

zované pacienty - udržení vyrovnané tekutinové bilance: udržet vyrovnanou tekutinovou bilanci a vyvarovat se převodnění může být při ztrátě glomerulární filtrace u pacientů v peritoneálním programu velmi obtížné, není-li kladen důraz na omezení příjmu tekutin a sodíku v potravě.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.

V začátcích kontinuální ambulantní peritoneální dialýzy se zdálo, že CAPD poskytuje účinnější kontrolu hypertenze a převodnění než hemodialýza. Při srovnávání obou metod se zdůrazňovalo, že pacienti léčení peritoneální dialýzou nemusejí tak výrazně omezovat příjem tekutin a soli.

Později, když byli pacienti léčení peritoneální dialýzou delší dobu, se postupně ukázalo, že pacienti v peritoneálním dialyzačním programu jsou převodnění. Dokonce se objevily práce, které ukazují, že hypertrofie levé komory jako důsledek převodnění je u peritoneálně dialyzovaných pacientů častější než u hemodialyzovaných. Například práce italských autorů (Enia et al, 2001) v multivariační analýze ukázala, že hypertrofie levé komory, o níž je od dob Framingbamské studie známo, že je negativním prognostickým faktorem, je u dialyzovaných pacientů dána objemovým přetížením, tlakovým přetížením a nízkou koncentrací albuminu v séru a její výskyt při peritoneální dialýze je velmi vysoký.

V současné době je problematika udržení normohydratace při peritoneální dialýze intenzivně studována. Jaké jsou příčiny jejího vzniku?

Peritoneální dialýza je založena na transportu látek přes peritoneum. Propustnost pobříšnice je obvykle vyšetřována pomocí peritoneálního ekvilibračního testu podle Twardowského (PET). Pacienti s vysokou propustností (D/P pro kreatinin vyšší než 0,81), jsou označováni jako „high transporters“. Dobře „dialyzují“, avšak hůře odstraňují z organismu vodu: glukóza z dialyzačního roztoku rychle přestupuje do organismu a osmotický gradient, umožňující přestup vody do dialyzátu, rychle klesá. Stav hydratace peritoneálně dialyzovaných pacientů je logicky závislý na peritoneálních transportních charakteristikách a na reziduální funkci ledvin.

Subanalýza významné studie CANUSA ukázala, že vysoká propustnost peritonea představuje nezávislý rizikový faktor mortality (Churchil, 1998). Navržené vysvětlení spočívalo (přinejmenším zčásti) v hyperhydrataci při nedostatečné ultrafiltraci.

Jiným nezávislým prognostickým faktorem je reziduální renální funkce. Její význam pro prognózu dialyzovaných pacientů lze posuzovat ze dvou úhlů pohledu:

- Odstraňování solutů (podíl reziduální funkce na celkovém odstraňování katabolitů).
- Stav hydratace (podíl reziduální funkce na odstraňování vody).

K těmto dvěma faktorům (propustnosti peritonea a reziduální renální funkci) přistupuje ještě zcela jiná okolnost: přítomnost či nepřítomnost zánětu („inflammatory state“). Existují hypotézy o ovlivnění propustnosti peritonea zánětem: podle nich zánětlivý stav = zvýšená propustnost peritonea se všemi negativními důsledky.

Práce holandských autorů zjišťovala stav hydratace pomocí izotopového stanovení celkové tělesné vody a extracelulárního objemu tekutin a analyzovala, které faktory vedou k převodnění. Prokázala, že ztráta reziduální renální funkce je spojena s převodněním, a to bez ohledu na množství tekutin odstraněné ultrafiltrací při dialýze. Dále potvrdila, že v longitudinálním průběhu jsou převodněním více obroženi „high transporteri“.

Pro klinickou praxi přináší práce praktické závěry: postupy v terapii peritoneálně dialyzovaných pacientů by měly směřovat k zachování reziduální funkce ledvin a ochraně integrity peritonea.

A na závěr poznámka: profesor Leunissen prezentoval své výsledky na dubnovém sympoziu o peritoneální dialýze v Brně, takže našim nefrologům nejsou neznámé. Redakční rada publikaci vybrala shodou okolností již dříve, aniž by to tušila.

## Literatura

Churchil DN, Thorpe KE, Nolph KD, et al. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique surface for continuous peritoneal dialysis patients. The Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. J Am Soc Nephrol 1998;9:1285-1292.

Enia G, Mallamaci F, Benedetto FA, et al. Long-term CAPD patients are volume expanded and display more severe left ventricular hypertrophy than haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2001;16:1459-1464.

Wang AYM, Wang M, Woo J, et al. A novel association between residual renal function and left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients. Kidney Int 2002;62:639-647.

## V přístupu k hormonální substituční terapii dialyzovaných žen je mnoho nejasností

Kramer HM, Curhan CC, Singh A. Permanent cessation of menses and postmenopausal hormone use in dialysis-dependent women: the HELP study. Am J Kidney Dis 2003;41:643-650.

Problematika hormonální substituční léčby (HRT) při selhání ledvin je v literatuře opomíjena. Ani věk a další okolností samotné menopauzy dialyzovaných žen nejsou přesně známy. Přitom meziroční nárůst žen v dialyzačním programu, jejichž věk odpovídá věku postmenopauzálnímu, představuje 4 %.

Předmětem práce je problematika menopauzy a otázky související s HRT u dialyzovaných žen. Jsou analyzována data získaná ve studii HELP (Hemodialysis and Estrogen Levels in postmenopausal Patients). Cílem je zjistit věk a příčiny ukončení menstruace dialyzovaných žen, frekvenci preskripce HRT a postoje žen k této hormonální terapii.

Studie byla provedena na 25 dialyzačních pracovištích v USA a bylo do ní zařazeno 238 postmenopauzálních žen. Termín postmenopauzální byl definován jako věk 55 a více let či jako stav po bilaterální ooforektomii. Ženy, které byly mladší než 55 let a přitom nemenstruovaly po dobu delší než 12 měsíců, byly považovány za postmenopauzální, pokud jejich koncentrace FSH v séru byla větší nebo rovna 30 pg/ml.

Základem pro analýzu byl dotazník, vycházející ze standardizovaného dotazníku používaného u zdravých žen (Nurses' Health Study Questionnaire; Colditz, 1987). Otázky se týkaly věku, při kterém ustalo menstruační krvácení, a důvodu ukončení menstruace (rozlišení, zda se jednalo o chirurgickou ooforektomii, či „přirozený“ proces, či dle názoru dotazované ženy souviselo ukončení menstruace s jinou jejich nemocí). Další dotazovanou oblastí byla dřívější a současná preskripce HRT a zvažované okolnosti a důvody pro její případné odmítnutí či ukončení.

Kromě FSH a hladiny estrogenů, jejichž výsledky však prezentovaná práce neuvádí, byly sledovány sérové koncentrace cholesterolu, triacylglycerolu, vápníku, fosforu a PTH.

Průměrný udávaný věk ukončení menstruace byl ve sledovaném souboru  $45,9 \pm 9,1$  let (medián 48 let). V 65 % případů pacientky uvedly, že se jednalo o „přirozený“ proces a 5 % považovalo ukončení menstruace za důsledek své nemoci (selhání ledvin, ale i nemoci jiných orgánů). Ve 30 % bylo ukončení menstruace vyvoláno chirurgicky (gynekologickou operací s bilaterální ooforektomií) (!). Důvod ooforektomie není v práci uveden. Pokud bychom zvažovali pouze pacientky, kdy byla menstruace ukončena „přirozeně“, byl by průměrný věk vyšší – 48,5 let.

Jen 6 % dotazovaných žen užívalo v době analýzy hormonální substituci a jen 17 % udávalo, že ji užívalo dříve (délka užívání není uvedena). Mezi ženami, jimž byla HRT předepsána (dříve či v době sledování), byly zejména ty, u nichž byla provedena ooforektomie. Polovina žen, které uvedly, že HRT užívají či užívaly, měla v anamnéze tento zákrok.

Důvody pro přerušení, resp. ukončení hormonální substituce byly dle údajů v dotaznících především strach pacientek z karcinomu prsu či nechuť užívat příliš mnoho léků, avšak téměř 40 % dotazovaných dialyzovaných žen uvedlo i jiné důvody, které však ve studii nejsou specifikovány. Skutečně zaznamenaných nežádoucích účinků HRT podle výsledků dotazníkové metody nebylo mnoho: karcinom prsu u jedné pacientky, v jednom případě plicní embolie, dále je uvedena tranzitorní ischemická ataka, převodnění a porucha fosfokalciového metabolismu.

Důvody, pro které ženy vůbec neužívaly HRT, byly velmi pestré, počínaje rezervovanými či odmítavými postoji ošetřujících lékařů a/nebo obavou pacientek z vedlejších účinků (obdobně jako příčiny vysazení hormonální substituce). U malého počtu žen byla důvodem odmítnutí nechuť k dalšímu pravidelnému menstruačnímu krvácení. Jen 2 % žen, které HRT nikdy neužívaly, uvedly, že jim tuto terapii jejich ošetřující nefrolog navrhol, což nepřímou vypovídá o pasivním přístupu lékařů k preskripci HRT u žen se selháním ledvin. Obecně častěji užívaly HRT ženy mladší, s menším počtem přidružených komplikací a s vyšším vzděláním (pravděpodobně s lepší sociální situací).

Limity práce vyplývají především ze zvolené metodiky (dotazník). Získaná data jsou ve své podstatě pouze de-

skriptivní, demografická a nevyplývá z nich žádný „evidence based“ přístup k preskripci hormonální substituce u dialyzovaných žen. Autoři pouze konstatují, že menopauza u dialyzovaných žen nastává velmi pravděpodobně o několik let dříve než u žen s normální funkcí ledvin. Přitom však upozorňují, že není jisté, zda se jedná o skutečnou menopauzu či o předčasné ukončení pravidelné menstruace (v tomto případě doporučují stanovit hladinu FSH).

Ve shodě s dřívějšími nálezy (např. Stehman-Breen, 1999) je zjištěno, že počet dialyzovaných žen užívajících HRT je ve srovnání s běžnou populací podstatně nižší.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.

*Přes opakované diskuse mnoha odborníků z řad gynekologů, osteologů, kardiologů, endokrinologů a dalších lékařských oblastí o výhodách a nevýhodách HRT je u postmenopauzálních žen, které netrpí závažným přidruženým onemocněním, hormonální substituční terapie velmi rozšířenou praxí.*

*Mezi pozitiva patří zachování kostní hmoty (prevence, resp. terapie osteoporózy), snížení kardiovaskulárního rizika a příznivý vliv na kognitivní funkce. K rizikům jsou řazeny častější žilní trombózy a karcinom prsu. Rozbor názorů na jednotlivé příznivé či rizikové momenty lze najít například v přehledu Cibuly (Remedia, 2001).*

*Nefrologové a dialyzační lékaři se této oblasti jakoby vyhýbají, ačkoli podstatnou část jejich klientely tvoří právě ženy ve věku nad 50 let. Diskutovaná studie amerických autorů je jednou z mála prací publikovaných nefrology v nefrologickém časopise, která se problematikou menopauzy a hormonální substituce dialyzovaných žen zabývá. Je však zaměřena výhradně na zmapování problematiky specificky u dialyzovaných žen, nikoli na přínos či rizika HRT.*

*Věk, ve kterém u dialyzovaných žen menstruační krvácení ustává, je relativně nižší (medián u žen bez onemocnění ledvin je 51–52 let). Při interpretaci zjištění, že u dialyzovaných pacientek nastala menopauza v průměru ve 46 letech, je však třeba vzít v úvahu minimálně tři metodická úskalí. Za prvé, data byla získána dotazníkovou metodou. V souboru byly i velmi staré ženy a je možné, že jejich údaj „podle paměti“ byl nepřesný. Za druhé – a to je pro nás velmi překvapivé – plných 30 % sledovaných dialyzovaných žen uvedlo, že měly chirurgicky odstraněny oba vaječníky. Věk v době operace těchto žen byl v průměru jen málo nad 40 let, což průměrný věk udávané menopauzy celého souboru snižuje (viz dále). Konečně třetím aspektem, který autoři sami opakovaně ve své práci zdůrazňují, je odlišení skutečné menopauzy od předčasného ukončení menstruace. Autoři u nemenstruujících dialyzovaných žen ve věku do 55 let stanovili koncentraci FSH v séru. Hodnoty nižší než 30 pg/ml byly považovány za „předčasné“ ukončení menstruace (nikoli za menopauzu), hodnoty vyšší vypovídaly o „skutečné“ menopauze.*

*Důvody předčasného ukončení menstruace dialyzovaných žen nejsou známy, spekuluje se (bez bližších důkazů) též o „uremické“ toxicitě.*

*Uváděná vysoká frekvence ooforektomií zaslouží samostatné zamýšlení. Jistě je u nás tento výkon méně častý.*

Autoři však v diskusi říkají, že v USA je přibližně u 40 % žen před padesátým rokem života provedena hysterektomie, a to se současnou bilaterální ooforektomií u jedné třetiny žen ve věku do 45 let, a dokonce u dvou třetin žen ve věku nad 45 let. Proto se autoři domnívají, že incidence chirurgické menopauzy není u dialyzovaných žen vyšší než v běžné populaci, a tudíž že touto skutečností není výrazněji zkreslen údaj o věku, ve kterém u dialyzovaných žen menopauza nastává. Věk, ve kterém nastala menopauza „přirozeným“ způsobem (65 % sledovaných žen) byl v průměru 48,5 let, neboli o něco vyšší než v souboru jako celku, přesto však nižší než u žen s normální funkcí ledvin.

Hormonální substituční terapie je v USA předepsána jedné třetině žen v určité etapě života, což je velký rozdíl oproti výsledkům předkládané studie. Stejně nízkou preskripční HRT u žen se selháním ledvin uvádějí i další práce. Informace jsou však jen sporadické a mohou být metodicky nepřesné (celkově malý počet sledovaných žen). Studie naznačuje pasivní postoj ošetřujících lékařů a obavy žen z nežádoucích účinků a komplikací.

Pokud bychom předpokládali analogii s pozitivním efektem HRT u žen s normální funkcí ledvin, našli bychom přinejmenším tři důvody, pro které by bylo možné očekávat přínos HRT u dialyzovaných žen: zachování kostní hmoty, kardiiovaskulární protektivní efekt (prevence ischemické choroby srdeční) a zlepšení kognitivních funkcí. Reálná praxe však nic takového neukazuje, preskripce HRT je z nejasných důvodů u dialyzovaných žen nízká a systematická sledování efektu zcela chybí!

V kontextu se záplavou detailních informací v mnoha jiných oblastech teorie i klinických postupů léčby dialyzovaných pacientů (například kinetické modelování močoviny či problematika sekundární hyperparatyreózy) je znalostní mezera v této oblasti přinejmenším překvapivá. Vlastní studie HELP, z jejichž dat práce vychází, má být publikována v letošním červnovém čísle AJKD. Uvidíme, zda přinese konkrétní vyjádření k přínosu či rizikům HRT u dialyzovaných žen.

#### Literatura:

Cibula D. Hormonální substituční léčba. *Remedia* 2001;11:321-332.

Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Reproducibility and validity of self-reported menopausal status in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 1987;126:319-325.

Holley JL, Schmidt RJ, Bender FH, et al. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997;29:685-690.

Stehman-Breen CO, Gillen D, Gipson D. Prescription of hormone replacement therapy in postmenopausal women with renal failure. *Kidney Int* 1999;56:2243-2247.

## Nízkobílkovinná dieta v predialyzačním období nevede k malnutrici při dialyzačním léčení

Venderely B, Chauveau P, Barthe N, et al. Nutrition in hemodialysis patients previously on a supplemented very low protein diet. *Kidney Int* 2003;63:1491-1498.

**P**římou součástí léčby selhání ledvin jsou dietní opatření. Při poklesu glomerulární filtrace je předepiso-

vána dieta s omezením bílkovin, obvykle 0,5-0,8 gramu bílkovin na 1 kg tělesné hmotnosti. Další snížení příjmu bílkovin je z hlediska negativní dusíkové bilance rizikové, ale při pečlivém sledování pacienta a suplementaci aminokyselin lze vyrovnat nutriční stav udržet, jak například ukázala pracovní skupina z francouzského Bordeaux (Apparicio, 2000).

Současná práce těchto autorů (Venderely 2003) se zabývá stravovacími zvyklostmi, parametry výživy a tělesným složením v prvním roce dialyzačního léčení u 15 pacientů léčených v predialýze dietou s výrazným omezením bílkovin (SVLPD, „supplemented very low protein diet“). Kontrolní skupinu tvoří 15 jiných pacientů, u nichž v predialyzačním období nebyl výrazně omezován příjem bílkovin v potravě.

Dieta skupiny SVLPD obsahovala 0,3 g bílkovin/kg hmotnosti/den ve formě rostlinných proteinů. Byla doplněna o směs esenciálních aminokyselin a jejich ketoanalog v dávce 1 tbl Ketosterilu na 5 kg tělesné hmotnosti, což průměrně představovalo 13 tbl. Pokud měli pacienti skupiny SVLPD proteinurii vyšší než 2 g, byla dieta doplněna o bílkoviny (živočišného původu), a to v množství 1,25 na každý 1 g proteinurie. Přívod energie (35 kcal/kg/den) byl zajištěn zejména sacharidy (ze 67 %). Příjem fosforu v dietě nepřesahoval 5–7 mg/kg tělesné hmotnosti. Pacientům se intenzivně a opakovaně věnoval zkušený odborník ve výživě. U kontrolní skupiny nepřesahoval příjem proteinů v dietě 1 g bílkovin/kg/den a energetická hodnota stravy byla 30–35 kcal/kg/den. Dietní konzultace byla prováděna v této skupině jen „podle potřeby“.

Výběr pacientů skupiny SVLPD byl velice přísný. K vylučovacím kritériím patřila nutnost ihned zahájit pravidelnou dialyzační léčbu („pacienti z ulice“), přidružená onemocnění a neochota či neschopnost dodržovat dietu a podrobit se kontrolám podle protokolu studie. Pro SVLPD bylo vhodných cca 30–40 % pacientů daného nefrologického pracoviště.

Po zahájení dialyzačního léčení byla všem pacientům doporučena dieta podle K/DOQI z roku 2000, tj. obsahující 1,2 gramu bílkovin na 1 kg tělesné hmotnosti, opět s přívodem energie 35 kcal/kg. Během studie byl opakovaně analyzován zkušeným dietologem dietní záznam.

Kromě běžných biochemických parametrů byly sledovány ukazatelé nutrice (albumin, prealbumin, transferin), dále acidobazická rovnováha, clearance endogenního kreatininu a proteinurie. Při zahájení dialyzačního léčení a dále za 6 a za 12 měsíců bylo metodou DEXA vyšetřeno tělesné složení (procentuální zastoupení tuku, kostní hmoty a tzv. „lean body mass“). DEXA vyšetření bylo provedeno standardně v rozmezí 15–21 hodin po předchozí dialýze, aby byl minimalizován vliv hydratace.

Dialyzační léčení bylo zahájeno při clearance endogenního kreatininu 8,7 (resp. 8,2) ml/min, tj. 0,14 ml/s, shodně v obou skupinách. Korespondující průměrná koncentrace kreatininu v séru byla 717 μmol/l (resp. 768 μmol/l).

Ze sledovaných biochemických ukazatelů při vstupu do dialyzačního léčení byl rozdíl jen v koncentraci urey: