

Ultrafiltrační selhání je odrazem peritoneálních změn u pacientů léčených peritoneální dialýzou

Krediet RT. Ultrafiltration Failure Is a Reflection of Peritoneal Alterations in Patients Treated With Peritoneal Dialysis.

Front Physiol 2018;9:1815.

Ultrafiltračním selháním při léčbě peritoneální dialýzou (PD) je nazývána situace, kdy takzvaná čistá ultrafiltrace (netUF), což je rozdíl mezi drénovaným a napouštěným objemem dialyzačního roztoku, je nižší, než bychom u PD pacienta očekávali. Koncentrace glukózy v použitém dialyzačním roztoku má na čistou ultrafiltraci zásadní vliv, proto jsou hodnoty netUF považovány za normální závislé na koncentraci glukózového roztoku. Po čtyřhodinové prodlevě s 1,36% glukózovým roztokem byl u 83 prevalentních pacientů medián netUF –85 ml (95% interval spolehlivosti [CI] –454 až +286 ml), po podobné prodlevě u 80 prevalentních pacientů při použití 3,86% glukózového roztoku to bylo 635 ml (95–1 305 ml). Jak je zřejmé, interindividuální variabilita netUF je extrémně vysoká, zatímco u jednoho pacienta činí pouze okolo 20 %. Mezinárodní společnost pro peritoneální dialýzu (International Society for Peritoneal Dialysis, ISPD) vydala v roce 2000 doporučení, kde ultrafiltrační selhání (UFF) při PD je na základě studií definováno pomocí pravidla tří čtyřek: UFF je přítomno při hodnotě netUF menší než 400 ml po vypuštění 4% (3,86% nebo 4,25% v závislosti na výrobci) dialyzačního roztoku po dialyzační prodlevě trvající čtyři hodiny. Přestože pacienti s UFF jsou často hypervolemičtí, stav hyperhydratace není do definice zahrnut, protože hydratace je ovlivněna nejen výdejem tekutin, ale i jejich příjmem. Přesto je hyperhydratace pravděpodobně nejvýznamnější příčinou mortality z kardiovaskulárních příčin u PD pacientů. Vzhledem k tomu, že u většiny pacientů s UFF je současně přítomna hypervolemie, je znalost příčin, stanovení diagnózy UFF, léčba a prevence UFF významnou součástí léčby peritoneální dialýzou.

Podle Starlingova zákona je za běžné situace tekutina filtrovaná z cév hydrostatickým tlakovým gradientem absorbována na venózní straně kapilár zpět v důsledku koloidního osmotického gradientu. Pokud je do peritoneální dutiny instilován krystaloidní roztok, dojde ke zvýšení intraperitoneálního tlaku, následně ke snížení hydrostatic-

kého filtračního gradientu a ke kompletní absorpci tohoto izotonického roztoku díky intrakapilárnímu koloidnímu osmotickému gradientu zpět do cév včetně lymfatických. Proto je do dialyzačního roztoku přidávána glukóza indukující krystaloidní osmotický gradient, který s hydrostatickým gradientem převyšuje koloidní tlakový gradient a vyvolává tok tekutin z mikrocirkulace do peritoneální dutiny. K transportu tekutin a látek dochází přes póry ve stěně peritoneálních kapilár. Nejvíce jsou zastoupeny malé póry (poloměr 40 Å), přes které nízkomolekulární látky vzhledem ke své malé velikosti (přibližně 3 Å, β_2 -mikroglobulin 16 Å) procházejí velmi dobře. Velké póry (poloměr větší než 250 Å) jsou tak málo četné, že jejich podíl na transportu je zanedbatelný. Glukóza s poloměrem 3,12 Å je skrz malé póry absorbována do mikrocirkulace, čímž je její schopnost udržet dostatečný krystaloidní gradient limitována a s délkou dialyzační prodlevy klesá. Krystaloidní gradient je zásadní pro činnost třetího typu pórů – akvaporinů, které díky své velikosti propouštějí pouze vodu bez současného transportu nízkomolekulárních látek. Dochází k tzv. volnému vodnímu transportu. Z 60 % je netUF tvořena filtrací přes malé póry, z 40 % se na ní podílejí akvaporiny. Ultrafiltrace je determinována velikostí efektivního peritoneálního povrchu. Efektivní peritoneální povrch je určen množstvím perfundovaných kapilár, přes které k transportu dochází. Čím větší je efektivní peritoneální povrch, tím rychleji je glukóza z dialyzačního roztoku absorbována, klesá krystaloidní osmotický gradient a snižuje se ultrafiltrace přes akvaporiny. Naopak množství malých pórů s množstvím kapilár stoupá a ultrafiltrace přes malé póry rovněž stoupá.

Ultrafiltrační selhání lze rozlišit jako časné (do dvou let od zahájení PD) a pozdní. Časné UFF se vyskytuje u přibližně 4 % incidentních PD pacientů. Většinou není klinicky relevantní, protože pacienti mají stále reziduální diurézu, která je chrání před hyperhydratací. Méně často je příčinou zvýšená lymfatická absorpce. Většinou je časné

UFF způsobeno velkým efektivním peritoneálním povrchem. Ten není zvětšen množstvím kapilár, ale jejich vyšší perfuzí při vazodilataci způsobené intraperitoneální produkcí a uvolňováním vazoaktivních látek. Příčinou může být akutní peritonitida. V důsledku hyperemie způsobené zánětem se dočasně zvyšuje efektivní peritoneální povrch a klesá ultrafiltrace. Jedná se o reverzibilní stav. Při jiném systémovém zánětu tato asociace není patrna. Dalším momentem je epiteliálně mezenchymální tranzice mezoteliálních buněk patrná v prvních dvou letech po zahájení PD léčby. Je spojena s uvolňováním vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), který vede ke zvýšené perfuzi peritoneálních cév. Klinická diagnóza může být stanovena při vývoji časného UFF za přítomnosti velkého efektivního peritoneálního povrchu charakterizovaného vysokým poměrem D/P kreatininu (koncentrace kreatininu v dialyzátu ku koncentraci v plazmě) a zároveň při přítomnosti vysokých koncentrací VEGF a CA 125 jako markeru obratu mezoteliální masy ve vypuštěném dialyzátu.

Pozdní UFF se vyvíjí u přibližně 21 % pacientů léčených peritoneální dialýzou déle než dva roky. Bývá způsobeno jak změnami malých pórů, tak akvaporinů. Transport přes akvaporiny po třetím roce léčby začíná klesat, postupně až o 30 %. Významný pokles je patrný u pacientů s řídkou, ale závažnou komplikací, enkapsulující peritonitidou, která postihuje kolem 3 % pacientů s délkou léčby mezi 5 a 13 lety (medián 8 let). Proč je tato komplikace spojena

s poruchou akvaporinů, není známo. Spekuluje se o tom, že vliv krystaloidního osmotického gradientu na vodní transport je v této situaci více ovlivněn patologickou depozicí kolagenu typu 1 v intersticiu peritonea. Na rozdíl od akvaporinů transport malými póry graduálně klesá od zahájení peritoneální dialýzy až o 50 % po pěti letech dialyzační léčby. Další příčinou pozdního UFF je klesající hydrostatický tlakový gradient s délkou PD léčby v důsledku vaskulopatie peritoneálních cév. Vaskulopatie je podobná změnám patrným u diabetiků, dochází k ukládání produktů pozdní glykace (AGE) do vaskulární stěny, zvyšuje se její rigidita a je prokázán vztah mezi mírou peritoneální depozice AGE, závažností vaskulopatických změn a ultrafiltračním selháním.

Lze shrnout, že vývoj ultrafiltračního selhání u PD pacientů léčených konvenčními dialyzačními roztoky představuje při dlouhodobé terapii významný problém asociovaný se zvýšením mortality v důsledku hyperhydratace zvláště u anurických pacientů. U většiny jsou postiženy obě složky vodního transportu (malé póry i akvaporiny). Zvláštní skupinou jsou pacienti, kteří mají významně poškozené akvaporiny a vyvine se u nich enkapsulující sklerózující peritonitida. Vyšetření vodního transportu by mělo zahrnovat nejen stanovení čisté ultrafiltrace, ale i separované stanovení transportu jak přes malé póry, tak i přes akvaporiny. Jen tak může být správně zvolen následný postup léčby.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Ultrafiltrační selhání je závažná komplikace léčby peritoneální dialýzou, jedna z příčin selhání metody a nutnosti transferu pacienta na hemodialýzu. Přestože se může vyskytnout kdykoliv v průběhu léčby, pravděpodobnost vývoje ultrafiltračního selhání vzrůstá s délkou terapie a u dlouhodobě dialyzovaných pacientů incidence převyšuje 30 %.¹ Až dosud byly popisovány čtyři druhy UFF v závislosti na patofyziologických změnách podmiňujících selhání: 1. vysoká permeabilita peritonea při velkém efektivním peritoneálním povrchu; 2. nízká osmotická konduktance glukózy, tj. neschopnost glukózy vyvolat a udržet dostatečný osmotický gradient; 3. nízká permeabilita peritonea při redukovaném efektivním peritoneálním povrchu způsobeném fibrózou, sklerózou a vaskulopatií peritonea a 4. vysoká absorpční schopnost peritonea.² Komentovaný přehledový článek se soustředí na klinické posouzení příčin UFF v závislosti na době výskytu a jejich relevance pro další průběh léčby. Až dosud používané dělení není z hlediska klinické praxe příliš použitelné. Na základě doporučení již většina lékařů pravidelně provádí modifikovaný peritoneální ekvilibrační test (PET), ale stanovení osmotické konduktance pro glukózu se v praxi běžně neprovádí. Pokud bychom ji chtěli vyšetřit, pak je nutné provést tzv. double mini PET, a i tehdy je interpretace výsledků obtížná. Zmiňované dělení na časné a pozdní UFF je

z klinického hlediska mnohem významnější. Vzhledem k riziku vývoje hypervolemie, důležitého rizikového faktoru mortality z kardiovaskulárních příčin, je posouzení, zda jde o dočasnou komplikaci, nebo o definitivní stav podmíněný změnami peritoneální membrány, zásadní.

Ultrafiltrační selhání po zahájení PD léčby je vždy spojeno s rychlým transportem nízkomolekulárních látek nebo s vysokou lymfatickou absorpcí. Rychlý transport je přítomen u přibližně 15 % pacientů na začátku PD léčby a je pravděpodobně způsoben lokální produkcí vazoaktivních látek makrofágy a mezoteliálními buňkami v reakci na dialyzační roztoky a peritoneální katétr.³ Pokud je při časném UFF zároveň přítomna vysoká koncentrace CA 125 v dialyzátu, je velmi pravděpodobné, že během času s poklesem mezoteliální masy se ultrafiltrační selhání zreparuje. Ani pokud je však časné UFF způsobeno neovlivnitelným rychlým transportním statutem při velké ploše peritonea nebo vysokou lymfatickou absorpcí, většinou není klinickým problémem, protože pacienti mají na začátku léčby dostatečnou diurézu. Důležitá je snaha o co nejdelší zachování diurézy vysokými dávkami kličkových diuretik. Pomoci mohou roztoky s icodextrinem pro dlouhou prodlevu zvláště u rychlých transportérů. Použití dialyzačních roztoků o vyšších koncentracích glukózy je v těchto případech

namísto až po selhání pokusů o navýšení diurézy léčbou diuretiky.

Ultrafiltrační selhání při akutní peritonitidě je většinou reverzibilní. Je způsobeno zánětem indukovaným zvětšením efektivního peritoneálního povrchu, roli hrají interleukin 6 (IL-6) a tumor nekrotizující faktor alfa (TNF α).⁴ Alterace peritoneálního transportu je dočasná, k restituci dochází během jednoho až dvou týdnů po zahájení antibiotické terapie.

Pozdní ultrafiltrační selhání je většinou zapříčiněno kombinací faktorů, nicméně porucha akvaporinů je převážně u dlouhodobě dialyzovaných pacientů přítomna. Pacienti s vysokou lymfatickou absorpcí, která je obtížně terapeuticky zvládnutelná, po poklesu diurézy musejí být většinou transferováni na hemodialýzu. Po pěti letech PD léčby je při výskytu ultrafiltračního selhání téměř vždy přítomna porucha akvaporinů. UFF je při dlouhodobé léčbě asociováno s vaskulárními abnormalitami peritonea, které provází fibróza. V současnosti neexistuje žádný marker, který by byl měřitelný v dialyzátu PD pacientů a spolehlivě odrážel míru fibrózy. Úbytek mezoteliálních buněk reflektuje pokles hodnoty CA 125 v dialyzátu. Pozdní ultrafiltrační selhání je vážným problémem, protože pacienti jsou již často anuričtí a tato komplikace vede k hyperhydrataci. Stav hydratace je v tomto momentu významně ovlivněn příjmem tekutin.

U pacientů léčených peritoneální dialýzou by měla být minimálně jedenkrát za šest měsíců monitorována denní diuréza a denní ultrafiltrace s příslušnou korekcí dialyzačního režimu s ohledem na prevenci převodnění. S ohledem na přidružená onemocnění by měly být využity léčebné strategie ke snaze udržet co nejdéle reziduální renální funkci – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, blokátory angiotenzin-reninového systému, diuretika –, vyhnout se epizodám hypotenze. U pacientů s rychlým transportem by měla být zvážena léčba metodou automatizované peritoneální dialýzy (APD) a dialyzačním roztokem icodextrinu. Negativní vodní bilance bychom se měli snažit dosáhnout diuretiky a icodextrinem, použití roztoku se 4% glukózou bychom se měli snažit minimalizovat. Anuričtí hyperhydratovaní pacienti s denní ultrafiltrací nižší než 750 ml by měli být pečlivě monitorováni. Tito pacienti mají užitek z úpravy režimu nebo z transferu na hemodialýzu.⁵

Lze shrnout, že vyšetření ultrafiltrační kapacity peritonea za pomoci modifikovaného peritoneálního ekvilibračního testu by mělo patřit do rutinní péče o PD pacienty. Při diagnostice ultrafiltračního selhání by měly být vyšetřeny jednotlivé cesty transportu, aby mohl být zvážen individuální terapeutický postup. Je evidentní, že v neléčitelných případech hyperhydratace je ultrafiltrační selhání indikací k transferu pacienta na hemodialýzu.

LITERATURA

1. Smit W, Schouten N, van den Berg N, et al. Analysis of prevalence and causes of ultrafiltration failure during long-term peritoneal dialysis: a cross-sectional study. *Perit Dial Int* 2004;24:562–570.
2. Teitelbaum I. Ultrafiltration failure in peritoneal dialysis: a pathophysiologic approach. *Blood Purif* 2015;39:70–73.
3. Rumpsfeld M, McDonald SP, Purdie DM, et al. Predictors of baseline peritoneal transport status in Australian and New Zealand peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004;43:492–501.
4. Zemel D, Koomen GC, Hart AA, et al. Relationship of TNF-alpha, interleukin-6, and prostaglandins to peritoneal permeability for macromolecules during longitudinal follow-up of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Lab Clin Med* 1993;122:686–696.
5. van Biesen W, Heimbürger O, Krediet R, et al. ERBP working group on peritoneal dialysis. Evaluation of peritoneal membrane characteristics: clinical advice for prescription management by the ERBP working group. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2052–2062.