlit vliv renoprotekce nezávislé na normalizaci krevního tlaku. Po 30 dnech léčby, tedy 60 dní od operace bylo u části zvířat provedeno funkční vyšetření a druhá část byla dále sledována po dalších 60 dní (90 dní léčby). Na konci sledovaných období bylo provedeno funkční, morfologické a imunochemické vyšetření.