

# Prodloužené trvání noční hemodialýzy a změny v profilech plazmatických metabolitů

Kalim S, Wald R, Yan AT, et al.

*Extended Duration Nocturnal Hemodialysis and Changes in Plasma Metabolite Profiles.*  
*Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:436-444.

Nemocní se selháním ledvin závislí na náhradě funkce ledvin hemodialýzou (HD) mají oproti obecné populaci mnohonásobně horší vyhlídky na přežití. Nedostatečné odstraňování uremických solutů je považováno za důležitou limitaci současných možností dialyzační léčby. Zvýšené mimotělní odstraňování škodlivých látek se jeví jako atraktivní terapeutická strategie ke zlepšení klinických výsledků dialyzovaných. Dosud provedené velké randomizované kontrolované studie zacílené na zvýšení clearance urey za použití high-flux dialyzátorů a zvýšené frekvence hemodialýzy však dospěly k různým výsledkům bez doložení jednoznačného prospěchu ve srovnání s konvenční preskripcí hemodialýzy.<sup>1-3</sup>

Nedávno provedené studie s využitím kapalinové chromatografie v kombinaci s hmotnostní spektrometrií (LC-MS) k měření širokého spektra uremických solutů umožnily vhléd do spektra odstraňovaných solutů při intenzifikované hemodialyzační léčbě. Meyer a spol. ve studii měřili uremické toxiny u 1 281 jedinců za tři měsíce po jejich randomizaci do studie HEMO.<sup>4</sup> Pokud byli srovnáváni jedinci se single-pool  $Kt/V_{urea}$  1,3 vs. 1,7, bylo při vyšší hodnotě  $Kt/V$  pozorováno pouze mírné snížení koncentrací vybraných uremických solutů odpovídající přibližně 9% snížení koncentrace urey. Výskyt uremických solutů zůstával tedy i při intenzifikované hemodialýze mnohem vyšší než v obecné populaci s fyziologickou funkcí ledvin. Další studie – subanalýza studie Frequent Hemodialysis Network (FHN) – srovnávala dvě skupiny nemocných, a to standardní HD třikrát týdně vs. šestkrát týdně. Tato studie zjistila, že zvýšená frekvence HD vedla ke snížení koncentrace uremických toxinů o pouhých průměrně 15 % (hodnota urey poklesla o 22 %), přičemž v koncentracích p-kresol sulfátu a indoxyl sulfátu nebyly pozorovány žádné změny.<sup>5</sup>

I na základě výsledků těchto studií byla koncipována předkládaná studie, jejímž cílem bylo stanovit změny plazmatických metabolitů včetně etablovaných uremických

toxinů mezi pacienty, kteří měli standardně předepsanu HD třikrát týdně čtyři hodiny, a těmi, kteří z tohoto režimu přešli na intenzifikovanou prodlouženou noční HD trvající sedm až osm hodin opět třikrát týdně. Prodloužení HD procedury a noční režim představovaly jediné změny, které byly v této studii realizovány, další intervence k intenzifikaci HD (změna průtoku krve a/nebo dialyzátu, změna plochy či složení membrány) nebyly prováděny. Tato studie byla *post hoc* analýzou dříve provedené studie, která byla primárně zaměřena na regresi hypertrofie levé komory srdeční po intenzifikaci HD.<sup>6</sup> Studie byla prospektivní, nerandomizovaná a trvala 52 týdnů. Byly analyzovány vzorky 37 pacientů, kteří měli prodlouženou HD třikrát týdně, a srovnány se vzorky pacientů, kteří pokračovali v léčbě svým původním režimem standardní HD třikrát týdně čtyři hodiny. Vzorky byly odebrány před zahájením studie a při jejím ukončení.

## Výsledky

Intervenovaná skupina s prodlouženou délkou HD měla týdně o průměrně 9,6 hodiny hemodialýzy více než skupina neintervenovaná a dosáhla signifikantně vyššího urea reduction ratio o 17 % ( $p < 0,001$ ) a snížení koncentrace fosfátů o 22 % ( $p < 0,001$ ) ve srovnání se vstupní hodnotou. Z vyšetřovaných 164 metabolitů bylo u skupiny s prodlouženou HD zaznamenáno kromě poklesu hodnot fosfátů ještě snížení koncentrací dalších osmi vyšetřovaných metabolitů, z nichž nejdůležitější jsou kreatinin, L-karnitin a acetylkarnitin. Ke zvýšení těchto hodnot došlo po roční intervenci prodlouženou HD celkem proti očekávání u 21 metabolitů, k nejdůležitějším nálezům patří vzestup koncentrací esenciálních aminokyselin (valin, leucin, izoleucin) a dalších aminokyselin (alanin, prolin, glutamin, histidin). Při prodloužení dialýzy nedošlo k poklesu koncentrace p-kresol sulfátu ani indoxyl sulfátu, etablovaných uremických toxinů.

Autoři uzavírají, že prodloužení délky standardní HD na téměř dvojnásobek vedlo pouze k malé změně plazma-

tického metabolomu ve sledovaných 164 parametrech. K nejdůležitějším změnám patří snížení koncentrace fosfátů. Vzestup koncentrace esenciálních aminokyselin není možné na základě uspořádání této studie jednoznačně interpretovat a osvětlit, zda a jakým mechanismem by případně pacientům prospěl. Nebylo totiž zaznamenáno zvýšení příjmu proteinů dietou, a tudíž se dá usuzovat, že toto zvýšení koncentrací esenciálních aminokyselin

pravděpodobně nereflektuje zlepšení nutričního stavu. Autoři jsou si vědomi hlavních limitací studie – nebyla přesně sledována dieta, časový vztah odběru krevního vzorku k poslednímu předchozímu jídlu a nebyla měřena zbytková funkce vlastních ledvin. I přes tato omezení však poznatky z této studie přispívají minimálně dílčím způsobem k řešení problematiky optimální dávky a preskripcí dialýzy.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

*Bylo popsáno, že prodloužená noční HD může být v klinické praxi spojena s řadou výhod, například s regresí hypertrofie levé komory srdeční, se snížením počtu hospitalizací, se zlepšenou kontrolou stavu hydratace, krevního tlaku, se snížením karbamylace proteinů, s poklesem koncentrace fosfátů a v některých studiích i s poklesem mortality. Obecně však zvýšení intenzity dialyzačního léčení nevedlo zatím k zásadnímu zlepšení klinických výsledků a tato strategie tak nesplnila očekávání a naděje, které do ní byly vkládány. Observační data z velké studie sice ukázala snížení dvouleté mortality o 25 % u pacientů podstupujících noční hemodialýzu třikrát týdně ve srovnání s pacienty s konvenční léčbou, autoři však nemohli vyloučit, že to bylo vlivem selekce pacientů pro jednotlivé srovnávané skupiny.<sup>7</sup> V metodicky precizní randomizované studii zaměřené na kvalitu života při prodloužení dialýzy (studie trvala jeden rok a srovnávala dvě podskupiny pacientů s celkovou dobou týdenního léčení 14 hodin vs. 22 hodin) autoři nezjistili žádné rozdíly v kvalitě života.<sup>8</sup>*

*Výsledky předkládané studie společně s výsledky studií provedených v této problematice v minulosti podporují představu,*

*že intenzifikace dialýzy nevede nutně ke snížení koncentrace uremických toxinů a že eventuální zlepšení klinických výsledků není pravděpodobně podmíněno snížením koncentrací uremických toxinů. Zvláštní pozornost si zaslouží skutečnost, že prodloužení HD procedury nevedlo ke snížení hodnot p-kresol sulfátu ani indoxyl sulfátu, podobně jako ve studiích HEMO a FHN, které však k intenzifikaci hemodialýzy využily jiné postupy – např. zvýšení clearance dialyzátoru na jednotku času dialýzy, zvýšení frekvence dialýz a další. Ve studii HEMO dokonce ani téměř desetinásobné zvýšení clearance  $\beta_2$ -mikroglobulinu nesnížilo jeho koncentraci v séru v inter-venované high-flux skupině o více než 20 %.*

*O příčinách, v jejichž důsledku nedojde při prodloužení dialýzy ani při jiných strategiích intenzifikace dialýzy k signifikantnímu snížení hodnot uremických toxinů, by se mohlo spekulovat, bylo by to však nad rámec tohoto článku. V současné době lze pouze konstatovat, že intenzifikace dialyzačního léčení doposud studovaná a testovaná přináší pacientům pouze omezený prospěch a nedostatečné snížení koncentrací uremických toxinů je s tím pravděpodobně v příčinné souvislosti.<sup>9</sup>*

## LITERATURA

1. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AD, et al. Hemodialysis (HEMO) Study Group: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;347:2010–2019.
2. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, et al; FHN Trial Group. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med* 2010;363:2287–2300.
3. Rocco MV, Lockridge RS Jr, Beck GJ, et al. Frequent Hemodialysis Network Trial Group: The effects of frequent nocturnal home hemodialysis: The Frequent Hemodialysis Network Nocturnal Trial. *Kidney Int* 2011;80:1080–1091.
4. Meyer TW, Sirich TL, Fong KD, et al. Kt/Vurea and nonurea small solute levels in the Hemodialysis Study. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:3469–3478.
5. Sirich TL, Fong K, Larive B, et al. Frequent Hemodialysis Network Trial Group: Limited reduction in uremic solute concentrations with increased dialysis frequency and time in the Frequent hemodialysis Network Dialy Trial. *Kidney Int* 2017;91:1186–1192.
6. Wald R, Goldstein MB, Perl J, et al. The association between conversion to in-centre nocturnal hemodialysis and left ventricular mass regression in patients with end-stage renal disease. *Can J Cardiol* 2016;32:369–377.
7. Lacson E Jr, Xu J, Suri RS, et al. Survival with three-times weekly in-center nocturnal versus conventional hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:687–695.
8. Jardine MJ, Zuo L, Gray NA, et al. A trial of extending hemodialysis hours and quality of life. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1898–1911.
9. Sirich TL, Meyer TW. Intensive Hemodialysis Fails to Reduce Plasma Levels of Uremic Solutes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018, doi: 10.2215/CJN.00950118.