

Velmi častá jsou laxativa. U nás je tak často nepředepisujeme. Nemůže se však stát, že by u nás jejich používání bylo též časté, a my pouze o tom nevěděli (volná dostupnost těchto preparátů bez lékařského předpisu). Nabízí se též úvaha, zda častá preskripce laxativ není cenou za důslednou terapii poruchy fosfokalciového metabolismu (poruchy vyprazdňování při užívání kalciových vazačů fosfátů v zažívacím traktu). V kategorii léků předepisovaných ke korekci poruchy fosfokalciového metabolismu však nelze rozlišit zastoupení jednotlivých preparátů, jmenovitě podíl vazačů fosfátů ve srovnání s metabolity či analogy vitamínu D. Skutečnou frekvenci (kalciových) vazačů fosfátů tedy nelze určit.

Velmi zarážející je vysoká duplicita v preskripci. Každý pátý pacient měl ordinovány léky duplicitně ze stejné terapeutické skupiny, což v našich podmínkách nutně považujeme za medicínsky nesprávné. Ve skupině s vysokým počtem předepsaných preparátů (8 a více) to bylo dokonce u 40 % pacientů a právě tento faktor (spolu s diabetem) se rozhodujícím způsobem podílel na velkém počtu předepsaných léků. Autoři se přímému komentáři vyhýbají, jen uvádějí, že se to týká hlavně laxativ a sedativ (zde by to bylo i pochopitelné), ale též blokátorů kalciových kanálů (!!).

Diabetici užívali více léků, avšak ze studie nevyplývá, o jaké léky se jednalo (antidiabetika jako kategorie nejsou uvedena).

Spolupráce pacientů nebyla vždy dokonalá. Několik procent pacientů dokonce přiznalo, že léky často neužívá. Tato okolnost je obecně známá nejen u dialyzovaných pacientů, ale málo nad ní přemýšlíme při zvažování terapie. Práce znovu upozorňuje, že léky nestačí jen předepsat.

Vysoká mortalita pacientů užívajících více léků může být dána vyšší nemocností těchto pacientů, avšak autoři tento faktor ve statistické analýze vzali v úvahu. Vystává však otázka, jaký byl dopad skutečnosti, že v této skupině byla tak vysoká duplicita preskripce.

Komentář obsahuje řadu otázek, na které nelze jednoznačně odpovědět, protože obdobných studií je velmi málo. Vlastní zkušenosti nemáme, obdobná studie u nás zcela chybí. Nepochybně by bylo velmi zajímavé, kdyby byla provedena.

Literatura

Possidente CJ, Bailie GR, Hood VL, et al. Disruption in drug therapy in long-term dialysis patients who require hospitalization. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:1961–1964.

Manley HJ, Carroll CA. The clinical and economic impact of pharmaceutical care in end-stage renal disease patients. *Semin Dial* 2002;15:45–49.

Sevelamer zmírňuje u hemodialyzovaných pacientů progresi kalcifikace v aortě a koronárních tepnách

Chertow GM, Burke SK, Raggi P for the Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245–252.

Práce referuje o příznivém vlivu sevelameru (vazače fosfátů v GIT na bázi pryskyřice) na vývoj kalcifikací koronárních tepen dialyzovaných pacientů. V prospektivní randomizované multicentrické studii („Treat to goal study“) trvající 52 týdnů byly srovnávány kalciové vazače a sevelamer z hlediska kontroly parametrů fosfokalciového metabolismu, koncentrací cholesterolu a zejména z hlediska přítomnosti a vývoje kalcifikací koronárních tepen, aorty a mitrální a aortální chlopně.

Celkem 200 pacientů ze sedmi center v USA, sedmi center v Německu a jednoho centra v Rakousku bylo randomizováno do dvou skupin (kalciové vazače fosfátů vs. sevelamer). V evropských centrech byl ve skupině kalciových preparátů podáván kalcium karbonát, v USA kalcium acetát (tj. nebyl měněn obvyklý postup daných pracovišť). Po dvoutýdenní „wash-out“ periodě, ve které nebyly podávány žádné fosfátové vazače, byly odebrány vstupní laboratorní hodnoty a zahájena vlastní studie. Dávky kalciových vazačů i sevelameru byly voleny tak, aby predialyzační koncentrace fosforu byla nižší než 1,61 mmol/l (5,0 mg/dl). K dalším cílovým laboratorním ukazatelům, dle nichž byla uzpůsobována přídatná léčba (metabolity vitamín u D, suplementace vápníku, volba koncentrace vápníku v dialyzačním roztoku), patřila kalcémie (2,12–2,62 mmol/l) a intaktní PTH (150–300 pg/ml).

Přítomnost a stupeň kalcifikací uvedených oblastí byla vyšetřována metodou EBCT („electron beam computer tomography“) bezprostředně před zahájením sledování, po 26 týdnech a na konci sledování.

V obou skupinách bylo srovnatelné zastoupení diabetiků (32 vs. 33 %), skupiny se nelišily ve věku, v zastoupení mužů/žen, v počtu kuřáků, v rozložení základních renálních onemocnění, v délce dialyzačního léčení a ve způsobu předchozí léčby renální osteopatie (užívání vitamínu D bylo 56 % vs. 59 %).

Kontrola fosfatémie byla na konci sledovaného období shodná v obou skupinách (průměrně 1,64 mmol/l), koncentrace kalcia byla ve skupině léčené sevelamerem nižší (2,37 vs. 2,42, $p < 0,002$). Zřetelný rozdíl byl ve výskytu hyperkalcemických epizod: celkem u 17 % pacientů léčených sevelamerem a u 43 % pacientů léčených kalciovými vazači. Fosfokalciový součin se nelišil (3,87 vs. 3,95, $p = 0,12$). Běžné laboratorní parametry byly v průběhu studie v obou skupinách srovnatelné, s výjimkou bikarbonátů ($19,2 \pm 4,3$ mmol/l u pacientů

lčených sevelamerem oproti $22,1 \pm 4,4$ mmol/l u pacientů užívajících kalciové vazače, $p = 0,0003$).

Parathormon se statisticky nevýznamně snížil u pacientů lčených kalciovými preparáty (vstupní hodnota mediánu 224 pg/ml, konečná 138 mg/ml, $p = 0,11$), přitom ale pokles pod přípustnou dolní mez 150 pg/ml nastal u 57 % lčených kalciovými preparáty ve srovnání s 30 % pacientů lčených sevelamerem ($p = 0,001$), a to přesto, že u pacientů, jimž byly předepsány kalciové vazače, byla dávka aktivního vitamínu D_3 v průběhu studie snížena (průměrně o 0,25 ug kalcitriolu týdně) a u druhé skupiny zvýšena (o stejnou dávku, tj. o 0,25 ug kalcitriolu týdně).

Velmi významné bylo ovlivnění koncentrací lipidů ve skupině lčené sevelamerem: celkový cholesterol i LDL cholesterol se snížil na hladině významnosti $p < 0,0001$, HDL cholesterol se neměnil. Ve skupině lčené kalciovými vazači se hodnoty lipidů neměnily.

Průměrná denní dávka sevelameru byla 6,5 g (tj. 8 tbl. po 800 mg). Průměrná dávka kalcium acetátu byla 4,6 g (tj. 7 tbl po 667 mg), kalcium karbonátu 3,9 g (tj. 8 tablet po 500 mg). Uváděná „compliance“ pacientů s preskripcí byla 80 % u kalciových preparátů a 87 % ve skupině lčené sevelamerem.

Nejvýznamnější jsou však výsledky opakovaného vyšetření EBCT. Před zahájením studie byly kalcifikace koronárních tepen přítomny u 88 % pacientů, kalcifikace aorty u 80 % pacientů, kalcifikace chlopní byly méně časté (46 % mitrální a 35 % aortální chlopeň). Kalcifikační skóre koronárních tepen se u pacientů lčených kalciovými vazači zvýšilo (nárůst o 14 % po 26 týdnech a o 25 % na konci sledování), zatímco u pacientů užívajících sevelamer ke zhoršení nedošlo. Obdobný výsledek byl zaznamenán i pro kalcifikační skóre aorty. Kalcifikace chlopní se neměnily v žádné skupině.

Studie jako první dokumentuje možnost zastavení (v některých případech i snížení) cévních kalcifikací u pacientů v dialyzačním programu. Autoři tento příznivý efekt u pacientů lčených sevelamerem vysvětlují několika možnými způsoby, mezi kterými však není podle současných znalostí možno jednoznačně rozhodnout (snížení příjmu kalcia, nižší výskyt hyperkalcémie, lepší kontrola hodnot PTH, ale též další metabolické vlivy včetně lepší kontroly hladin aterogenních lipidů). Otevřená zůstává odpověď na otázku, zda snížení kalcifikací koronárních tepen a aorty bude znamenat zlepšení prognózy dialyzovaných pacientů z hlediska jejich současné velmi vysoké kardiovaskulární mortality.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Sylvie Sulková, CSc.

Kardiovaskulární komplikace pacientů se selbáním ledvin a faktory, které je způsobují či k nim jakkoli přispívají, jsou v současné době široce diskutovány. Vedle rozborů celé řady možných příčin a vlivů se zcela nedávno objevily zprávy, ukazující na možné (kausální?) spojení

cévních kalcifikací dialyzovaných pacientů s poruchou fosfokalciového metabolismu, a to nejen s vysokou hladinou fosfokalciového součinu či hyperkalcémií/hyperfosfatémií a hyperparatyreózou, ale s podáváním kalciových vazačů fosfátů. Často je citována například práce Querina, který nachází velmi těsnou souvislost mezi kumulativní dávkou kalciumkarbonátu a kalcifikacemi tepen. Na základě těchto pozorování je v současné literatuře opakovaně vznášen požadavek na zpřísnění kontroly fosfatémie a současně na změnu taktiky léčby (náhrada kalciových preparátů přinejmenším u části pacientů).

*Preparátem, který váže fosfor v zažívacím traktu a neobsahuje kalcium, je sevelamer (Renagel®). Ve fázi klinických zkoušek je dále lantanum karbonát a sloučeniny železa. Sevelamer váže fosfor srovnatelně s kalcium acetátem a má příznivý vliv na koncentraci cholesterolu (snížení LDL). Chertow a spol. dokumentovali, že v klinickém sledování se zastavila progresse kalcifikací koronárních cév a aorty. Krátce po zveřejnění však byly podrobeny kritickým připomínkám („Calcium on trial“, *Kidney Int* 2003). Zejména je zpochybňováno nerozlišení mezi kalcium karbonátem a kalcium acetátem (dle mínění korespondentů není jejich efekt srovnatelný), dále možnost vlivu rozdílu korekce acidobazické rovnováhy (alkalóza je jedním z faktorů podporujících extraoseální kalcifikace), v neposlední řadě je diskutován možný vliv podávání vitamínu D na progresi kalcifikací a též možnost, že za celým příznivým účinkem stojí zejména ovlivnění koncentrace LDL cholesterolu (snížení ve skupině lčené sevelamerem). Autoři ve své odpovědi upřesňují, že při detailní analýze podskupin lčených kalciovými vazači (kalcium acetát vs. kalcium karbonát) nebyl ve vývoji kalcifikací rozdíl. Nedomnívají se, že by vitamin D přispíval k progresi kalcifikací, neboť u pacientů lčených sevelamerem byly dávky vitamínu D spíše zvyšovány (a spíše snižovány při podávání kalciových vazačů). Rozdíl v koncentraci hydrogenuhličitanu v séru není detailněji komentován a jistě zaslouží další rozbor a sledování, již vzhledem k nepříznivému vlivu acidózy na kostní metabolismus a na druhou stranu ke spojitosti mezi alkalózou a extraoseálními kalcifikacemi.*

Vliv snížení LDL je možný, ale i zde jsou zapotřebí další studie. Metoda EBCT neumožňuje rozlišení mezi lokalizační kalcifikací v intimě (= kalcifikace aterosklerotických plátů) a v medii (= kalcifikace v souvislosti s poruchou fosfokalciového metabolismu).

U osob s normální funkcí ledvin demonstroval Callister redukcí koronárních kalcifikací při terapii statiny. Avšak není známo, zda statiny redukují koronární a aortální kalcifikace též u osob s chronickým selbáním ledvin. V tomto smyslu se nyní chystá velká tříletá multicentrická studie AURORA, již se mají zúčastnit i některá naše centra.

Jaké je tedy vysvětlení skutečnosti, že při léčbě sevelamerem se zastavila progresse kalcifikací koronárních tepen a aorty? Jak autoři uvádějí v diskusi, přesný mechanismus nelze zatím určit a může se jednat o ovlivnění fosfo-

kalciového metabolismu sevelamerem či o jiný metabolický vliv (snížení LDL cholesterolu). Studie vzbudila velký zájem a další sledování pomohou celou problematiku blíže objasnit.

Literatura

Bleyer AJ, Burke SK, Diplom M, et al. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:694–701.

Calcium on trial: betone a reasonable doubt? Letters to the editor. *Kidney Int* 2003;63:381–384.

Davies RM, Hruska AK. Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001;60:472–479.

Moe SM, O'Neil KD, Duan D, et al. Media Artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 2002;61:638–647.

Querín AP, London GM, Marchais SJ, et al. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1014–1021.

Čas čekání, nebo čas ztracený? Jak definovat dobu čekání na transplantaci ledviny?

Danovitch GM, Coben B, Smits JMS. Waiting time or wasted time? The case for using time on dialysis to determine waiting in the allocation of cadaveric organs. *Am J Transpl* 2002;2:891–893.

Jedním z největších problémů, se kterým se transplantční medicína potýká na celém světě, je významný nedostatek orgánů vhodných pro transplantace. I proto se klade velmi velký důraz na to, aby „nedostatkové“ orgány byly přidělovány při respektování nezbytných biologických zákonitostí, nemocným spravedlivě. Není tomu tak vždycky a zejména američtí autoři uvádějí, že některé etnické menšiny, ženy nebo nemocní s nižšími příjmy či nižším vzděláním, nemají k transplantacím ledvin stejný přístup, jako příslušníci většinové populace (Alexander GC: *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 824–831). Například nemocní bydlicí ve vzdálených venkovských oblastech mohou mít problémy dostat se včas do transplantčního centra, proto u nich bývá předtransplantační vyšetření nekompletní, nebo ho vůbec nedokončí. Méně vzdělaní pacienti, nebo příslušníci některých etnických menšin nemusejí medicínský a ekonomický význam transplantace vůbec pochopit. Nemocní z privátních dialyzačních center jsou k transplantaci indikováni méně často než nemocní univerzitních center (Garg PP.: *NEJM* 1999; 22: 1653–1660). Období mezi zahájením dialýzy a zařazením nemocného do čekací listiny je proto u různých nemocných různě dlouhé a pro mnoho z nich je čekání na transplantaci „ztraceným“ časem (wasting time).

Analýzou americké čekací listiny z hlediska rovného přístupu k transplantacím se v březnu 2002 zabývala konsensuální konference, která se konala ve Philadelphii. Její účastníci se shodli na tom, že rozdíly v dostupnosti transplantací lze odstranit hlavně zlepšením infor-

movanosti nemocných a lékařů o celém procesu zařazování do čekací listiny. Autoři článku se však domnívají, že tento přístup nic podstatného neřeší a navrhují jiné řešení – nový způsob výpočtu doby čekání na transplantaci. Pro vysvětlení významu nového přístupu nejdříve rekapitulují kroky, které musejí být ve Spojených státech učiněny, aby byl nemocný s chronickým selháním ledvin vůbec do čekací listiny zapsán. Nemocný musí o transplantaci projevit zájem sám, nebo ho k transplantaci ledviny doporučí jeho dialyzační lékař. Zařazení do čekací listiny obvykle schvaluje i příslušná zdravotní pojišťovna. Transplantační centrum nemocného vyšetří a podle víceméně standardních kritérií o definitivním zařazení rozhodne.

Odebrané ledviny ve Spojených státech ledviny alokuje podle standardních kritérií organizace nazvaná United Network for Organ Sparing (UNOS). Jejich alokace je založena na dvou hlavních principech: 1. povinně jsou v rámci celých Spojených států vyměňovány ledviny s úplnou shodou v HLA antigenech (ostatní ledviny se alokují na lokální úrovni); 2. rozhodující pro nabídku ledviny nemocnému je jeho doba čekání na transplantaci. Pro alokaci ledvin odebraných tzv. marginálním dárčům, je zcela rozhodující doba čekání na transplantaci. Z uvedeného vyplývá, že redefinice čekací doby může velmi významně ovlivnit směřování odebrané ledviny.

Na základě zkušenosti Eurotransplantu (jedné ze západoevropských organizací zabývající se výměnou transplantabilních orgánů) se autoři domnívají, že nerovnost se nejlépe odstraní změnou definice doby čekání na transplantaci. Doposud se tato doba počítala ode dne zařazení nemocného do čekací listiny. Autoři navrhují, aby to bylo až ode dne zahájení pravidelné dialyzační léčby.

Tento přístup automaticky odstraňuje nerovnost postižených skupin, který vzniká z různé délky předtransplantačního vyšetření. Jeho hlavní nevýhodou je, že nestimuluje zájem nemocných o to, aby celý proces vyšetření absolvovali v co nejkratší době, aby „nepropásli“ možnost získání ledviny s úplnou shodou v HLA antigenech. Autoři proto považují za nezbytné informovat všechny čekatele na transplantaci, že ledvinu nemohou v žádném případě dostat před ukončením předtransplantačního vyšetření. Jiný problém vzniká u tzv. preemptivních transplantací, které se provádějí u nemocných s pokročilým selháním ledvin, ještě před zahájením dialyzační léčby. Tito nemocní by po změně definice čekací doby ztratili výhodu, která vyplývá z jejich časného zařazení do čekací listiny. Změnou výpočtu doby čekání mohou být postiženy i děti v kritickém období růstu. Rovněž někteří nemocní, kteří byli do čekací listiny zařazení již před změnou definice, mohou být tímto způsobem znevýhodněni.

Eurotransplant, z obdobných důvodů, jaké popisují američtí autoři, zavedl novou definici čekací doby již v dubnu 2000. Po této změně muselo být bodové hodnocení jednotlivých čekatelů přepočítáno. Po dvou le-