

## Funkce ledvin u jaterních chorob – co je důležité pro nefrologa

Singh V, Dhungana SP, Singh B, Vijayverghia R, Nain CK, Sharma N, Bhalla A, Gupta PK. Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study. *J Hepatol.* 2011, doi:10.1016/j.jhep.2011.04.027

Poruchy funkce ledvin patří mezi nejčastější a nejzávažnější mimojaterní komplikace jaterní cirhózy. Přežití nemocných s jaterní cirhózou, u kterých dojde k selhání funkce ledvin, je ve srovnání s pacienty bez této komplikace významně zkráceno. Mezi čtyři nejčastější příčiny dysfunkce ledvin u těchto nemocných patří infekce (46 %), hypovolémie (32 %), hepatorenální syndrom (13 %) a parenchymové poškození ledvin (9 %) (Martín-Llahí et al., 2011). Hypovolémie je nejčastěji způsobena nadměrnou diuretickou léčbou, krvácením do trávicího traktu či jinými gastrointestinálními ztrátami. Jinou příčinou je výrazná nitrobřišní hypertenze navozená tenzním ascitem. U hepatorenálního syndromu je společným patofyziologickým rysem renální dysfunkce zvýšená retence sodíku a bezsolutové vody, hyponatrémie a renální vazokonstrikce jako důsledek portální hypertenze, splachnické vazodilatace a neefektivního cirkulujícího objemu (tzv. arteriální underfilling). Nefrologové jsou nejčastěji přizváni ke konsiliárnímu vyšetření právě k nemocným s hepatorenálním syndromem, hyponatrémií a refrakterním ascitem. Pohled nefrologa (korekce hemodynamických faktorů) může být odlišný od pohledu hepatologa (podání diuretik v léčbě refrakterního ascitu a edémů). Jednou z neuzavřených diskusí v léčbě těchto stavů je používání léčiv s vazokonstrikčním účinkem. Jejich volba je určována dostupností, v naší republice je preferenčním lékem analog vasopresinu terlipresin. Alternativou může být kontinuální intravenózní podávání noradrenalinu (pouze v podmínkách jednotek intenzivní péče) či perorální podání selektivně působícího agonisty  $\alpha$ -adrenergických receptorů midodrinu. V předchozích studiích byla prokázána účinnost midodrinu na zlepšení renálních funkcí u pacientů s hepatorenálním syndromem a refrakterním ascitem (Angeli et al., 1998). Midodrin je díky možnosti perorálního podávání „atraktivním“ lékem k dlouhodobé léčbě výše uvedené skupiny pacientů. Autoři komentované studie přinášejí v předním hepatologickém časopise pilotní informace o jeho využitelnosti při dlouhodobém podávání.

Do zaslepené studie autoři zařadili 40 pacientů s jaterní cirhózou a refrakterním nebo rekurentním ascitem a se stabilními renálními funkcemi ( $S_{\text{kreat}} < 132 \mu\text{mol/l}$ ). Nemocní byli randomizováni buď do skupiny léčené standardním způsobem ( $n = 20$ ), nebo do skupiny, ve které jim byl podáván midodrin 7,5 mg à 8 hodin ( $n = 20$ ). Standardní léčba v obou větvích představovala dietu s nízkým obsahem sodíku (2 g/den), kombinaci furosemidu (40–160 mg/den) a spironolaktonu (100–400 mg/den). Velkoobjemové paracentézy byly prováděny za substituce albuminem (8 g/litr ascitu) dle klinické potřeby. Refrakterní ascites byl definován jako ascites, který není možno mobilizovat. Rekurentní ascites byl definován jako tenzní ascites, který se vyvinul nejméně třikrát v průběhu 12 měsíců navzdory maximalizaci standardní léčby. Nemocní byli sledováni týdně v průběhu prvního měsíce a dále měsíčně do úmrtí nebo do doby šesti měsíců léčby. Primárním cílem studie byla kontrola ascitu, sekundárními sledovanými ukazateli pak renální

a jaterní funkce, encefalopatie a další komplikace cirhózy (hepatorenální syndrom, varikózní krvácení). Za kompletní odpověď bylo považováno vymizení ascitu, parciální odpověď byla definována nepotřebností paracentéz. Perzistence ascitu s potřebou odlehčovacími punkcemi byly považovány za selhání léčby. Léčba midodrinem vedla po třech měsících k významně lepší kontrole ascitu (selhání léčby bylo registrováno u 6,3 % pacientů užívajících midodrin a u 50 % pacientů ve standardně léčené skupině). Podávání midodrinu bylo spojeno se signifikantně vyšší diuretickou odpovědí a vyšší exkrecí natria. Pacienti léčení midodrinem měli ve srovnání se standardně léčenou skupinou vyšší střední arteriální tlak, nižší plazmatickou reninovou aktivitu a plazmatickou koncentraci aldosteronu po měsíci léčby. Léčba byla spojena s nižším srdečním výdejem a vyšší systémovou cévní rezistencí po třech měsících podávání midodrinu. Autoři nezaznamenali po třech měsících léčby žádné rozdíly v glomerulární filtraci a skóre MELD (model for end-stage liver disease). Obě skupiny se nelišily v ostatních komplikacích, přesto mortalita byla signifikantně nižší u pacientů léčených midodrinem (medián přežití ve skupině midodrinu byl 365 dní, ve skupině standardní léčby 90 dní,  $p = 0,046$ ). V závěru autoři shrnují, že přidání midodrinu ke standardní léčbě refrakterního nebo rekurentního ascitu je díky hemodynamickým změnám účinnější než standardní léčba samotná, a to bez významných renálních a jaterních komplikací.

### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Studie je zajímavým klinickým pilotním projektem, který vyhodnocuje dopady dlouhodobého užívání vazokonstrikčně působícího midodrinu. Navzdory podnětným výsledkům však komentovaný projekt zůstane pouze vyslovenou hypotézou, neboť ani velikost souboru ani další metodologické aspekty (chybějí informace o dodržování standardní léčby, o dávkách diuretik v obou větvích v průběhu léčby, neurohumorální odpověď je monitorována pouze v prvním měsíci, řada výsledků má transitorní charakter, mortalitní data mohou být při daném počtu pacientů náhodným výsledkem, nejsou vysvětleny příčiny úmrtí ve skupinách) neumožňují pro praxi formulovat přesvědčivé závěry. K jejímu komentování jsme se rozhodli z jiného důvodu. Studie představuje názornou platformu pro společnou diskusi mezi nefrologem a hepatologem. Prototypem poškození ledvin u pacientů s cirhózou je hepatorenální syndrom. Ten je charakterizován funkčním selháním ledvin u pacientů s pokročilou jaterní lézí (obvykle cirhózou) a portální hypertenzí. Za hlavní mechanismus vzniku hepatorenálního syndromu je považována intrarenální vazokonstrikce, která je kompenzatorním důsledkem splachnické vazodilatace a relativního nepoměru mezi kapacitou a náplní systémové cirkulace. Klinicky se projevuje poklesem glomerulární filtrace, retencí natria a rozvojem oligurie, která je často rezistentní k diuretikům. Hepatorenální syndrom je potenciálně reverzibilní stav a většinou se nerozvine bez přítomnosti ascitu. Tradičně se dle rychlosti rozvoje akutního poškození ledvin dělí na dva typy. První typ je rychle progredující renální selhání, kdy dojde k dvojnásobnému zvýšení sérové koncentrace kreatininu dosahující alespoň 221  $\mu\text{mol/l}$  v průběhu dvou týdnů. Vyvolávajícími faktory tohoto typu hepatorenálního syndromu je často spontánní bakteriální peritonitida, krvácení do gastrointestinálního traktu a hypovolémie při nadměrné

diuretické léčbě ascitu. Druhý typ je definován pozvolnějším rozvojem (týdny, měsíce) a je většinou spojen s přítomností refrakterního ascitu a dlouhodobou stabilizovanou poruchou funkce ledvin. Neléčený hepatorenální syndrom má velmi špatnou prognózu, medián přežití je dva až tři týdny u I. typu a šest měsíců u II. typu.

Diagnostická kritéria pro hepatorenální syndrom (Arroyo et al., 1996) se opírají o přítomnost cirhózy s ascitem, sérovou koncentrací kreatininu  $> 133 \mu\text{mol/l}$ , absenci poklesu koncentrace kreatininu po nejméně dvou dnech od vysazení diuretik a volumexpanze albuminem, nepřítomnost šoku či nefrotoxických inzultů a chybění známek parenchymového poškození ledvin (proteinurie, hematurie, abnormální renální ultrasonografie).

Přístup nefrologa v léčbě akutní i chronické renální dysfunkce u pacientů s pokročilým onemocněním jater musí být komplexní (Arroyo et al., 2011). Při volbě terapie je nutno vzít v úvahu následující faktory:

1. Vždy vyloučit a agresivně léčit přítomnost infekce, především spontánní bakteriální peritonitidu, která je ve 30 % komplikována rozvojem hepatorenálního syndromu I. typu.
2. Vyhodnotit stav volémie a hemodynamiky. Cirkulační dysfunkce (hypotenze, redukce efektivního cirkulujícího objemu) je významně umocněna za přítomnosti infekce, při krevních ztrátách či při nadměrné diuretické léčbě. Samotná diuretická léčba však obvykle k závažné poruše funkce ledvin nevede a je častou chybou připisovat příčinu selhání ledvin pouze používání diuretik, bez pátrání po dalších příčinách. Navíc je tato příčina rychle reverzibilní při ukončení podávání diuretik a příslušné náhradě krevního objemu. Postupem volby při korekci hemodynamických změn za hospitalizace je léčba hypovolémie albuminem (1 g/kg/den úvodní dávka, dále 20–40 g/den) a korekce splachnické vazodilatace terlipresinem (0,5–1 mg každých 4–6 hodin, dávku lze navýšit na 2 mg každých 4–6 hodin po dobu až 14 dní, CAVE: snižuje sérové koncentrace sodíku). Komentovaná studie je názorným příkladem, jak léčba vazopresorem příznivě zasahuje do neuroendokrinní odpovědi. Cílem je snížení sérové koncentrace kreatininu pod  $133 \mu\text{mol/l}$ .
3. Snížit nitrobřišní hypertenzi velkobjemovou paracentézou za korekce hypovolémie (albumin 8 g/l ascitu).
4. Vyloučit z medikace všechny nefrotoxické léky (nesteroidní antiflogistika, nefrotoxická antibiotika, kontrastní látky).

U plně rozvinutého hepatorenálního syndromu je jedinou definitivní léčbou transplantace jater. Přemostující léčbou je kromě podávání terlipresinu zvažování zavedení TIPS a náhrada funkce ledvin některou z dostupných metod. Samotná náhrada funkce ledvin však nezlepšuje přežití těchto nemocných.

Komentovaná studie nepřináší definitivní důkaz o účinnosti a bezpečnosti midodrinu v léčbě poruch renálních funkcí, které provázejí pacienty s jaterní cirhózou. Na druhou stranu svými výsledky rozšiřuje naše omezené léčebné armamentarium zejména pro ty situace, kde intravenózní a dlouhodobé podávání terlipresinu není možné.

#### Literatura

- Angeli P, et al. Acute effects of the oral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998;28:937–943.
- Arroyo V, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996;23:164–176.
- Arroyo V, Fernández J. Management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:517–526.
- Martín-Llahí M, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011;140:488–496.