

K/DOQI, a v článku jsou z nich uvedeny podstatné body.

Pro peritoneální dialýzu jsou uvedeny pouze základní pravidla, týkající se zahájení léčby (pokud týdně Kt/V klesne pod 2,0), dále požadavek na dostatečné prostorové a personální zajištění střediska. Doporučuje se, aby pracoviště hemodialýzy a peritoneální dialýzy byla funkčně propojena. Pacient by měl mít možnost využít nové metody léčby, včetně automatizované peritoneální dialýzy a nových typů roztoků.

Transplantace by měla být možností pro všechny pacienty, kteří o ni projeví zájem a nejsou kontraindikováni ze zdravotních důvodů.

Publikovaný materiál byl schválen výborem předsedů národních nadací pro onemocnění ledvin (Board of Directors of the IFKF) a v závěru autoři opět konstatují, že je potřeba na něj nahlížet pouze jako na pracovní podklad, který bude modifikován v souladu s novými poznatky lékařské vědy, technologie, ale i společenských potřeb a etických postojů.

## KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.**

*Článek o právech pacientů je vhodný k zamyšlení přinejmenším ze dvou úhlů pohledu. První důvod je medicínský: velká část textu uvádí výčet parametrů, které by pro dialyzovaného pacienta měly být zajištěny (cévní přístup, technické dialyzační parametry, dialyzační dávka, nutriční požadavky, léčba anémie, léčba osteopatie, kontrola krevního tlaku atd.). V tomto směru se vlastně jedná o velmi zjednodušené připomenutí stávajících doporučených postupů na mezinárodní úrovni a pokud jsou čtenáři tato doporučení známa, nedoví se nic nového, snad jen si zopakuje, pro které oblasti byla již doporučení sestavena a jaké jsou jejich základní charakteristiky. Autoři však současně upozorňují, že pro konkrétní aplikaci těchto doporučení je vhodné mít modifikace dle jednotlivých zemí a hlavně, rozšiřují povědomí o existenci doporučujících postupů, resp. informují o nich i nelékařskou (pacientskou) veřejnost.*

*Druhý důvod k zamyšlení je celospolečenský. Znovu ukazuje, a to pro čtenáře překvapivě hned v úvodu prvních doporučení, že dostupnost dialyzační léčby v celosvětovém měřítku je stále problémem. V ekonomicky strádajících zemích se stále provádí výběr, ale i v bohatých zemích je stále co řešit (např. více než polovina HDS v UK neměla volné kapacity pro rekreační dialýzu). Povolené čtyři směny za den jsou z tohoto úhlu pohledu méně zarážející, přesto však by neměly být pravidlem.*

*První dva autoři článku jsou členy „Patient Advocacy Committee“ (volně přeloženo „Výbor na ochranu práv pacientů“), třetí je současným předsedou International Federation of Kidney Foundations“, Mezinárodní federace národních nadací pro onemocnění ledvin). Hned v úvodu připomínají, že se jedná o výchozí, ja-*

*kýsi „pilotní“ podklad, určený k široké diskusi, na jejímž podkladě budou vznikat další iniciativy a doplnění. Na text tedy lze pohlížet jako na první impuls pro zřejmě složitou diskusi odborníků i veřejnosti o dialýze, jejích přímosech, ale též o jejích stále existujících limitech.*

## Teorie a praxe terapie antihypertenzivy u dialyzovaných pacientů

*Griffith TF, Chua BSY, Allen AS, Klassen PS, Reddan DN, Szczech LA. Characteristics of treated hypertension in incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. Am J Kidney Dis 2003;42:1260–1269.*

**H**ypertenze provází prakticky všechny chronické nefropatie a její výskyt u pacientů vstupujících do dialyzačního programu se udává mezi 60–100 %. Podstatně méně informací však máme o tom, jak vlastně je tato hypertenze medikamentózně léčena, které preparáty se v klinické praxi u pacientů se selháním ledvin v léčbě používají, v jakých kombinacích a s jakými výsledky.

Cílem studie Griffitha a spol. bylo charakterizovat preskripci antihypertenziv v souboru dialyzovaných pacientů, popsat demografická data pacientů léčených antihypertenzivy, dále je charakterizovat podle skupiny předepsaných antihypertenziv a pokusit se vyhodnotit, zda některé z antihypertenziv je pro pacienty léčené hemodialýzou či peritoneální dialýzou výhodnější než ostatní.

Data byla získána subanalýzou z registru USRDS (United States Renal Data System), resp. z prospektivní studie „Dialysis morbidity a mortality study wave 2“. Studie zahrnovala celkem 1 938 hemodialyzovaných a 2 037 peritoneálně dialyzovaných pacientů, kteří vstoupili do dialyzačního programu v období mezi lednem 1996 a březnem 1997, prospektivní sledování trvalo do listopadu 2000. Všichni byli při zahájení dialyzační léčby starší než 17 let.

V podrobné charakteristice u každého z pacientů byl zaznamenán i údaj o přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění, tj. pokud měli pacienti pozitivní alespoň jedno z následujících kritérií: prokázanou ischemickou chorobu srdeční, stav po akutním infarktu myokardu, stav po revaskularizaci koronárních tepen, stav po angioplastice, anamnézu či přítomnost městnavé srdeční slabosti a/nebo cerebrovaskulární onemocnění.

U pacientů byla analyzována medikace antihypertenzivy, tyto preparáty byly rozděleny do sedmi tříd: inhibitory ACE či blokátory AT<sub>1</sub> receptoru pro angiotenzin II (tj. obě tyto skupiny byly zvažovány společně), blokátory kalciových kanálů na bázi dihydropyridinu, jiné (nedihydrinopyridinové) blokátory kalciových kanálů, beta-blokátory, centrální alfa-agonisté, periferní

alfa-antagonisté, a léky jiné než uvedené v předchozím výčtu.

V případě úmrtí byla analyzována příčina. Za kardiovaskulární příčinu úmrtí byl považován infarkt myokardu či jiná forma ischemické srdeční choroby, kardiomyopatie, cerebrovaskulární onemocnění, srdeční arytmie a náhlá srdeční smrt

Výsledky jsou v článku členěny do pěti oddílů: klinická a demografická charakteristika souboru, charakteristika předepisovaných antihypertenziv, analýza hodnot krevního tlaku, vztah medikace a dalších ukazatelů a přežívání (délka života při sledování).

Z celkového počtu 4 024 dialyzovaných pacientů (1 938 hemodialyzovaných a 2 037 peritoneálně dialyzovaných) v iniciální studii jich 2 877 užívalo antihypertenziva. Těchto 71,5 % pacientů celého souboru bylo zařazeno do vlastní sledování a z nich 46 % bylo diabetiků, u 25 % byla základní nefrologickým onemocněním vaskulární postižení renálních cév v rámci hypertenze, třetí nejčastější příčinou selhání ledvin byla glomerulonefritida. Anamnéza kardiovaskulárního onemocnění byla pozitivní u 51 % pacientů, více u hemodialyzovaných (58 %) než u peritoneálně dialyzovaných (43,5 %).

Průměrný počet předepsaných typů antihypertenziv u hemodialyzovaných byl 1,96, u peritoneálně dialyzovaných 1,76 (tedy významně méně). Inhibitory ACE byly předepisovány pacientům nižšího věku a diabetikům, naopak u diabetiků byly méně časté beta-blokátory.

Jen jeden druh antihypertenziv (tj. monoterapii bez ohledu na kategorii antihypertenziva) mělo 48 % pacientů (ze všech, kteří byli antihypertenzivy léčeni). Nejčastěji předepisovanou skupinou přitom byly dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů (což je terapeutický postup, který u nás prakticky nenajdeme, neboť je považován za nevhodný). Ve 20 % případů byly v monoterapii podávány inhibitory ACE, v dalších 13 % jiné blokátory kalciových kanálů a „jen“ u 12 % beta-blokátory (beta-blokátory užívala jen jedna třetina pacientů, kteří měli pozitivní anamnézu ischemické choroby srdeční). Dvě či více typů antihypertenziv užívalo 52 % pacientů.

I přes medikamentózní léčbu byla průměrná hodnota krevního tlaku 153,5/79,5 mm Hg u hemodialyzovaných pacientů a 145,5/63,8 mm Hg u peritoneálně dialyzovaných pacientů (zdá se tedy, že kontrola krevního tlaku při peritoneální dialýze byla lepší, a to i při nižším průměrném počtu předepisovaných antihypertenziv).

Cílový krevní tlak (= v této analýze nižší než 140/90 mm Hg) byl zaznamenán pouze u 31,6 % pacientů souboru, neboli více než dvě třetiny pacientů léčených antihypertenzivy mělo i při antihypertenzivní terapii hodnoty TK vyšší, než je přípustná doporučovaná horní hranice (přitom pro pacienty s renálním poškozením nižšího stupně bychom pochopitelně za cílové hodnoty považovali hodnoty nižší než 140/90 mm Hg).

Bylo zaznamenáno 1 538 úmrtí (tj. mortalita 53 %, přes poměrně krátké sledované období!). Celkem 732 úmrtí (47,6 %) bylo z kardiovaskulárních příčin. Mezi počtem předepsaných antihypertenziv a mortalitou nebyl nalezen žádný vztah. Rovněž při sledování vztahu celkové mortality a kategorie předepsaných antihypertenziv nebyly zjištěny žádné souvislosti, neboli žádná z uvedených sedmi kategorií antihypertenziv neznamena výrazný přínos pro riziko úmrtí v daném souboru. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním však byla nižší mortalita u těch, kteří byli léčeni blokátory kalciových kanálů (obě podkategorie). Blokátory kalciových kanálů byly rovněž i nejčastěji užívanou skupinou antihypertenziv (byly předepsány více než 70 % pacientů souboru).

V diskusi autoři uvádějí, že oproti doporučením podávat pacientům s kardiovaskulárním onemocněním preferenčně inhibitory ACE a beta-blokátory pro jejich kardioprotektivní efekt, nebyly ve sledovaném souboru tyto skupiny antihypertenziv rutinně používány. Protektivní účinek pro kardiovaskulární systém byl však prokázán u osob s normální funkcí ledvin a jeho platnost pro pacienty se selháním ledvin se pouze odvozuje, není však přímo prokázána.

U těch pacientů souboru, kteří inhibitory ACE a/nebo beta-blokátory užívali, nebyl zjištěn vliv na mortalitu. Jako možné vysvětlení autoři uvádějí, že se mohlo jednat již o tak pokročilé postižení (akcelerovanou) aterosklerózou, že se protektivní účinek nemohl uplatnit. Jinou možností je, že prokázaný přínos u osob se zdravými ledvinami nelze aplikovat na selhání ledvin. A konečně – je možný (a dost pravděpodobný) i vliv metodiky sběru dat a jejich interpretace: K faktorům, které je nutno při analýze výsledků brát v úvahu, patří například následující: nebyla sledována reziduální diuréza, nebyla sledována reálná medikace v čase resp. její úpravy a skutečné užívání (studie použila jen vstupní jednorázové záznamy o předepsaných lécích).

Velmi podstatné a současné i varující je zjištění, že jen jedna třetina pacientů léčených

antihypertenzivy (bez ohledu na počet a typ léků) měla krevní tlak kompenzovaný! Autoři uzavírají, že stále zůstává nejasné, zda doporučené postupy v léčbě hypertenze platné pro pacienty s normální funkcí ledvin lze aplikovat pro pacienty s nezvratným selháním ledvin.

## KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.**

*Prevalence hypertenze u pacientů s chronickým renálním onemocněním je 60–100 %. Prevalence hypertenze u hemodialyzovaných se udává až 80 %, ovšem je vysoce závislá na dosažení adekvátních postupů v ultrafiltraci, neboť primární je upravit objem extracelulární tekutiny (stanovení skutečné „suché“ hmotnosti daného pacienta a její dosažení se současným zajištěním hemodynamické stability při dialýze).*

Cílový krevní tlak u hemodialyzovaných i peritoneálně dialyzovaných je podle současných doporučení 140/90 mm Hg a v léčbě spolu s adekvátní ultrafiltrací lze použít všechny skupiny antihypertenziv. Průměrný krevní tlak v souboru studie HEMO při prvním sledování u prvních 1 000 zařazených pacientů byl však 152/82 mm Hg, neboli zdaleka ne ušichni byli kompenzováni. Skutečností tedy zůstává, že ani u peritoneálně dialyzovaných ani u hemodialyzovaných pacientů není hypertenze optimálně kontrolována, i když jednotlivá pracoviště se mohou výskytem hypertenze podstatně lišit. "

Změněn je i denní profil hodnot krevního tlaku. Výčet 37 studií, zabývajících se celodenním monitorováním krevního tlaku a sledováním cirkadiánního rytmu, ukázal následující zjištění: ve čtyřech studiích cirkadiánní rytmus buď zcela chyběl či byl oslaben, nebo dokonce jeho charakteristika oproti zdravým osobám byla invertována, normální průběh byl zaznamenán jen ve dvou studiích. Čtrnáct studií udává charakteristiku proměnlivou, fyziologické variace denního tlaku (s nočním poklesem) zde bylo zjištěno pouze u části pacientů (mezi 30–70 % pacientů daných souborů).

Z epidemiologických studií je přitom zřejmé, že hypertenze je negativním prognostickým faktorem pro délku života pacientů se selháním ledvin. Například Foley (1996) ukázal, že relativní riziko koncentrické hypertrofie levé komory při hypertenzi je 1,48, stejně takové riziko je pro dilataci levé komory a riziko pro ischemii myokardu je 1,39.

Další komplikující skutečností je, že pro hodnotu krevního tlaku dialyzovaných pacientů byla též zjištěna tzv. „U“ křivka rizika, tj. zvýšené riziko při vysokém, ale i při „nízkém“ krevním tlaku. Podle jedné studie se dokonce při predialyzačním systolickém tlaku nižším než referenční (tj. 140 mm Hg) mortalita zvyšovala (pro hodnoty 110–119 mm Hg dokonce více než dvojnásobně a při systolickém tlaku nižším než 110 mm Hg dokonce více než trojnásobně). Pro diastolický krevní tlak byla souvislost analogická, avšak méně výrazná. Sledování bylo provedeno v letech 1992 až 1996 u více než 5 400 pacientů a tyto nálezy jsou stále široce diskutovány a cílová hodnota krevního tlaku se vlastně stále hledá. Sice se jeví, že je vyšší než pro osoby s normální hodnotou funkce ledvin, ale v dlouhodobém horizontu proti tomu stojí stále vysoká kardiovaskulární mortalita dialyzovaných pacientů.

V denní praxi medikamentózní léčby hypertenze se vychází ze skutečnosti, že účinná jsou všechna skupiny antihypertenziv. Není přímo prokázáno, že by některá ze skupin měla obzvláštní výhodu. Indikace pro volbu jednotlivých skupin jsou analogické jako u pacientů běžné populace. U některých je třeba uzpůsobit dávku. Tu snižujeme u některých beta-blokátorů (acebutol se doporučuje snížit na 30–50 %; pro atenolol se doporučuje podat pouze 30–50 % denní dávky, a to jedenkrát za 72–96 hodin, ovšem se suplementací

25 mg po hemodialýze; naopak dávky metoprololu, pindololu a propranololu se nemění).

Inhibitory ACE se mohou jevit problematické především pro riziko hyperkalémie, ale v klinické praxi jsou obvykle tolerovány dobře. Většinou se doporučuje podávat 25–50 % denní dávky (s výjimkou fosinoprilu, kde se dávkování nemění). Pro upřesnění dávek (resp. jejich změn) blokátorů receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II zatím nejsou potřebné zkušenosti. Blokátory kalciových kanálů vesměs nevyžadují modifikaci dávek, stejně jako periferní alfa-blokátory (prazosin, terazosin). Z dalších vazodilancií se nejspíše volí minoxidil (50% dávka) či hydralazin (75% dávka). Pro clonidin (centrální afla-agonista) se doporučuje snížení o 50 %.

Ze studie by při letmém čtení mohlo pro čtenáře vyplynout, že pokud je některé antihypertenzivum výhodné z hlediska mortality dialyzovaných pacientů, jsou to blokátory kalciových kanálů (a přitom není rozdíl, zda se jedná o preparáty první či další generace). Při pečlivém čtení metodiky a jednotlivých nálezů je však závěr jiný: snižování hodnot krevního tlaku je stále nedostatečné a velký počet pacientů má vyšší než doporučené hodnoty, a to přes preskripční antihypertenziv. Ve shodě se závěry autorů platí, že dosud není ověřeno, jaký je vlastně nejuhodnější způsob farmakologické léčby hypertenze u pacientů léčených dialýzou.

#### Literatura:

- Bianchi G. Hypertension in chronic renal failure and end-stage renal disease patients treated with haemodialysis or peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 5):105–110.
- Charra B, Chazot C, Laureat G, Caemard E, Tartar JC, Vanel T, Jean G, Ruffet M. Clinical assessment of dry weight. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:16–19.
- Charra B, Bergstrom J, Scribner BH. Blood pressure control in dialysis patients: importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis* 1998;32:482–487.
- Efrati S, Zaidenstein R, Dishy V, et al. ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1023–1029.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Dent FM, Murray DC, Barre PC. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996;49:1379–1385.
- Gunal AI, Duman S, Ozkahya M, et al. Strict volume control normalizes hypertension in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;37:588–593.
- Kenstenbaum B, Gillen DL, Sherrard DJ, et al. Calcium channel blocker use and mortality among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2002;61:2157–2164.
- Knoll GA, Saghal A, Nair RC, et al. Renin-angiotensin system blockade and the risk of hyperkalemia in chronic hemodialysis patients. *Am J Med* 2002;112:110–114.
- Mailloux LU, Levey AS. Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(Suppl 3):120–141.
- Ritz E, Koomans HA. New insights into mechanisms of blood pressure regulation in patients with uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(Suppl 2):52–59.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the heart outcomes prevention evaluation study investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
- Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al. „U“ curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998;54:561–569.