

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník X Číslo 2

Duben 2012

Řídí redakční rada:

Předseda:

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Členové:

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.
I. interní klinika FN, Plzeň

Prof. MUDr. Sylvie Dušilová Sulková, DrSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN
II. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Vladimír Teplán, DrSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha


Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Štefan Vítko, CSc.
Transplantcentrum IKEM, Praha

Informační bulletin
Postgraduální nefrologie

Vydává 6x ročně

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**

ČLEN SKUPINY  **Süddeutscher Verlag**

Redakce:

Mgr. D. Lipovská, PaedDr. L. Šámalová

Vydání umožňuje vzdělávací grant
společnosti Roche, s. r. o.

Zástupce:

MUDr. Helena Pikartová

Názory publikované v tomto periodiku
se nemusí nutně shodovat s názory
nakladatele nebo sponsora.

Copyright © 2012

MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být
kopírována ani rozmnožována za účelem
dalšího rozšiřování v jakékoli formě či
jakýmkoli způsobem bez písemného
souhlasu vlastníka autorských práv.

Registrováno pod č. MK ČR E 14238

ISSN: 1214-178X

NOVINKY V NEFROLOGII

- *Kdy zahájit dialyzační léčení?* 18

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

- *Kdy zahájit náhradu funkce ledvin u kriticky nemocných s AKI?* 20

- *Je nějaká šance na zpomalení progresu CKD u Alportova syndromu?* 21

- *Vliv biokompatibilních versus standardních roztoků na výsledky
peritoneální dialýzy* 23

- *Parikalcitol a hypertrofie levé srdeční komory u pacientů
s chronickým onemocněním ledvin – studie PRIMO* 24

- *Asymetrický dimethylarginin může ovlivnit zvýšený práh bolesti
pro tepelné podněty u experimentální chronické renální insuficience* 26

- *Výhody pravidelné chůze u nemocných v predialyzační fázi
chronického onemocnění ledvin* 27

KASUISTIKY

- *Transplantace ledvin zemřelého dárce s trombotickou mikroangiopatií* 29

- *Transplantace ledviny u HIV pozitivního příjemce* 30



www.nefrol.cz

Vydávají:

Česká nefrologická společnost a Česká transplantáční společnost
Vychází díky vzdělávacímu grantu společnosti ROCHE s. r. o.




Česká
Transplantáční
Společnost
www.transplant.cz

Kdy zahájit dialyzační léčení?

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Rozhodnutí, kdy u pacienta s pokročilým chronickým onemocněním ledvin ukončit konzervativní přístup a zahájit některou z metod náhrady funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT), je v chronické a dialyzační nefrologii jedním z nejtěžších a patří i k nejvíce diskutovaným. Současně je to i rozhodnutí, jemuž se nelze vyhnout, neboť terminální selhání je u chronických nefropatií často nezvratnou realitou. Předčasný vstup do RRT je eticky i medicínsky problematický, resp. nepřijatelný, pozdní zahájení RRT je však eticky i medicínsky ještě komplikovanější.

V počátcích chronického dialyzačního programu před 50–60 lety bylo rozhodování podmíněno (ne)dostupností léčby z kapacitních důvodů a pozdní zařazení bylo, bohužel, pravidlem. Zatímco v chudých zemích světa tento limit trvá, my naštěstí ekonomický či kapacitní argument v posledních dvou desetiletích vůbec nezvažujeme. Jediné, čím bychom se měli řídit, je prospěch pacienta. Prospěch pacienta ze zařazení do dialyzačně-transplantačního programu znamená, že jeho život je prodloužen a kvalita takto „přidaného“ období je co nejvyšší.

Zprvu bylo pravidelné dialyzační léčení zahajováno až při uremických projevech. V polovině devadesátých let se na podkladě analýz neuspokojivých výsledků dialyzačního léčení začala zvažovat souvislost mezi predialyzační péčí a prognózou dialyzovaných pacientů (kontinuální péče o pacienta s onemocněním ledvin) (Burkart, 1998) a vstup do dialyzačního programu se posunul směrem k vyšším hodnotám reziduální funkce ledvin. Iniciativa americké Nadace pro onemocnění ledvin (National Kidney Foundation, NKF), nazvaná DOQI (Dialysis Outcome Quality Initiative), poprvé formulovala pravidla pro zahájení dialyzačního léčení (resp. pro zahájení RRT) v roce 1997 (NKF-DOQI, 1997). Tato pravidla vycházejí ze zjištění studie CANUSA, že pacienti léčení peritoneální dialýzou mají horší prognózu, pokud je jejich týdně $Kt/V < 2$ (Churchill, 1996). Matematickým přepočtem lze určit, že $Kt/V = 2$ je ekvivalentní hodnotě clearance močovininy $7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ či clearance kreatininu $9\text{--}14 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ či reziduální funkci ledvin stanovené jako průměr clearance kreatininu a clearance močovininy v hodnotě $10,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Na základě rozvahy, že pokud má pacient v predialýze nižší reziduální funkci ledvin, než je uvedeno výše, je jeho prognóza riziková, bylo do DOQI guidelines vřazeno doporučení o zahájení dialyzačního léčení při těchto hranicích renální funkce. Pokud však nebyly vyjádřeny žádné příznaky urémie, či pokud byla hodnota nPNA (ukazující přívod bílkovin u pacienta ve vyrovnané dusíkové bilanci) $\geq 0,8 \text{ g/kg/den}$, či pokud byl nutriční stav pacienta vyrovnaný a nebyly známky převodnění ani malnutrice, mohlo být zahájení dialyzačního léčení oddáleno (NKF-DOQI, 1997). Doporučeným kompromisem byl koncept „incremental“ (narůstající) dialýzy. Podle této strategie byla dialyzační léčba zahájena při poklesu Kt/V v predialýze < 2 , avšak dávka dialýzy byla nízká (např. jedna hemodialýza týdně), a zvyšovala se s klesající funkcí ledvin (Golper, 1998).

Několik let po americké iniciativě byla sestavena v rámci evropské iniciativy EBPG (European Best Practice Guideline) doporučení zaměřená na hemodialýzu (EBPG, 2002). Obsahují i doporučení, kdy zahájit dialyzační léčení („when to start dialysis“). Základní

stručný text, opřený většinou o „silný názor expertů“ (evidence C; podle současné metodiky GRADE jde o evidenci 1D), je následující:

- Dialyzační léčení má být zahájeno při poklesu glomerulární filtrace (GF) pod $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($0,25 \text{ ml/s}$) a současné přítomnosti jednoho či více z následujících projevů:
 - uremické příznaky; hyperhydratace a hypertenze; malnutrice.
- V každém případě má být dialyzační léčení zahájeno dříve, než GF klesne pod $6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($0,10 \text{ ml/s/1,73 m}^2$), a to i při optimální predialyzační péči a při nepřítomnosti symptomů.
- Vysoce rizikovní pacienti (diabetici) mohou mít prospěch z časnějšího zahájení.
- Aby bylo zajištěno, že dialýza je zahájena před poklesem GF na $0,10 \text{ ml/s/1,73 m}^2$, má být v praxi zahájení dialyzačního léčení cíleno na GF $0,133\text{--}0,166 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ ($8\text{--}10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Pro stanovení GF má být použita metoda validizovaná pro renální selhání:
 - preferovanou metodou je průměr clearance močovininy a clearance kreatininu;
 - další validizované metody jsou MDRD rovnice a indikátorové metody.

Doporučení EBPG byla sestavena před deseti lety, a jak tomu bývá, jejich platnost po této době již není tak jednoznačná, neboť se objevila nová zjištění. Již v loňském roce byl jejich text modifikován (stručný výtah z aktualizovaného textu doporučení z roku 2011 viz níže). Podkladem pro modifikaci, tentokrát v gesci evropské ERBP (European Renal Best Practice) byly dvě linie informací o tom, že (příliš) časně zahájení dialyzačního léčení nemusí být prospěšné, ba dokonce může být pro pacienta nevýhodné. Jednou z linií jsou data z několika observačních studií, druhou (tentokrát „evidence-based“) linií jsou výsledky studie IDEAL.

Základní přehled o epidemiologických datech, která zpochybňují přínos časněho zahájení dialyzačního léčení, lze například získat v nedávném kritickém rozboru tématu (Rosansky, 2011). Spolu s historií konceptu časných dialýz připomíná autor této čtivé přehledové práce i arbitrární definici časněho zahájení dialýzy, a sice eGF (MDRD rovnice, čtyři proměnné) $> 0,166 \text{ ml/s/1,73 m}^2$. Dále zmiňuje i nutnost posuzovat nejen jednotlivou hodnotu renální funkce, ale i její dynamiku v čase (míra rychlosti změny), v tomto kontextu je zde uveden termín „renální funkční trajektorie“. Mimochodem, klíčovým prediktorem renální funkční trajektorie je velikost proteinurie.

Prospektivní data, která jsou podkladem pro revizi dosavadních guidelines, přinesla studie IDEAL. Připomeňme její základní metodiku a výsledky (Cooper, 2010). Jde o prospektivní sledování pacientů s pokročilým onemocněním ledvin ve věku nad 18 let, dispenzarizovaných a pečlivě monitorovaných. Jejich eGF (resp. clearance kreatininu určená rovnicí Cockcrofta a Gaulta) se při zahájení sledování pohybovala v rozmezí $10\text{--}15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($0,166\text{--}0,25 \text{ ml/s}$). Vstupně byli randomizováni do dvou skupin, které měly rozdílný plán, kdy zahájit dialyzační léčení („early“ versus „late“). Časně zahájení odpovídalo hodnotám eGF $0,166\text{--}0,233 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ ($n = 404$ osob), pozdní zařazení hodno-

tám 0,083–0,117 ml/s/1,73 m² (n = 424 osob). Medián doby sledování celé kohorty byl 3,6 let. V obou skupinách bylo možné zahájit dialyzační léčení podle klinické potřeby (bez ohledu na eGF), tj. při klinických indikacích (uremické příznaky, hyperhydratace neřešitelná diuretiky). Základní výsledky studie IDEAL lze shrnout takto: mortalita pacientů obou podskupin se nelišila. To znamená, že časné zahájení náhrady funkce ledvin nebylo spojeno s lepší prognózou. Dvě třetiny pacientů ze skupiny „late start“ zahájily dialyzační léčení dříve, než bylo plánováno dle protokolu; důvodem byly uremické příznaky. Z toho vyplývá, že klinická manifestace selhání ledvin nastane často dříve, než reziduální funkce ledvin klesne pod 0,08–0,12 ml/s/1,73 m². Pacienti ve skupině směřované k pozdějšímu zahájení dialyzační léčby však vstupovali do dialyzačního programu průměrně o šest měsíců později, tj. doba bez dialýzy byla prodloužena o těchto šest měsíců. Studii nelze interpretovat tak, že by odložené zahájení dialyzačního léčení samo o sobě bylo bezpečné, neboť dvě třetiny pacientů zahájily dialyzační léčení dříve, než bylo v „late“ skupině plánováno, a to z důvodů uremických příznaků a/nebo převodnění. Dokonce i v „early“ skupině bylo ze stejných důvodů u části pacientů zahájeno dialyzační léčení dříve, než bylo plánováno. Ukazuje však, že pečlivé monitorování umožní odložení dialyzačního léčení v průměru o šest měsíců, a to bez zhoršení prognózy.

Pro interpretaci dat je třeba mít na paměti, že vesměs šlo o pacienty dispenzarizované, pečlivě sledované na dedikovaných nefrologických pracovištích (Austrálie, Nový Zeland). Například jen 4 %, resp. 8 % potřebovalo dočasný cévní přístup v době zahájení pravidelné dialyzační léčby (PDL), 60 % pacientů mělo jako první volbu peritoneální dialýzu. To ukazuje, že nefrologická dispenzarizace byla pečlivá a že riziko komplikací (včetně uremických) bylo minimalizováno již samotným protokolem studie.

Dále je vhodné zmínit, že při hodnocení eGF u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin nejsou rovnice Cockcrofta-Gaulta a MDRD zaměnitelné. Rovnice MDRD poskytuje výsledek systémove až o třetinu vyšší. Pokud by se funkce ledvin při zahájení RRT zpětně z Cockcroftova-Gaultova vzorce přepočítala podle rovnice MDRD, byly hodnoty eGF následující: „early“ start 0,15 ml/s, „late“ start 0,12 ml/s (tj. obecně vyšší). Mimochodem, v navazujících komentářích ke studii IDEAL je právě použití Cockcroftovy-Gaultovy rovnice považováno za oslabující prvek.

Ještě než budou uvedena aktualizovaná evropská doporučení pro zahájení dialyzačního léčení, sestavená v odezvě na závěry studie IDEAL, bude zmíněna aktualizace původních DOQI z roku 1997, tj. text KDOQI z roku 2006. V tomto roce DOQI doporučení aktualizovala, tentokrát již pod iniciativou KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative). Volný překlad příslušného paragrafu uvádí, že při 0,25 ml/s (stadium CKD5) mají nefrologové zvážit přínosy a rizika zahájení náhrady funkce ledvin, přitom v „určitých situacích“ je vhodné zvážit časnější zahájení RRT. Doprovodný vysvětlující text mimo jiné upozorňuje, že jednotlivé funkce ledvin nemusejí bezpodmínečně klesat paralelně (tj. že např. hyperhydratace rezistentní na diuretika se může objevit dříve než uremické projevy). Dále se upozorňuje i na akceleraci zániku reziduální funkce ledvin po zahájení dialyzační léčby a na další okolnosti, které mají být zváženy. Rozhodnutí o zahájení RRT může být ovlivněno i individuální situací (již vytvořený, či naopak ještě nevytvořený cévní přístup; compliance s dietní a medikamentózní léčbou; nutriční stav). Skutečné zahájení dialyzační léčby či transplantace ledviny má být výsledkem kompromisu mezi potřebou (viz výše uvedené situace) a snahou o co nejdelší období bez dialýzy. Konkrétní

číselné doporučení KDOQI z roku 2006 pak uvádí reziduální funkci ledvin (eGF) 0,166 ml/s/1,73 m², což je shodné s původním DOQI doporučením z roku 1997.

Nyní k textu ERBP, který upravuje evropská doporučení pro zahájení dialyzačního léčení. Jak uvedeno, text vychází z „evidence-based“ dat, získaných prospektivně. Volný překlad je uveden níže, full-text je volně dostupný na webu a představuje zajímavé čtení nejen z hlediska „up-date“ informací, ale i z hlediska vysvětlení jednotlivých souvislostí.

Původní text EBPG guidelines (2002) je uveden výše. Nová ERBP doporučení (2011) tento text modifikují a jejich volný překlad je následující:

- Pacienti s pokročilým stadiem CKD mají být připravováni pro náhradu funkce dialýzou, transplantací či pro konzervativní léčbu dříve, než jsou vyjádřeny symptomy CKD. Pokud je v plánu dialýza, je třeba včas vytvořit cévní přístup. Dále je třeba pečlivě sledovat příznaky urémie. Příprava má být zahájena optimálně při eGF > 0,25 ml/s/1,73 m². Je doporučována supervize na dedikovaném pracovišti.
- U pacientů s eGF < 0,25 ml/s/1,73 m² má být dialyzační léčba zahájena v případě, že se objeví jeden či více z následujících projevů: příznaky urémie, hyperhydratace/hypertenze, progresivní zhoršení stavu výživy. Je vhodné vzít v úvahu, že většina pacientů bude symptomatická s potřebou zahájení dialýzy při eGF v rozmezí 0,10–0,15 ml/s/1,73 m².
- Vysoce rizikovní pacienti (diabetici, pacienti s rychlým poklesem funkce ledvin) vyžadují pečlivou supervizi. Pokud tato supervize není uskutečnitelná, je preferováno plánované zahájení dialyzačního léčení ještě před vznikem uremických příznaků.
- Asymptomatictí pacienti s pokročilým stadiem CKD mohou profitovat z odloženého zahájení dialyzačního léčení, s cílem přípravy a plánu léčby, včetně založení cévního přístupu (preferován je trvalý cévní přístup před dočasným).

Bylo uvedeno, že rozhodování o zahájení dialyzačního léčení je jedním z nejtěžších v péči o pacienty s chronickým onemocněním ledvin. Zcela jistě je prvním cílem jejich funkci ledvin chránit před dalším zhoršováním. Uvedený text se však věnuje tomu, kdy přistoupit k náhradě funkce ledvin, a aktualizuje stávající stav poznatků, názorů a doporučení. Je patrné, že po přibližně 20 letech nastává odklon od dříve akcentovaného časného zařazení. Je však možné říci, kam se bude ubírat další vývoj? Na závěr proto ještě Lameirova a Van Biesenovo doporučení: „just in time“.

Literatura

- Burkart JM. Clinical experience: how much earlier should patients really start renal replacement therapy? *J Am Soc Nephrol* 1998;9:S118–S123.
- Clark WF, Yingbo N, Rosansky S, et al. Association between estimated glomerular filtration rate at initiation of dialysis and mortality. *Can Med Assoc J* 2011;183:47–53.
- Cooper BA, Branley P, Bulfone P, et al. A randomized controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010;363:609–619.
- Golper TA. Incremental dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:S107–S111.
- Churchill DN, Taylor DW, Keshaviah PR, et al. Peritoneal dialysis study group: adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: Association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:198–207.
- Lameire N, Van Biesen W. The initiation of renal replacement therapy. Just in time delivery. *N Engl J Med* 2010;10:1056.
- NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines: Hemodialysis adequacy. Peritoneal Dialysis Adequacy. Initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997;30(Suppl 3):70–73.
- EBPG Expert Group on Haemodialysis. European Best Practice Guidelines for hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 7):10–15.
- NKF-KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations: Hemodialysis adequacy. Guideline 1: initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006;48(Suppl.1):S13.
- Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, et al. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; doi: 10.1093/ndt/gfr168

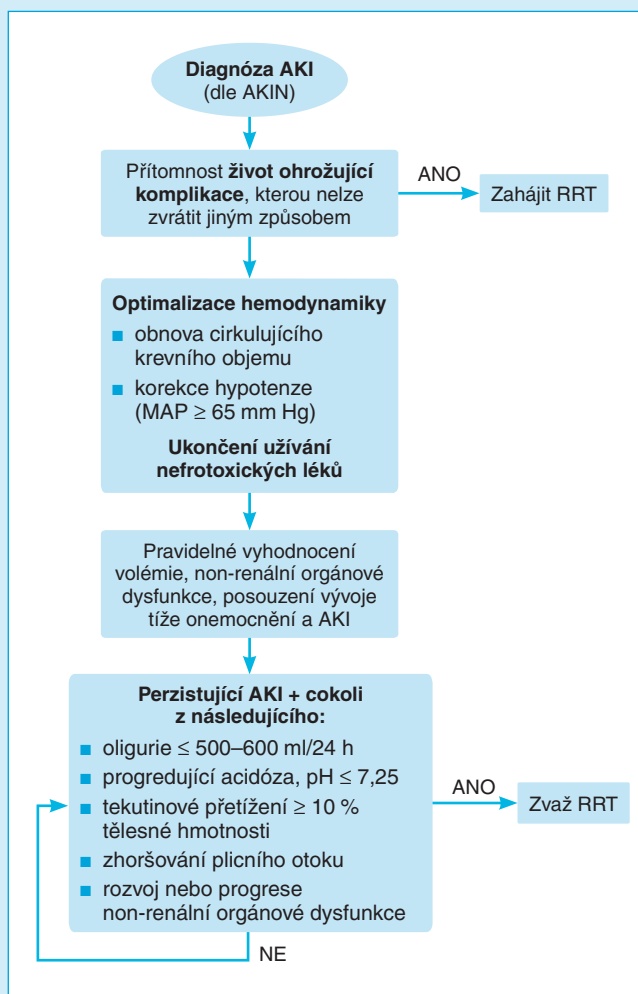
Kdy zahájit náhradu funkce ledvin u kriticky nemocných s AKI?

Ostermann M, Dickie H, Barrett NA. Renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury – when to start. *Nephrol Dial Transplant* 2012 (e-pub ahead of print).

Obecným cílem náhrady funkce ledvin (RRT) je alespoň částečně kompenzovat ztrátu renálních funkcí a minimalizovat z ní plynoucí důsledky. Těmi jsou akumulace dusíkatých katabolitů, uremických toxinů, poruchy elektrolytů a acidobazické rovnováhy a tekutinové přetížení. Proto také většina učebních textů uvádí jako absolutní indikace k zahájení RRT některé krajní situace, jakými jsou hyperkalémie ($\geq 6,5$ mmol/l), pokročilá azotémie (urea ≥ 35 mmol/l), urémie (encefalopatie, perikarditida), těžká acidóza (pH $< 7,1$), plicní otok. Tyto indikace, zejména arbitrárně zvolené hodnoty některých laboratorních ukazatelů, však nejsou obecně aplikovatelné u kriticky nemocných pacientů. Bohužel existuje značná variabilita v názorech na optimální načasování zahájení RRT u této populace nemocných. Do rozhodování o zahájení RRT vstupuje mnoho faktorů – názor lékaře, okolnosti konkrétního pacienta a v neposlední řadě i organizačně-logistické aspekty. Podstata diskuse nad optimálním načasováním RRT u kriticky nemocných spočívá v tom, zda se časnější napojení pacienta na RRT a z toho plynoucí rychlejší kontrola metabolické homeostázy, účinnější kontrola volémie a v teoretické rovině i kontrola zánětlivé odpovědi může promítnout do lepšího léčebného výsledku. Obhájcí zdrženlivější taktiky v indikaci k RRT argumentují riziky, která jsou s metodami RRT spojena (kanylace, antikoagulace, ztráty stopových prvků, vitaminů, aminokyselin, ovlivnění hladin antibiotik, bioinkompatibilita, cena) a tím, že časným napojením můžeme léčit pacienty, u nichž by došlo ke spontánní reparaci renálních funkcí, a kteří by tudíž byli RRT zbytečně vystaveni. Klinické rozhodnutí týkající se indikace a načasování RRT se tak stává velmi komplexním dějem, který je umocněn absencí jednoznačných důkazů, dle nichž bychom mohli postupovat. To je také důvodem, proč se autoři komentovaného článku rozhodli analyzovat dostupné klinické studie, které otázku načasování RRT řešily. Jejich cílem bylo na základě provedené analýzy 1) identifikovat optimální indikátory k zahájení RRT u kriticky nemocných s AKI, 2) posoudit, zda sérové koncentrace kreatininu a urey jsou vhodnými parametry k rozhodnutí o zahájení RRT, 3) navrhnout algoritmus indikace k RRT.

Autoři vyhodnotili dvě prospektivní randomizované (RCT) studie, dvě prospektivní kohortové studie, 13 retrospektivních kohortových studií a tři metaanalýzy. Většina z těchto malých studií posuzovala načasování zahájení RRT dle hodnot urey, kreatininu a/nebo diurézy. Stanovené hraniční hodnoty se však mezi studiemi značně lišily. Dvě RCT provedené převážně s kardiochirurgickými pacienty přinesly protichůdné výsledky. Podobně konfliktní jsou i všechny retrospektivní studie, které hodnotily sérový kreatinin jako spouštěč pro zahájení RRT, ačkoli některé naznačují lepší mortalitu při časnějším zahájení. Sérové koncentrace kreatininu, které byly považovány za časnou indikaci k RRT, však byly velmi heterogenní (např. zvýšení o 150 % oproti výchozí, o 200 % oproti výchozí, < 310 $\mu\text{mol/l}$). Podobně bylo v některých studiích pozorováno lepší přežívání, pokud byly RRT metody zahájeny při nižších hodnotách urey. I v těchto studiích se však hraniční hodnoty urey definující „časné“ zahájení velmi lišily (rozpětí od < 21 mmol/l

do $< 35,7$ mmol/l) a ne všechny studie tento signál potvrdily. Osm studií si všímalo úlohy diurézy jako indikace k RRT. Většina z nich došla k závěru, že klinický výsledek je lepší, je-li indikace k RRT posouzena dle oligurie než dle sérových koncentrací kreatininu či urey. Studie se opět značně lišily definicí oligurie (< 100 ml/8 h, < 400 ml/24 h, < 30 ml/h po dobu 6 h). Velká retrospektivní studie (1 847 pacientů vyžadujících RRT) ukázala, že hodnoty urey a kreatininu nejsou asociovány s mortalitou. Hlavními faktory, které byly nezávisle spojeny s horším přežitím, byly potřeba umělé plicní ventilace, multiorgánové selhání, acidóza, oligurie a věk (Ostermann et al., 2009). Tato data naznačují, že rozhodnutí k zahájení RRT by mělo v menší míře zohlednit absolutní hodnoty kreatininu a urey, a naopak vzít v úvahu celkovou tíži onemocnění, míru acidózy a diurézy. Rozpoznání nových biomarkerů je nadějí, že by se mohly stát vhodnými parametry k indikaci RRT. Analyzované studie však vedly autory komentovaného článku k závěru, že žádný z moderních biomarkerů (NGAL, cystatin C) zatím nelze rutinně v rozhodovacím procesu použít. Na základě provedené analýzy dostupných dat autoři navrhli klinický algoritmus (obr. 1), který by měl být vodítkem při rozhodování o napojení kriticky nemocného pacienta s AKI na některou z metod RRT.



Obr. 1 Rozhodovací algoritmus k zahájení RRT (dle Ostermann et al.)

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Správné načasování RRT je modifikovatelný faktor, který může hrát významnou úlohu v ovlivnění celkového léčebného výsledku. Při rozhodování o zahájení RRT má zcela zásadní význam charakter základního onemocnění, které je příčinou AKI. Na rozdíl od situace, kdy příčinou AKI je například intersticiální nefritida u jinak zcela stabilního a dosud zdravého pacienta, přístup bude zcela odlišný od stavu, kdy se AKI vyvíjí na pozadí septického šoku s multiorgánovým selháním u polymorbidního nemocného. Jinými slovy, při úvahách o načasování a indikaci RRT je nutné odlišit izolované AKI od AKI, které je součástí akutního systémového onemocnění s víceorgánovým postižením (seps, polytrauma, pooperační komplikace, popáleniny, pankreatitida apod.). Druhým problémem, který je nezbytné zohlednit při analýze dostupných studií, je definice „časného“ versus „pozdního“ načasování RRT. Jak vyplývá z komentované studie, definice jsou velmi heterogenní a subjektivní. Některé studie rozlišují časný versus pozdní přístup dle absolutních hodnot či relativních změn konvenčních biochemických ukazatelů (urea, kreatinin), úrovně diurézy, jiné načasování definují intervalem od přijetí na jednotku intenzivní péče do doby napojení na RRT. Tyto významné limity dramaticky snižují výpovědní hodnotu dosud provedených studií. Velmi problematické je posuzování indikace k RRT pouze dle hodnot urey či kreatininu. Jejich absolutní hodnoty jsou u kriticky nemocných ovlivněny řadou proměnných. Hodnoty urey jsou zkresleny významnou změnou distribučního objemu, zvýšenou produkcí katabolickým stavem, zvýšenou tubulární reabsorpcí. Podobně sérové koncentrace kreatininu jsou ovlivněny mj. jeho produkcí (snížena např. při sepsi), zkresleny intenzivní tekutinovou resuscitací (diluce podhodnocující absolutní hodnoty). Ve svém důsledku absolutní hodnoty těchto biochemických ukazatelů nemusejí odrážet koncentraci jiných (uremických) toxinů ani skutečný stav renálních funkcí. I z těchto důvodů nejsou vhodnými kritérii k definování časné versus pozdní RRT léčby. Data z recentních velkých RCT obecně ukazují, že sérové koncentrace urey a kreatininu se v době zahájení RRT u kriticky nemocných s AKI pohybují v rozmezí 18–40 mmol/l (pro ureu) a 300–450 μmol/l (pro kreatinin) (Joannidis a Forni, 2011). V poslední době se na různých odborných fórech rovněž diskutuje o úloze nového klasifikačního systému AKI (kritéria AKIN či RIFLE) při indikacích k RRT. Zde je nutno zdůraznit, že tato kritéria byla vytvořena s cílem definovat AKI a klasifikovat jeho závažnost. I když tíže AKI dle těchto kritérií koreluje s prognózou, uvedený klasifikační systém nikdy nebyl vytvořen s cílem predikovat potřebu RRT. Jednotlivá kritéria AKIN tudíž nemohou sloužit jako argument k načasování RRT, aniž bychom nezohlednili další klíčové kompozitní proměnné, včetně charakteru základního onemocnění, který vedl k rozvoji kritického stavu (i pokročilé AKI III. stupně může být plně reverzibilní např. odstraněním obstrukce bez potřeby RRT; naopak převodněný pacient bez diuretické odezvy může profitovat z časné RRT nezávisle na absolutních hodnotách kreatininu). Autoři komentované studie navrhuji algoritmus, který zcela správně akcentuje význam vyhodnocení stavu pacienta a jeho trendu a současně relativizuje přínos absolutních hodnot klasických biochemických ukazatelů renálních funkcí. Prioritním přínosem tohoto, byť jakkoli obecného algoritmu je přísné individuální posouzení, založené na frekventním vyhodnocení trajektorie kritického stavu, jeho odpovědi na úvodní léčbu a zohlednění kontextu víceorgánové dysfunkce. Nepříznivý vývoj hemodynamické situace (šokový stav), progredující metabolická acidóza, trvajících

oligurie, rozvoj multiorgánové dysfunkce a tekutinové přetížení rezistentní na léčbu diuretiky jsou okolnosti, které tvoří základní klinický argument pro zahájení RRT, zcela nezávisle na absolutních hodnotách urey či kreatininu. Předložený algoritmus je pochopitelně pouhým obecným rámcem pro klinickou rozvalu, neposkytuje vodítko pro jiné klíčové proměnné RRT (dávka, modalita), nezohledňuje některé non-renální indikace k RRT. Otázka optimálního načasování RRT zůstává vzhledem k nedostatku dat založených na seriózních důkazech stále nedořešenou. V denní praxi však není správné klást si otázku, zda je časnější zahájení RRT u kriticky nemocných s AKI lepší než odložené. Správným postupem, byť často obtížným, je zahájit RRT v pravý čas. Jeho nalezení bude vždy u každého pacienta přísně individuální. Nikdy bychom však neměli dopustit, aby vyčkávání s indikací k RRT dospělo k naplnění konvenčních absolutních kritérií, uvedených v úvodu článku.

Literatura

Joannidis M, Forni LG. Clinical review: timing of renal replacement therapy. Crit Care 2011;15:223.

Ostermann M, Chang RW. Correlation between parameters at initiation of renal replacement therapy and outcome in patients with acute kidney injury. Crit Care 2009;13:R175.

Je nějaká šance na zpomalení progrese CKD u Alportova syndromu?

Gross O, Licht C, Anders HJ, et al. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. Kidney Int 2012;81:494–501.

Alportův syndrom (AS) je dědičné onemocnění charakterizované postižením ledvin, senzorineurální hluchotou a očními abnormalitami. Onemocnění je způsobeno mutacemi v genech podílejících se na syntéze kolagenu IV, který je důležitou součástí glomerulární bazální membrány. U 85 % nemocných je dědičnost onemocnění vázána na chromosom X, u 15 % pak jde o autosomálně recesivní typ dědičnosti. Většina nemocných s AS spěje nezadržitelně k terminálnímu renálnímu selhání (ESRD). Rychlost progrese je závislá na typu mutace, velikosti proteinurie a řadě dalších faktorů, mezi něž patří extenzivní depozice extracelulární matrix, rozvláknění bazální membrány glomerulů či přítomnost fibrózy. Mikroalbuminurie (MA) a hematurie jsou důležitými znaky časného renálního poškození. O MA je dobře známo, že je nezávislým rizikovým faktorem urychlujícím progresi CKD i kardiovaskulární mortalitu. Dlouhodobá přítomnost MA se podílí na akceleraci fibrózy v renálním parenchymu. Kauzální léčba tohoto vrozeného onemocnění neexistuje. V některých souborech je popisována až 50% pravděpodobnost selhání ledvin ve věku kolem 20 let života (Jais, 2000). Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (inhibitory ACE) jsou schopny redukovat proteinurii u nemocných s AS a oddalovat renální selhání u myší (Proesmans, 2004; Gross, 2003).

V komentovaném článku se autoři rozhodli sledovat kohortu nemocných s prokázaným AS po dobu více než dvou desetiletí a posoudit vliv časného podávání inhibitorů ACE na rychlost progrese CKD, resp. prodloužení času do ESRD a celkové přežívání nemocných. Data byla získána z evropského registru nemocných s AS, který mapuje několik generací pacientů s tímto onemocněním v celé Evropě. Pacienti jsou zde sledováni od útlého věku až po dospělost. Do studie byli zařazeni nemocní s histologicky proká-

zaným AS v renální biopsii nebo s prokázanou mutací (či obojím). Většinou šlo o postižené chlapce či muže s X-vázanou formou AS či o homozygoty v případě autosomálně recesivní dědičnosti (více než 90 % sledovaných byli muži).

Primárním sledovaným ukazatelem studie byl věk v době ESRD a zahájení dialyzační léčby a očekávané přežívání. Sekundárními sledovanými ukazateli byly: pokles proteinurie po léčbě inhibitory ACE, proporce nemocných s hypertenzí a bez ní, výskyt nežádoucích účinků při léčbě inhibitory ACE (zdvojení S-kreatininu, angioedém, hyperkalémie, kašel, symptomatická hypertenze) a úmrtí. Pacienti léčení inhibitory ACE byli rozděleni podle závažnosti nálezu na skupinu, která měla vstupně hematurii nebo MA (T-I, 33 nemocných), proteinurii > 0,3 g/den (T-II, 115 nemocných) a již zhoršenou renální funkcí s CKD 3. a 4. stadia (T-III, 26 nemocných). Kontrolní skupina bez léčby zahrnovala 109 neléčených příbuzných (non-T). Nejčastěji užívanými inhibitory ACE byly ramipril (dávka 0,025–0,1 mg/kg tělesné hmotnosti) nebo enalapril (dávka 0,125–1,0 mg/kg TH). Výskyt nežádoucích účinků byl sledován také u 110 heterozygotních nemocných, kteří nebyli zařazeni do primární analýzy.

Medián věku, kdy byla zahájena některá z náhrad funkce ledvin (RRT), byl ve skupině non-T 22 let (7–39 let; 95% interval spolehlivosti [IS] 20–25). Ve skupině T-III byl medián věku, kdy byla zahájena léčba inhibitory ACE, 20 let a průměrně léčba trvala 7,4 roku. Podávání léčby vedlo k oddálení začátku RRT o tři roky v porovnání se skupinou non-T, tj. na 25. rok života (13–48; 95% IS 18–33; $p < 0,001$ v porovnání s non-T). U skupiny T-II byl medián věku při zahájení léčby inhibitory ACE 13 let a průměrné podávání léčby trvalo 5,8 roku. U této skupiny došlo k oddálení zahájení RRT o 18 let, na 40. rok života (17–40, 95% IS 31– nestanoven; $p < 0,001$ v porovnání s non-T). U skupiny T-I byl medián věku při zahájení léčby inhibitory ACE 8 let a průměrné podávání léčby trvalo 4,0 roku. Žádný ze sledovaných nemocných zatím nedospěl do RRT, většina zatím měla renální funkci lepší než CKD 3. stadia.

Pokud jde o parametr očekávaného přežívání, byly navzájem porovnávány skupina non-T a skupiny léčené (dohromady 174 pacientů). V jednotlivých skupinách léčených inhibitory ACE byl malý počet příhod, a tudíž nebylo možné zaznamenat rozdíly. Medián očekávaného přežívání ve skupině non-T byl 55 let, u skupiny léčené inhibitory ACE se signifikantně prodloužil ($p = 0,0369$).

Autoři se snažili také vystopovat rizikové faktory progresu CKD u Alportova syndromu. Jako faktory ovlivňující progresi byly detekovány proteinurie a clearance kreatininu v době stanovení diagnózy. Zdá se, že hypertenze je již důsledkem renálního postižení u AS, nikoli prediktorem progresu. Vliv pohlaví a typu mutace se v tomto souboru nedal hodnotit vzhledem k určité počáteční selekci pacientů. Zajímavou skutečností bylo i chování proteinurie po zahájení léčby inhibitory ACE. Ve všech léčených skupinách proteinurie po aplikaci inhibitorů ACE klesla, nicméně ve skupině T-II a T-III po určité době u většiny nemocných opět stoupla na původní úroveň. Naopak ve skupině T-I zůstala většina nemocných bez proteinurie/MA, jen s hematurií. Zdá se tedy, že čím časněji se léčba inhibitory ACE zahájí, tím účinněji a dlouhodoběji lze udržet onemocnění stabilizované.

Léčba byla obecně dobře tolerována, nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí příhody, jako úmrtí či renální selhání. Nejčastěji se vyskytovala hyperkalémie (1,8 % případů), suchý kašel (0,7 %) či symptomatická hypotenze (0,7 %). K vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků došlo u 0,4 % pacientů.

Výstupem této studie by tedy mělo být doporučení, že diagnózu AS je vhodné stanovit co nejdříve již v dětském věku a nemocné

začít léčit inhibitory ACE bez ohledu na to, zda je či není přítomna hypertenze. Jen tak lze zpomalit rychlost progresu onemocnění a oddálit čas do RRT.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Tento komentovaný článek ukazuje, že časná léčba pacientů s AS již ve fázi MA či malé hematurie bez ohledu na krevní tlak je pro nemocné přínosná. Úskalím léčby může být skutečnost, že ve většině evropských zemí je podávání inhibitorů ACE u normotenzních dětí pokládáno za indikaci off-label. To také byl hlavní důvod toho, že i když data byla sbírána prospektivně, nebylo možné tuto studii koncipovat jako mezinárodní.

Léčba inhibitory ACE signifikantně oddálila nutnost zahájení RRT. V případech, kdy děti či adolescenti byli současně hypertenzní, lze uvažovat o tom, že klíčovou byla blokáda systému RAA a normalizace krevního tlaku. K podobných výsledkům dospěla i studie ESCAPE, která prokázala, že skupina nemocných s intenzivnější kontrolou krevního tlaku měla výrazně nižší pravděpodobnost progresu CKD (definované jako zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu či ESRD) než skupina, kde krevní tlak byl kontrolován méně intenzivně (HR 0,65; IS 0,44–0,94; $p = 0,02$) (Wühl, 2009). V této komentované studii ale byla velká řada nemocných normotenzních ještě před zahájením léčby, a naopak řada z nich léčbu nepřiliš dobře tolerovala z důvodu hypotenze. Z těchto důvodů je jisté nutné hledat pozitivní efekt léčby inhibitory ACE i jinde, než jen v korekci/kontrolu krevního tlaku. Spekulovat lze o účinku inhibitorů ACE na podocyty a jejich cytoskeleton a dále na snížení aktivity některých pro-fibrogenních a růstových faktorů (Cosgrove, 2000; Gross, 2010).

Kromě oddálení času do RRT ovlivnila léčba i celkovou očekávanou mortalitu. Zda je to způsobeno podáváním samotných inhibitorů ACE, či zlepšením stupně renální dysfunkce, z výsledků studie ale nevyplývá. Vzhledem k poměrně mladému věku většiny sledovaných nemocných (na rozdíl od jiných studií prokazujících vliv inhibitorů ACE na mortalitu) lze spíše spekulovat o tom, že jde o vliv zlepšení stupně CKD (a tím i ovlivnění dalších faktorů, jako je anémie, kalcio-fosfátový metabolismus), či snížení nebo vymizení MA (rizikový faktor jak celkové, tak kardiovaskulární mortality).

Po zamyšlení se nad postavením studie si lze klást otázku, zda lepších výsledků ve skupině T-I nebylo prostě dosaženo tím, že v porovnání se skupinou T-III či non-T šlo o podstatně mladší jedince, u nichž byla diagnóza stanovena velmi časně a léčba zahájena již v dětském věku, a tudíž ani během celého sledování nemohli dospět do ESRD. Statistické zpracování nicméně bylo provedeno tak, že se srovnávali jedinci stejného věku ve všech skupinách, takže tento faktor by měl být odfiltrován. Navíc se prováděla i analýza 15 sourozeneckých párů, které měly shodný typ mutace (a tedy předpoklad stejného průběhu onemocnění) a žily ve stejném prostředí. Průkaz onemocnění u staršího sourozence vedl k tomu, že diagnóza AS byla u mladšího sourozence odhalena dříve (v časnějších stádiích choroby), a tudíž i léčba byla zahájena časněji. U starších sourozenců byl medián věku, kdy byla zahájena RRT, 27 let, zatímco u mladších sourozenců 40 let ($p < 0,001$). Tyto výsledky tedy potvrzují skutečnost, že čím časněji je diagnóza stanovena a u postižených jedinců zahájena léčba, tím větší je pravděpodobnost oddálení RRT.

Důležitou skutečností u nemocných s AS je to, že pacienti a jejich rodiny jsou většinou velmi dobře informováni o povaze a prognóze onemocnění a vědí, že progresu do ESRD je ve většině případů

nevyhnutelná. Jsou tedy motivováni ke spolupráci a akceptování toho, že i u asymptomatických či oligosymptomatických dětí má smysl podávat inhibitory ACE, které mohou progresi onemocnění zpomalit. A toho bychom měli v naší klinické praxi maximálně využít.

Literatura

- Cosgrove D, Rodgers K, Meehan D, et al. Integrin $\alpha 1 \beta 1$ and transforming factor- $\beta 1$ play distinct roles in Alport glomerular pathogenesis and serve as dual targets for metabolic therapy. *Am J Pathol* 2000;157:1649–1659.
- Gross O, Beirowski B, Koepke M-L, et al. Preemptive ramipril therapy delays renal failure and reduces renal fibrosis in COL4A3-knockout mice with Alport syndrome. *Kidney Int* 2003;63:438–446.
- Gross O, Girgert R, Beirowski B, et al. Loss of collagen-receptor DDR1 preserves podocytes' architecture and delays renal fibrosis in genetic kidney disease. *Matrix Biol* 2010;29:346–356.
- Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:649–657.
- Proesmans W, vanDyck M. Enalapril in children with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:271–275.
- Wühl E, Trivelli A, Picca S, et al. for the ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Eng J Med* 2009;361:1639–1650.

Vliv biokompatibilních versus standardních roztoků na výsledky peritoneální dialýzy

Johnson DW, Brown FG, Clarke M, Boudville N, Elias TJ, Foo MWY, et al. Effects of biocompatible versus standard fluid on peritoneal dialysis outcomes. *J Am Soc Nephrol* 10.1681/ASN.2011121201.

V posledních třiceti letech se peritoneální dialýza (PD) stala etablovanou metodou náhrady funkce ledvin pro nemocné s terminálním selháním funkce ledvin. Klíčovým faktorem přežívání nemocných na peritoneální dialýze je jejich reziduální renální funkce. Početné studie prokázaly, že reziduální renální funkce klesá u PD pacientů pomaleji než u pacientů na hemodialýze (HD) a že tento faktor může vysvětlovat lepší přežívání PD pacientů pozorované v některých studiích. Studie z poslední doby také naznačovaly, že novější roztoky s vyšším stupněm biokompatibility, které mají neutrální pH a sníženou koncentraci degradačních produktů glukózy, mohou udržovat reziduální renální funkce lépe než konvenční PD roztoky, a zlepšovat tak klinické výsledky. Randomizovaná zkřížená studie s konvenčními laktátovými roztoky s nízkým pH a se sníženým obsahem degradačních produktů glukózy (GDP) ukázala zvýšení renální clearance pro ureu a kreatinin v průběhu 12 týdnů. Velká retrospektivní observační studie v Koreji doložila vztah mezi užíváním roztoků s neutrálním pH pufrovaných laktátem a se sníženým obsahem GDP a lepším přežíváním. Význam tohoto zjištění je omezen tím, že není známo, podle jakých kritérií byli pacienti indikováni pro jednotlivé studované PD roztoky. Další několik malých, krátkodobých randomizovaných kontrolovaných studií také prokázalo, že PD roztoky s neutrálním pH a sníženým obsahem GDP byly spojeny buď s příznivým, nebo neutrálním vlivem na reziduální renální funkci. Tyto studie však byly limitovány nedostatečnou statistickou silou, krátkou dobou sledování, vysokou četností vynucených transferů na hemodialýzu, změnami ve stavu hydratace, špatnou metodologií, zařazováním prevalentních pacientů a prováděním studie pouze v jednom centru.

Proto byla navržena tato multicentrická, mezinárodní randomizovaná kontrolovaná studie, jejímž hlavním cílem bylo určit, zda PD roztoky s neutrálním pH a sníženým obsahem degradačních produktů glukózy lépe udrží reziduální renální funkci u PD pacientů v průběhu dvou let léčení ve srovnání s konvenčním dialyzátem, a případně další nálezy relevantní pro klinickou praxi.

Celkem 185 pacientů bylo randomizováno k léčení buď biokompatibilním ($n = 92$), nebo kontrolním ($n = 93$) roztokem. Obě skupiny se dobře shodovaly ve všech základních charakteristikách, z nichž nejdůležitější byly věk, pohlaví, etnický původ, přítomnost kardiovaskulárního onemocnění či diabetu, BMI, krevní tlak, četnost CAPD vs. APD, dávka dialýzy, expozice glukóze, reziduální glomerulární filtrace a diuréza, týdenní peritoneální clearance urey a kreatininu, peritoneální ultrafiltrace, permeabilita peritonea, albumin a hemoglobin.

Po dvou letech sledování se ukázalo, že účastníci studie léčení biokompatibilními roztoky měli pomalejší pokles reziduální renální funkce než kontrolní skupina, zejména v prvním roce. Tento rozdíl však nedosáhl statistické významnosti. Užívání inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu, sartanů a nesteroidních antirevmatik se mezi skupinami nelišilo, stejně tak jako aplikace radiokontrastní látky (tři pacienti v obou skupinách), takže těmito faktory nelze zjištěný rozdíl vysvětlovat. Signifikantní rozdíl byl ale nalezen v době, kdy PD pacienti dospěli do anurie. Pouze šest pacientů (7 %) v biokompatibilní skupině dospělo k anurii ve srovnání s 18 pacienty (20 %) ve skupině kontrolní. Doba k anurii byla významně delší ve skupině léčené biokompatibilními roztoky; po adjustaci na přítomnost diabetické nefropatie, na vstupní reziduální renální funkci a užití CAPD vs. APD byly biokompatibilní roztoky spojeny s nižším rizikem anurie (HR 0,36; 95% IS 0,13–0,96).

Lze samozřejmě namítnout, zda delší udržení reziduální renální funkce nebylo podmíněno hyperhydratací a větším plazmatickým objemem. Stav hydratace nebyl v této studii exaktně určován. V nepřímých ukazatelích stavu hydratace (systolický a diastolický krevní tlak, střední arteriální tlak, aktuální tělesná hmotnost, sérová koncentrace natria, albuminu a hemoglobinu) byly mezi oběma skupinami srovnatelné nálezy nebo statisticky nesignifikantní rozdíly ve všech časových intervalech, s výjimkou významně nižšího TK a albuminu ve skupině s biokompatibilním roztokem v čase 24 měsíců. Peritoneální ultrafiltrace a diuréza byly srovnatelné s výjimkou měsíců 3 a 6, kdy pacienti na biokompatibilních roztocích měli signifikantně nižší peritoneální ultrafiltraci a vyšší objem moči. Užívání icodextrinu bylo v obou skupinách srovnatelné.

Pokud jde o peritonitidu jako infekční komplikaci peritoneální dialýzy, v biokompatibilní skupině prodělalo peritonitidu 27 pacientů a v kontrolní skupině 45 ($p = 0,006$). Ve srovnání s kontrolami měla biokompatibilní skupina signifikantně delší dobu do první epizody peritonitidy ($p = 0,01$) a signifikantně nižší celkovou incidenci peritonitidy (0,30 vs. 0,49 epizody na pacienta a rok; $p = 0,01$). Šestnáct pacientů (18 %) v biokompatibilní skupině přešlo na HD kvůli peritonitidě ($n = 5$), tunelové infekci ($n = 2$), nefunkčnímu katétu ($n = 1$), hernii ($n = 1$), úniku dialyzátu ($n = 1$), nedostatečné clearance solutů ($n = 2$), ze sociálních a jiných příčin ($n = 3$). V kontrolní skupině přešlo na HD rovněž 16 pacientů (18 %) kvůli peritonitidě ($n = 5$), hernii ($n = 3$), úniku dialyzátu ($n = 2$), nedostatečné clearance solutů ($n = 2$) a ze sociálních důvodů ($n = 4$). Celkově lze shrnout, že technické přežívání metody mezi oběma skupinami se nelišilo. Při začlenění úmrtí jako příčiny selhání techniky se výsledky nezměnily.

Přežívání pacientů nebylo ovlivněno typem užitého dialyzačního roztoku: v biokompatibilní skupině zemřelo devět nemocných (10 %) na kardiovaskulární ($n = 6$), infekční ($n = 1$) a jiné příčiny ($n = 2$). V kontrolní skupině zemřelo osm (9 %) nemocných z kardiovaskulárních příčin, jeden na infekci a dva z jiných příčin. Rozdíly mezi skupinami nebyly statisticky významné.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Na výsledky této studie PD komunita dlouho čekala. Jde totiž o první multicentrickou randomizovanou prospektivní studii většího rozsahu a delší doby trvání, která měla šanci odpovědět na otázku, zda PD nemocní mají z léčby biokompatibilními PD roztoky prospěch, či nikoli. Do této studie byli zahrnováni pouze incidentní pacienti. Předchozí studie byly většinou retrospektivní či observační. Pokud šlo o randomizované studie, byly poměrně krátké, trvající většinou půl roku, maximálně rok.

Přesto se v nich celkem univerzálně ukazovalo, že vliv biokompatibilních roztoků na reziduální renální funkci je pozitivní nebo neutrální. U některých z těchto studií však byl důvod se domnívat, že zvýšení reziduální renální funkce může být dáno zvýšením plazmatického objemu (a z toho vyplývající hyperhydratací), protože užití biokompatibilních roztoků vedlo ke snížení peritoneální ultrafiltrace. Zvýšení reziduální renální funkce tak bylo spojeno s větší diurézou a recipročním poklesem právě peritoneální ultrafiltrace. Stav hydratace v této studii nebyl objektivizován. Navíc uspořádání některých studií bylo zkřížené, „cross-over“. To může představovat samo o sobě metodologický problém, protože pokles zbytkové funkce vlastních ledvin v čase nemusí být lineární. Předkládaná studie neprokázala pomalejší pokles reziduální renální funkce, ale jednoznačně prokázala prodloužení doby do vzniku anurie. Je známo, že i malá reziduální renální funkce a/nebo diuréza výrazně snižuje riziko úmrtí PD pacienta.

Jedním z možných mechanismů, který by tento náález lepšího udržení reziduální renální funkce při užití biokompatibilních roztoků mohl vysvětlit, je nižší obsah a snížené vstřebávání degradačních produktů glukózy z peritoneálního roztoku do systémové cirkulace. Protože degradační produkty glukózy vykazují prozánné, pro-apoptotické a pro-oxidační působení, jejich pokles v systémové cirkulaci může mít renoprotektivní efekt. Je třeba říci, že obsah degradačních produktů glukózy je v různých (biokompatibilních) PD roztocích různý, což může vysvětlovat mírně odlišné nálezy ve studiích s různými typy biokompatibilních roztoků.

Dalším renoprotektivním faktorem u biokompatibilních roztoků v této studii by mohl být nižší výskyt peritonitid. Peritonitidy, ale i jejich následné léčení nefrotoxickými antibiotiky, mohou přispívat ke ztrátě zbytkové funkce vlastních ledvin.

Snížený výskyt peritonitidy při léčení biokompatibilními PD roztoky zdokumentovaný v této studii je zjištěním, které rozhodně stojí za bližší rozbor, protože má významný klinický dopad. K podobným závěrům dospěly již předchozí dvě dlouhodobější studie trvající tři a pět let, šlo však o observační, nikoli randomizované studie. Existuje randomizovaná studie, která snížení incidence peritonitid při léčení biokompatibilními PD roztoky nepozorovala, zahrnovala však poměrně menší počet pacientů, trvala pouze rok a její výpovědní hodnota je tedy nízká.

Jedním z důležitých cílů a snad i přání výzkumníků, kteří biokompatibilní PD roztoky vyvíjeli, bylo mimo jiné, aby se v důsledku zlepšení biokompatibility zvýšila lokální obranyschopnost v peritoneální dutině a snížilo se riziko peritonitidy, nebo alespoň doba léčby již vzniklé epizody peritonitidy. Zdá se, že cíle bylo dosaženo: při biokompatibilních PD roztocích byl výskyt peritonitidy 1 epizoda/40 pacientů a měsíc, při konvenčních roztocích 1 epizoda/25 pacientů a měsíc. Proč máme brát vážně výsledky této studie, a nikoli Fanovy předchozí studie, která byla rovněž randomizovaná? Tato studie zahrnovala dvojnásobek pacientů a trvala dvakrát déle, šlo o incidentní pacienty a všichni byli sledováni alespoň

dva roky. Navíc šlo o studii multicentrickou a stratifikace podle jednotlivých center vylučovala vliv tzv. „center effect“.

Pozorováním, které zaslouží ještě další pozornost, je skutečnost, že pacienti léčení biokompatibilními PD roztoky měli i významně méně často infekce nesouvisějící s PD než pacienti léčení konvenčními roztoky. Zda je to dáno přímo vlivem komponent dialyzačního roztoku na imunitu, či nepřímo delším udržením zbytkové funkce vlastních ledvin, anebo dalšími faktory, nelze nyní rozhodnout.

Literatura

- Fan SL, Pile T, Punzalan S, et al. Randomized controlled study of biocompatible peritoneal dialysis solutions: effect on residual renal function. *Kidney Int* 2008;73:200–206.
- Furkert J, Zeier M, Schwenger V. Effects of peritoneal dialysis solutions low in GDPs on peritonitis and exit-site infection rates. *Perit Dial Int* 2008;28:637–640.
- Kim S, Oh J, Kim S, et al. Benefits of biocompatible PD fluid for preservation of residual renal function in incident CAPD patients: a 1-year study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2899–908.
- Montenegro J, Saracho R, Gallardo I, et al. Use of pure bicarbonate-buffered peritoneal dialysis fluid reduces the incidence of CAPD peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1703–1708.
- Weiss L, Stegmayr B, Malmsten G, et al. Biocompatibility and tolerability of a purely bicarbonate-buffered peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* 2009;647–655.

Parikalcitol a hypertrofie levé srdeční komory u pacientů s chronickým onemocněním ledvin – studie PRIMO

Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease. *The PRIMO randomized controlled trial*. *JAMA* 2012;307:674–684.

Nedostatek vitamínu D v organismu je spojen se zvýšeným kardiiovaskulárním rizikem (Wang et al., 2008) a experimentální studie, observační studie a některé malé klinické intervenční studie naznačují, že by aktivace receptoru pro vitamin D mohla snižovat kardiiovaskulární morbiditu (Autier et al., 2007).

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin mají často již od časných stadií v důsledku snížené aktivity renální 1 α -hydroxylázy deficit aktivní formy vitamínu D – 1,25-dihydroxyvitamínu D₃ (kalcitriolu). Observační studie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin ukazují na vztah mezi podáváním vitamínu D a jeho analog (aktivátorů receptoru pro vitamin D) a snížením výskytu kardiiovaskulárních příhod (Teng et al., 2003). Mezi možné mechanismy kardioprotektivního účinku vitamínu D patří dle experimentálních studií regrese (nebo prevence další progresse) hypertrofie levé komory, zlepšení diastolické funkce levé komory a snížený výskyt epizod srdečního selhání.

Vliv parikalcitolu na hypertrofii levé komory byl testován ve studii PRIMO (Thadhani et al., 2011). Do studie byli zařazeni pacienti s echokardiograficky potvrzenou hypertrofií levé srdeční komory (tloušťkou mezikomorového septa u mužů 12–18 mm a u žen 11–17 mm) s vyloučenou asymetrickou hypertrofií septa, ejekční frakcí levé komory > 50 % a odhadovou glomerulární filtrací 15–60 ml/min/1,73 m². Parathormon (PTH) musel být v rozmezí 50–300 pg/ml, sérové koncentrace kalcia 2–2,5 mmol/l, fosforu < 1,73 mmol/l a albuminu > 30 g/l. U pacientů, kteří užívali inhibitory systému renin-angiotensin (78 %), se minimálně měsíc před zařazením do studie a dále v průběhu studie jejich dávka nesměla měnit. Do studie nemohli být zařazováni pacienti užívací v posledním roce jakoukoli formu vitamínu D, pacienti, u nichž byla vysoká pravděpodobnost zahájení dialýzy v nejbližším roce, pacienti s klinicky významnou ischemickou chorobou srdeční, do tří měsíců po cévní mozkové příhodě, pacienti s akutním selháním ledvin a pacienti s krevním tlakem > 180/110 mm Hg.

Pacienti byli léčeni parikalcitolem v dávce 2 µg denně, dávka byla snížena na 1 µg denně, pokud hodnoty kalcia přesáhly 2,25 mmol/l. Primárním sledovaným parametrem byla změna indexu hmotnosti levé komory hodnocená magnetickou rezonancí srdce po 48 týdnech léčby parikalcitolem. Mezi sekundární sledované parametry patřila řada dalších echokardiografických a MR parametrů a výskyt kardiovaskulárních příhod, hospitalizací a mortality a změny srdečních biomarkerů.

Z celkového počtu 811 vyšetřených pacientů bylo do studie zařazeno 227 pacientů, 115 bylo randomizováno k léčbě parikalcitolem a 112 k užívání placeba. Muži tvořili 70 % účastníků studie, průměrný věk zařazených pacientů byl 65 let, 73 % studované populace byli běloši, 95 % pacientů mělo hypertenzi, u většiny pacientů dobře kontrolovanou, průměrný krevní tlak byl 135/75 mm Hg, více než 50 % pacientů byli diabetici, u 30 % pacientů byla příčinou chronického onemocnění ledvin diabetická nefropatie, 54 % pacientů byli kuřáci, průměrný BMI byl 30, průměrná hodnota PTH byla 100 pg/ml, 78 % pacientů bylo léčeno inhibicí systému renin-angiotensin.

Během prvních čtyř týdnů léčby došlo k poklesu PTH o více než 30 % u 86 % pacientů léčených parikalcitolem a u 17 % pacientů užívajících placebo. Sérová koncentrace kalcia vzrostla o 0,08 mmol/l u pacientů léčených parikalcitolem a klesla o 0,06 mmol/l u pacientů na placebo, koncentrace fosforu se zvýšila o 0,08 mmol/l u pacientů na parikalcitolu a o 0,01 mmol/l u pacientů na placebo.

Pokud byli hodnoceni všichni pacienti zařazení do studie, nebyl na konci sledování rozdíl mezi pacienty užívajícími parikalcitol nebo placebo v indexu hmotnosti levé komory. V podskupině s hypertrofií levé komory index hmotnosti levé komory hodnocený pomocí srdečního MR u pacientů léčených parikalcitolem lehce stoupl (o 0,46 g/m²), zatímco u pacientů na placebo lehce klesl (o 0,23 g/m²; $p = 0,05$). Rozdíl v prespecifikovaných MRI a echokardiografických parametrech nebyl mezi oběma skupinami statisticky významný, u pacientů na parikalcitolu byl trend k vzestupu ejekční frakce a end-diastolického volumu levé komory, v placebové větvi byl trend opačný, rozdíl ale nedosáhl statistické významnosti. Celkový počet hospitalizací se mezi oběma skupinami nelišil, pacienti léčení parikalcitolem ale měli statisticky významně nižší počet hospitalizací pro kardiovaskulární příhody.

Plazmatické koncentrace BNP stouply během sledování v obou skupinách, vzestup byl ale mírnější u pacientů léčených parikalcitolem než u pacientů na placebo (21 % vs. 41 %; $p = 0,14$), zejména ve skupině pacientů s hypertrofií levé komory (16 % vs. 50 %; $p = 0,04$). Sérové koncentrace troponinu T byly na začátku studie zvýšeny zhruba u 26 % pacientů v obou větvích, na konci byly ale vyšší významně častěji v parikalcitolové větvi (39 % vs. 27 %; $p = 0,01$).

U pacientů v parikalcitolové větvi došlo v průběhu studie (na rozdíl od kontrolní skupiny) k poklesu indexu objemu levé síně a změna hladin BNP významně korelovala se změnou indexu objemu levé síně ($r = 0,24$; $p = 0,01$ pro všechny pacienty a $r = 0,32$, $p = 0,005$ pro pacienty s hypertrofií levé komory).

Nežádoucí účinky se vyskytly srovnatelně často v obou skupinách (77 % na parikalcitolu vs. 81 % na placebo), v parikalcitolové větvi byl ale častější výskyt nežádoucích účinků dávaných do souvislosti s léčbou (21 % vs. 5 %; $p \leq 0,01$). Hlavní příčinou tohoto rozdílu byl vyšší výskyt hyperkalcémie u pacientů léčených parikalcitolem (22,6 % vs. 0,9 %; $p \leq 0,001$). Počet pacientů, kteří ukončili studii kvůli nežádoucím účinkům, ale nebyl v parikalcitolové větvi statisticky významně vyšší (9,6 % vs. 5,4 %; $p = 0,19$).

Pacienti randomizovaní k parikalcitolu měli vstupně nevýznamně nižší odhadovanou glomerulární filtraci. V průběhu studie došlo v parikalcitolové větvi k významnějšímu poklesu odhadované glomerulární filtrace než ve větvi placebové (-4,1 ml/min/1,73 m² vs. -0,1 ml/min/1,73 m²; $p \leq 0,001$). Tento rozdíl byl přítomen i při odhadu glomerulární filtrace pomocí měření sérových koncentrací cystatinu C (-9,5 ml/min/1,73 m² vs. -3,8 ml/min/1,73 m²), nebyl však statisticky významný ($p = 0,06$). Více pacientů v parikalcitolové větvi než v placebové větvi zahájilo v průběhu (ke konci) studie hemodialýzu (6 vs. 1; $p = 0,12$). Během studie nikdo z pacientů nezemřel, jeden pacient v každé větvi zemřel do 30 dnů po skončení studie.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Observační data ukazují na vztah mezi deficitem vitamínu D a kardiovaskulární morbiditou a mortalitou, experimentální studie naznačily možné mechanismy, jimiž by aktivace vitamínu D mohla příznivě ovlivnit kardiovaskulární prognózu.

V komentované studii nevedlo roční podávání parikalcitolu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin v dávce, která významně suprimovala PTH, ke zmírnění progresu, nebo dokonce k regresi hypertrofie levé srdeční komory. Parikalcitol neovlivnil ani parametry diastolické srdeční funkce. Na druhé straně ale parikalcitol snížil počet hospitalizací pro kardiovaskulární onemocnění a ve srovnání s placebem zmírnil v průběhu sledování vzestup plazmatických koncentrací BNP.

U potkanů s vyřazeným genem pro 1 α -hydroxylázu (neschopných syntetizovat kalcitriol) se vyvíjí hypertrofie levé srdeční komory, kterou lze zmírnit podáváním aktivní formy vitamínu D, tj. kalcitriolu (Chen et al., 2011). Parikalcitol, který přímo aktivuje receptor pro vitamin D, by měl tedy být v podobné situaci srovnatelně účinný. Studie zabývající se vlivem aktivátorů receptoru pro vitamin D na kardiovaskulární prognózu u lidí byly zatím poměrně kontroverzní (Anker, 2012). V malé studii u 25 hemodialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou snížil během 15 týdnů kalcitriol statisticky významně index hmotnosti levé komory (Kim et al., 2006). Na druhé straně metaanalýza 76 malých randomizovaných kontrolovaných studií, která zahrnovala 3 667 pacientů s chronickým onemocněním ledvin, neprokázala příznivý vliv podávání různých derivátů vitamínu D na mortalitu (Palmer et al., 2007).

Jaké jsou možné důvody rozdílu mezi experimentálními modely, kde byl parikalcitol účinný a studií PRIMO, kde se jeho účinek na hypertrofii levé komory u pacientů s chronickým onemocněním ledvin nepodařilo prokázat?

Rozdíl pravděpodobně nelze vysvětlit velikostí souboru pacientů vzhledem k tomu, že nebyl zaznamenán ani příznivý trend směrem k redukci hypertrofie levé komory, naopak u pacientů na parikalcitolu byl zaznamenán trend k větší progresi hypertrofie levé komory. Navíc měření indexu hmotnosti levé komory pomocí MR srdce je vysoce citlivé a vyžaduje k prokázání účinku výrazně menší počet zařazených pacientů než měření echokardiografické. Nebyly ani prokázány významné rozdíly v compliance (užívání studijní medicíny) pacientů v obou větvích studie. Je také nutno zdůraznit, že pacienti v obou větvích měli velmi dobře kontrolovaný krevní tlak, a že tedy rozdíly nemohly být způsobeny nedostačnou kontrolou krevního tlaku v jedné (nebo obou) studijní větvi.

Observační studie prokázaly souvislost mezi deficitem vitamínu D a srdečním selháním a v experimentálních studiích vedla aktivace receptoru pro vitamin D ke zlepšení diastolické relaxace a poklesu end-diastolického tlaku i poklesu srdeční exprese mRNA pro natriuretické peptidy a jejich plazmatických koncentrací.

V předem definované analýze zmírnil i ve studii PRIMO parikalcitol ve srovnání s placebem růst plazmatických koncentrací BNP a snížil také výskyt hospitalizací pro kardiovaskulární onemocnění. Menší vzestup BNP zřejmě souvisel se snížením indexu objemu levé síně, který byl prokázán v post-hoc analýze. Aktivátory vitaminu D by tedy do budoucna měly být testovány zejména v subpopulacích pacientů s chronickým onemocněním ledvin a anamnézou srdečního selhání.

Léčba parikalcitolem byla dobře tolerována, hlavním nežádoucím účinkem byla hyperkalcémie. Rozdíly v renální prognóze mezi větví s parikalcitolem a s placebem mohou být částečně způsobeny rozdílem ve vstupní odhadované glomerulární filtraci. V parikalcitolové větví byl ale prokázán rychlejší pokles odhadované glomerulární filtrace než ve větví placebové. Parikalcitol pravděpodobně ne zcela jasným mechanismem ovlivňuje metabolismus kreatininu, rozdíl tedy nemusí nutně znamenat rozdíl v glomerulární filtraci, na druhé straně je ale nutno připustit, že trend k rychlejšímu poklesu glomerulární filtrace byl zaznamenán i při odhadu glomerulární filtrace pomocí sérové koncentrace cystatinu C.

Absence příznivého účinku parikalcitolu na hypertrofii levé srdeční komory je ve světle předchozích experimentálních dat i malé, výše zmíněné korejské klinické studie překvapivá. Je možné, že aktivace receptoru pro vitamin D ovlivňuje hypertrofii levé komory jen u některých pacientů, např. pacientů s deficitem vitaminu D (hodnoty vitaminu D nejsou v komentované studii k dispozici), vysokým PTH (v korejské studii u hemodialyzovaných pacientů měli pacienti velmi vysoký parathormon), aktivovaným systémem renin-angiotensin (75 % pacientů ve studii PRIMO užívalo inhibitor systému renin-angiotensin), vliv mohou mít také komorbidity (50 % pacientů ve studii PRIMO byli diabetici). Odpovědi na některé z těchto otázek mohou přinést další sekundární analýzy studie PRIMO.

Literatura

- Anker SD, Haehling S. Vitamin D in chronic kidney disease: more questions than answers. *JAMA* 2012;307:722–723.
- Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730–1737.
- Chen S, Law CS, Grigsby CL, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation* 2011;124:1838–1847.
- Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P, et al. Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2007;147:840–853.
- Kim HW, Park CW, Shin YS, et al. Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2006;102:c21–c29.
- Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349:446–456.
- Thadhani R, Appelbaum E, Chang Y, et al. Vitamin D receptor activation and left ventricular hypertrophy in advanced kidney disease. *Am J Nephrol* 2011;33:139–149.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503–511.

Asymetrický dimethylarginin může ovlivnit zvýšený práh bolesti pro tepelné podněty u experimentální chronické renální insuficience

Kielstein JT, Suntharalingam M, Perthel R et al. Asymmetric dimethylarginine may mediate increased heat pain threshold in experimental chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:899–902.

V populaci existuje značná variabilita citlivosti na bolestivé podněty včetně různé odpovědi na stejně intenzivní algické podněty. Práh bolesti se může měnit v důsledku chronického onemocnění. Tato situace se známa u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD), kteří často trpí různými algickými

syndromy. Přesto je však o etiologii a vnímání bolestivých podnětů u těchto nemocných známo poměrně málo. Chronické bolesti obtěžují až dvě třetiny pacientů s CKD. Proto je zajímavé zjištění, že práh vnímání bolesti na termální podněty je při chronickém selhání ledvin snížen. K příčinám tohoto nálezu patří afekce nervových bezmyelinových C vláken. I když o přesné příčině této poruchy nejsou dosud podrobnější poznatky, je známo, že při CKD se účinkem některých aminokyselin aktivuje na glutamátu dependentní N-methyl-D-aspartátový receptor. Jedním z výsledků této aktivace je též zvýšení neuronální NO syntázy (NOS). Následná zvýšená produkce NO pak může mít analgetické účinky. Současně L-NG-nitroarginin methylester (L-NAME) – neselektivní NOS inhibitor – významně oslabuje termální hyperalgezií v myším modelu. V jiném preklinickém modelu bylo prokázáno, že syntetický L-NAME signifikantně zvyšuje práh bolesti a potencuje morfinem indukovanou analgezií.

Role endogenního inhibitoru NOS, asymetrického dimethylargininu (ADMA), je v tomto procesu dosud neobjasněna, ačkoli se předpokládá, že ADMA může být zahrnut v procesu modulace percepční bolesti. Cardounnel a Zweier ve své studii ukázali, že koncentrace neuronální ADMA je dostačující k výrazné inhibici neuronální funkce NOS. A protože koncentrace ADMA jsou výrazně zvýšeny u nemocných s CKD, bylo cílem komentované experimentální studie přispět k objasnění modulace termální bolesti u těchto nemocných srovnáním čtyřtýdenního podávání infuze s ADMA potkanům zdravým a potkanům po 5/6 nefrektomii. Percepce bolesti (bolest na thalamické úrovni) byla sledována reakcí při dotyku s horkou deskou (hot-plane test).

K experimentu bylo použito 54 potkanů kmene Sprague-Dawley starých 10 týdnů s váhou 370–430 g, kteří byli randomizovaně rozděleni do šesti skupin: skupiny 1 a 2 dostávaly pumpou fyziologický roztok, skupiny 3 a 4 pak 250 µmol/kg/den ADMA rozpuštěného ve fyziologickém roztoku. Hot-plate test byl uskutečněn ve skupinách 1 a 3 následně 14. den, ve skupinách 2 a 4 pak 28. den. Potkani ve skupině 5 a 6 měli provedenu 5/6 nefrektomii a hot-plane test se u nich uskutečnil 14. a 28. den.

Z výsledků studie bylo zřejmé, že jak infuze ADMA, tak 5/6 nefrektomie vedly k signifikantnímu zvýšení ADMA ve srovnání s podáváním fyziologického roztoku. Rovněž jak infuze ADMA, tak 5/6 nefrektomie vedly ke srovnatelnému zvýšení prahu bolesti na termální podněty, které bylo signifikantní v rámci skupinového hodnocení 28. den se srovnání se dnem 14, zatímco při srovnání se skupinou s infuzí fyziologického roztoku byly rozdíly patrné v oba měřené termíny (14. i 28. den). Samotná infuze fyziologického roztoku neměla na práh bolesti žádný vliv. Ve skupinách potkanů s 5/6 nefrektomií byly zjištěny známky laboratorního rozvoje chronického selhání ledvin s vysokými hodnotami kreatininu, urey i symetrického dimethylargininu (SDMA) a v těchto skupinách se rozvinul i váhový úbytek se srovnání se všemi ostatními skupinami.

Výsledky studie dokumentují, že chronické selhání ledvin při 5/6 nefrektomii i zvýšení ADMA při jeho podávání indukují zvýšení prahu tepelné percepce u sledovaných potkanů. Zvýšená koncentrace ADMA u nemocných s renálním selháním, ale i po transplantaci ledviny (i při velmi dobré úrovni renální funkce je hodnota ADMA 2–3krát vyšší) tak představuje významný marker spojený s chronickým onemocněním ledvin.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Asymetrický dimethylarginin byl dosud spojován především s rozvojem endoteliální dysfunkce a zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění.

Jak známo, pacienti s chronickým onemocněním ledvin mají zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění a úmrtí. Cévní změny mohou být spojeny s omezenou biologickou aktivitou oxidu dusnatého (NO) a zvýšením koncentrace cirkulujícího endogenního inhibitoru NO syntázy, asymetrického dimethylargininu (ADMA), markeru endoteliální dysfunkce i u onemocnění ledvin.

Zvýšení koncentrace ADMA souvisí se sníženou funkcí ledvin. Z přibližně 300 mmol (60 mg) ADMA za den je kolem 50 mmol vylučováno močí, a proto se hodnota ADMA u pacientů se selháním ledvin zvyšuje. Transplantace ledviny normalizuje koncentraci symetrického dimethylargininu (SDMA), zatímco hodnota ADMA zůstává zvýšená. Důvodem může být snížené odbourávání ADMA v ledvinách (alterovaná činnost enzymu dimethylarginin dimethylaminohydrolázy [DDAH]) a/nebo jeho zvýšená tvorba. Zatím je málo důkazů o dalším ovlivnění ADMA farmakoterapií. Údaje o účinku inhibitorů ACE či blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II jsou protichůdné, nicméně o perorálních antidiabetikách (např. metforminu či glitazonu) se předpokládá, že by prostřednictvím zlepšení inzulinové rezistence mohly snížit hodnoty ADMA. Tento účinek pravděpodobně vyplývá z up-regulace DDAH.

U netransplantovaných pacientů jsou plazmatické koncentrace ADMA vyšší u obézních inzulin-rezistentních jedinců a hubnutí bylo spojeno se snížením plazmatických koncentrací ADMA. Vysoce zvýšené koncentrace ADMA u morbidně obézních pacientů (body mass index [BMI] > 35 kg/m²) se významně snížily po bariatrické gastroplastice se snížením tělesné hmotnosti.

Zvýšené koncentrace ADMA byly opakovaně popsány v situacích zvýšeného kardiovaskulárního rizika. Dle zvýšení hodnoty ADMA lze předpovědět riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů se selháním ledvin, především u mužů s již přítomnou ischemickou chorobou srdeční. Pacienti po transplantaci ledviny mají známky endoteliální dysfunkce a také významně vyšší hodnoty ADMA, než je tomu u zdravých osob se srovnatelnou renální funkcí. Tento nálezy by mohl přispět k vysoké kardiovaskulární morbiditě a mortalitě. Po úspěšné transplantaci ledviny s rozvojem renální funkce sice ADMA klesá ve srovnání s hodnotami u dialyzovaných nemocných, ale zůstává trvale významně vyšší. Na tom se mohou podílet i další faktory, z nichž velmi významnou roli hraje přírůstek tukové tkáně – především viscerálního tuku – po transplantaci. Tuková tkáň vylučuje řadu hormonů a cytokinů, které jsou považovány za klíčové při vzniku inzulinové rezistence a endoteliální dysfunkce.

Nálezy zjištěné autory komentované studie jsou v souladu s hypotézou o širším a pleiotropním účinku ADMA u nemocných s CKD. Lze jej považovat i za jeden z tzv. uremických toxinů retenčního typu, jejichž koncentrace se zvyšuje úměrně snížení renální funkce. Současně však je nepochybné, a dosvědčují to nálezy u transplantovaných nemocných, že na zvýšení ADMA se podílí více mechanismů souvisejících se širšími metabolickými poruchami při selhání ledvin.

Popsaný účinek ADMA snižující práh vnímání bolestivých tepelných podnětů souvisí s poškozením bezmyelinových nervových C vláken a jeho přesnou příčinu dosud neznáme. Je možný přímý účinek zvýšené neuronální NO syntázy se zvýšenou produkcí NO, který má proanalgetické účinky. Také syntetický NOS inhibitor L-NAME zvyšuje práh bolesti a potencuje morfinem indukovanou analgezii. Předpokládá se proto, že ADMA může být přímo či nepřímo metabolicky zapojena do těchto procesů. Jiný vysvětlení, v uvedené studii nediskutovaným, je však také rozvoj tzv. uremické neuropatie spojené s poruchou

nervových vláken eferentního typu, kdy by koncentrace ADMA pak byla pouze markerem uremického stavu. Tato možnost je však méně pravděpodobná, protože účinek podávání ADMA na percepční poruchu se v experimentální studii objevil již za 14 dní a po 28 dnech byl dále zvýrazněn. Změny však byly souměřitelné i u experimentální urémie. Je proto třeba dalších studií, které by např. srovnávaly mikroneuropatii u diabetiků s ICHS, ale s normální renální funkcí, kteří mají také zvýšenou hodnotu ADMA.

Je zřejmé, že sledování koncentrací ADMA u nefrologických nemocných představuje významný marker z hlediska endoteliální dysfunkce i potenciální neuropatie.

Literatura

- Cardounel AJ, Zweier JL. Endogenous methylarginines regulate neuronal nitric-oxid synthase and prevent excitotoxic injury. *J Biol Chem* 2002;277:33995–34002
- Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: the uber marker? *Circulation* 2004;109:1813–1818
- Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:170–176.
- Zoccali C, Kielstein J. Asymmetric dimethylarginine: a new player in the pathogenesis of renal disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:314–320.

Výhody pravidelné chůze u nemocných v predialyzační fázi chronického onemocnění ledvin

Kosmadakis C, John SG, Clapp EL, et al. Benefits of regular walking exercise in advanced pre-dialysis chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:997–1004.

Nemocní s chronickým onemocněním ledvin trpí často slabostí a únavou, které vedou k nižší tělesné aktivitě a snížené kvalitě života. Významně se zde může uplatnit i tíže renální anémie, ale samotná úprava anémie léky stimulujícími erytropoezu nevede samovolně ke zlepšení fyzické aktivity, neboť snížená fyzická kondice a úbytek svalové hmoty souvisí se stupněm snížení renální funkce. Negativně se projevuje především uremická metabolická acidóza, proteino-energetická malnutrice a chronické zánětlivé procesy vedoucí k malnutrici.

Komplex těchto progredujících metabolických poruch u neadekvátně léčených nemocných tak dále prohlubuje spirálu jejich nečinnosti a poklesu fyzické kondice. Současně s fyzickou inaktivitou mohou progredovat i známky kardiovaskulárních komplikací a dokonce může být ovlivněna i progresa renální funkce.

Je známo, že u nemocných s chronickým onemocněním ledvin je častá endoteliální dysfunkce se zvýšenou kardiovaskulární morbiditou i mortalitou. V časných stádiích CKD se z hlediska kardiovaskulárního rizika více uplatňují tradiční rizikové faktory, jako je věk, diabetes, hypertenze a dyslipidémie. Počínaje stadiem CKD 3 však hrají stále větší roli změny související s renální insuficiencí: známky chronického zánětu, oxidačního stresu, progredujících vaskulárních kalcifikací, protrombogenní faktory a renální anémie.

Adekvátní fyzická aktivita je přirozeným atributem lidského života a přináší řadu pozitivních metabolických stimulů pro organismus, počínaje lepší kontrolou glykémie, hypertenze, dyslipidémie, obezity, úbytku svalové hmoty, a tím snížení rizika kardiovaskulárního onemocnění. Průkazně pozitivní je i vliv adekvátní fyzické aktivity u kardiaků, při chronickém onemocnění dýchacích cest, u diabetu i u onemocnění nádorových. Je proto překvapivé, že zatím nebyla věnována větší pozornost pravidelné fyzické aktivitě u nemocných s méně pokročilým onemocněním ledvin počínaje stadiem CKD 3. V doporučených postupech péče o tyto nemocné

je uvedena paleta opatření k úpravě poruch souvisejících s renálním onemocněním s cílem zastavit či alespoň zpomalit progresi onemocnění. Velká pozornost je věnována komplexní úpravě poruch metabolismu (dusíkový, sacharidový a lipidový metabolismus, acidobazická rovnováha, erytropoeza, koagulopatie, Ca a P, Na, K, Mg, stopové prvky, vitaminy), jakož i ovlivnění známých faktorů progresu (hypertenze, proteinurie, dietní opatření). Zcela se však opomíjí, že řadu z těchto poruch může významně zlepšit pravidelná adekvátní fyzická aktivita.

Je možné, že panuje obava vyplývající z některých dřívějších experimentálních studií, ale i klinických poznatků ukazujících, že nadměrná fyzická aktivita může být spojena např. s akcentací proteinurie či hematurie, a dále že v experimentu vysoké fyzické zátěže u zvířat relativní hypoperfuze ledvin spojená s hypoxií může (přechodně) poškodit ledvinné tubulointersticiu.

Z tohoto aspektu se jeví jako jednoduchá a výhodná aktivita pravidelná chůze. Do studie bylo zařazeno celkem 40 nemocných ve stadiu CKD 4 a 5, kteří byli randomizovaně rozděleni na skupinu cvičících (20 pacientů) a kontrolní necvičící (20 nemocných). Skupina cvičících byla po odborném proškolení a otestování individuální fyzické zdatnosti ochotna akceptovat v domácím prostředí cvičební režim po dobu šesti měsíců. Vzhledem ke známému negativnímu účinku metabolické acidózy na svalovou tkáň byla u 20 nemocných současně podávána perorální doplňková léčba bikarbonátem sodným s cílem dosáhnout hodnot bikarbonátu v krvi 27 mmol/l (10 cvičících a 10 necvičících). Cvičební testy sestávaly z 30minutové chůze na pásu s pravidelnou dvouminutovou kontrolou parametrů srdeční aktivity a následným individuálním nastavením rychlosti posunu pásu. Na základě získaných dat byl potom připraven individuální dlouhodobý program fyzické zátěže chůzí. Souběžně byly kontrolovány vybrané laboratorní parametry (Na, K, Ca, P, bikarbonát, laktát, ALP, albumin, KO a eGF), byla měřena kvalita života pomocí dotazníku FACIT-Sp a hodnocen metabolický a nutriční stav pomocí bodového testu, tzv. Leicester Uremic Symptom Score, zahrnujícího 11 možných uremických symptomů. Tělesná hmotnost byla definována výpočtem BMI, složení tělesných kompartmentů pomocí DEXA. Parametry kardiovaskulární zdatnosti byly hodnoceny víceparametrově přístrojem Finometr, zachycujícím mj. digitální arteriální pulsovou vlnu, dále EKG, puls a TK. Fyzická zátěž sestávala z 30minutové chůze minimálně pětkrát týdně. Výsledky byly hodnoceny párovým a dvouvýběrových t-testem na začátku a po šesti měsících. Tělesná aktivita byla dobře tolerována. Ve skupině cvičících bylo zachyceno významné zlepšení v hodnocení dotazníku kvality života FACIT-Sp. S výjimkou hodnoty bikarbonátu nebyly sledované laboratorní parametry ani hodnocení v uremickém bodovém skóre významněji ovlivněny. Po šesti měsících bylo ve skupině cvičících prokázáno malé, leč signifikantní snížení BMI, které dle DEXA souviselo s úbytkem tukové tkáně. Byl zachycen i lehký signifikantní pokles systolického TK. Zatímco u necvičících nemocných se zhoršily parametry endotelální dysfunkce měřené elasticitou cévní stěny, u cvičících se tyto parametry významněji nezměnily. Nebyl však zjištěn pozitivní vliv zvýšení hodnoty bikarbonátu na rozvoj svalové hmoty.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Dosud se traduje, že součástí léčebných opatření u progredujících chorob ledvin je omezení fyzické aktivity. Je nepochybné, že určitá opatření omezující nadměrnou fyzickou aktivitu například u mladých jedinců s aktivní glomerulonefritidou, mají svá opodstatnění.

Podobně u nemocných s polycystickou chorobou ledvin hrozí při kontaktních sportech riziko ruptury cysty s velkým krvácením. Také recidivující močové infekce vyžadují individuální přístup k fyzické zátěži a periodu fyzické inaktivity v době recentní infekce. V současné době však má většina nemocných se závažným snížením renální funkce diagnózu diabetické a ischemické nefropatie s vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění. Proto by u každého pacienta s CKD měla být stanovena individuální doporučení pro pravidelnou fyzickou aktivitu. Velmi dobré zkušenosti jsou z tohoto aspektu u nemocných v chronickém dialyzačním programu, u nichž v důsledku metabolických poruch spojených se selháním funkce ledvin, ale i dialyzační léčby, dochází k úbytku svalové hmoty, tělesné síly, chronické únavě a slabosti umocněné i psychickými problémy. Studie doporučující pouze dietní úpravy, a to včetně dlouhodobého parenterálního podávání aminokyselin, neprokázaly přírůstek svalové hmoty. Vyšší příjem bílkovin a aminokyselin byl dokonce spojen se snížením chuti k jídlu a nevelký přírůstek hmotnosti byl dán zvýšením obsahu tělesného tuku. Studie využívající rekombinantní růstový hormon s cílem zvýšit objem svalové hmoty a její výkonnost musely být pro zvýšené riziko neoplazií předčasně ukončeny. Jedinou osvědčenou, zdánlivě jednoduchou metodou je proto pravidelné tělesné cvičení. Jeho základní podmínkou je dobrá compliance, tj. osobní přesvědčení nemocných, že tento doplňující léčebný postup bude mít dlouhodobě velký přínos. Velkou výhodou je – především při zahájení – profesionální vedení cviků na základě testované individuální fyzické zdatnosti pacientů. Významný je i příklad dalších cvičících pacientů. Pro pozitivní metabolické důsledky je totiž nezbytné dlouhodobé pravidelné cvičení. Často nejsou nutné ani speciální cvičební pomůcky, i když ty na druhé straně umožňují standardnost v opakování cviků. Efekt cvičení lze očekávat minimálně po šesti měsících pravidelné, nejlépe denní fyzické aktivity v rozsahu 40–60 minut.

V České republice zatím nebyl vypracován jednotný dlouhodobě funkční pohybový program pro jedince s chronickým onemocněním ledvin. V posledních třiceti letech jsou převážně v zahraniční literatuře dokumentovány pokusy o testování a úpravu fyzické zdatnosti pacientů s chronickým onemocněním a selháním ledvin a příznivý vliv pravidelné pohybové aktivity v rámci pohybové rehabilitace na jejich celkové funkční systémy a psychický stav. Ojedinelé jsou zatím studie o významu pravidelné fyzické aktivity na funkční a psychický stav, a tedy kvalitu života u pacientů po transplantaci ledviny.

Vzhledem k závažnosti úbytku svalové aktivity u dialyzovaných nemocných byla pozornost dosud věnována především této skupině nemocných. Výsledky studií potvrzují význam role fyzioterapeuta v multidisciplinárním týmu pečujícím o dialyzované a transplantované pacienty. Cílem fyzioterapie je i optimalizace funkční schopnosti, která může pomoci dlouhodobé mobilitě a soběstačnosti s minimální závislostí na pomoci druhých. Individuální fyzioterapeutická intervence může předcházet intervenci skupinové, která již vyžaduje větší míru a kvalitu pohybových dovedností a funkčních schopností.

Pravidelný cvičební program v IKEM ve spolupráci s FTVS u nefrologických a transplantovaných nemocných

Fyzická kondice je hodnocena za pomoci baterie motorických testů „Senior Fitness Tests – SFT“ (Rikli, Jones) spolu s kvalitou života hodnocenou standardizovaným dotazníkem HRQOL SF36-Bref. Výsledky na začátku a na konci šestiměsíčního

sledování jsou srovnávány jak se zdravou populací (populační normy), tak v obou časových periodách v intervenovaném souboru a kontrolní skupině (pre-post testy). Výkonnostní cvičení sestává z fáze kontrolní a testové (první měsíc), kontrolně edukační (kontrolované cvičení po dobu tří měsíců) a pokračující individuální pohybové aktivitě (další tři měsíce), a to převážně formou cyklických opakovaných cviků (stationary cycling). Každá cvičební aktivita trvá jednu hodinu a zátěž je postupně individuálně zvyšována k dosažení požadovaného rozmezí cvičební zátěže. Po 3–5 minutách úvodního rozcvičení (warm-up) je cvičební zátěž zvýšena až do srdeční frekvence 60–70 % dříve zjištěné hodnoty rozdílu mezi klidovým režimem a maximální individuální tolerovanou srdeční frekvencí. Tato zátěž trvá minimálně 40 minut s následujícím pětiminutovým uvolněním

(cool-down). Frekvence cvičebního režimu s edukací je během prvních dvou týdnů od zahájení cvičebně-edukačního programu dvakrát týdně, během následujícího období třikrát týdně. Celý výcvik je veden zkušenou fyzioterapeutkou pod dohledem lékaře. Pacienti jsou proškolení a po kontrole oprávnění provádět další tréninkový program doma.

Literatura

- Cheema BS, Singh MA. Exercise training in patients receiving maintenance hemodialysis: a systematic review of clinical trials. *Am J Nephrol* 2005;25:352–364.
- Kosmadakis GC, Bevington A, Smith AC, et al. Physical exercise in patients with severe kidney disease. *Nephrol Clin Pract* 2010;115:7–16.
- Mahrová A, Švagrová K, Bunc V, Štollová M, Teplan V. Fyzická a psychická kondice u jedinců po transplantaci ledviny: význam časné pohybové intervence. *Aktual Nefrol* 2011;17:30–40.
- Robinson-Cohen C, Katz R, Mozaffarian D, et al. Physical activity and rapid decline in kidney function among older adults. *Arch Intern Med* 2010;268:2116–2123.

KASUISTIKY

Transplantace ledvin zemřelého dárce s trombotickou mikroangiopatií

MUDr. Vladimír Hanzal

Klinika nefrologie IKEM, Praha

Dárce ledvin byl 33letý muž se smrtí mozku, která byla důsledkem rozsáhlého traumatického poškození, včetně poranění mozku a maligního edému mozku. Smrt mozku byla po opakovaném neurologickém vyšetření potvrzena mozkovou angiografií. V anamnéze dárce nebyla žádná zmínka o renálním onemocnění ani o arteriální hypertenzi. Před odběrem byl hemodynamicky stabilní za podpory 1,5 µg/kg/min noradrenalinu.

Nejlepší sérová koncentrace kreatininu činila 111 µmol/l, bezprostředně před odběrem stoupla na 147 µmol/l. V moči odebrané z močové cévky byla zaznamenána mikroskopická hematurie (413 počet/µl). Ve zdravotnické dokumentaci odesílajícího pracoviště byla zmínka o „těžké koagulopatii“, z laboratorních hodnot byly známy poměr aPTT 1,34–1,91 (0,8–1,2), trombocytopenie $31 \times 10^9/l$ (norma $130–400 \times 10^9/l$) a koncentrace laktátdehydrogenázy 12 µkat/l.

Odebírající chirurg popsal při perfuzi Custodiolem (5 litrů/15 min) „vzeření špatně promyté ledviny“ s vyšším žilním odporem. Z obou ledvin byl klínovitou excízi odebrán vzorek tkáně na „rychlé“ histologické vyšetření. Vzorek levé ledviny byl tvořen kúrou se 172 glomeruly, které byly zvětšené a ve všech byly četné mikrotromby v kapilárních kličkách a místy i v hilových arteriolách. Intersticiem bylo bez fibrózy, většina tubulů měla zploštělou výstelku s morfologií akutní tubulární nekrózy. Nález na pravé ledvině byl identický. Závěr histologa zněl trombotická mikroangiopatie ve všech zastížených glomerulech (v.s. v rámci DIC). Protože šlo o mladého dárce s dobrou funkcí ledvin a rozsáhlý histologický nález jsme považovali za potenciálně reverzibilní, obě ledviny byly indikovány k transplantaci.

Alokovány byly dvěma příjemcům registrovaným v čekací listině Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze. Transplantace u obou příjemců byly provedeny ve stejný den, koncem ledna 2012. Prvním příjemcem byl 41letý muž s chronickým renálním selháním na podkladě IgA nefropatie. Šlo o první transplantaci ledviny s nízkým imunologickým rizikem (frekvence PRA 0 %, 3 shody v HLA systému). Operační výkon proběhl bez komplikací, štěp měl dvě tepny, které byly našity samostatně. Po anastomóze byla

zaznamenána pomalejší reperfuze štěpu. Od nultého dne dostával nemocný nízkomolekulární heparin v profylaktické dávce. Vzhledem k histologickému nálezu dárce byl standardní imunosupresivní režim z rozpaků modifikován. Po indukci třemi intravenózními dávkami antithymocytárního globulinu (Thymoglobulin v kumulativní dávce 275 mg) sestávala udržovací imunosuprese z tacrolimu (Advagraf) s poloviční iniciační dávkou (0,1 mg/kg/den), kyseliny mykofenolové (CellCept 2 g/denně) a prednisonu v iniciační dávce 40 mg. Koncentrace tacrolimu byly po celou dobu hospitalizace na horní hranici terapeutického rozmezí 10–15 ng/ml. Štěp začal fungovat okamžitě, nicméně jeho rozvoj byl pozvolný. Od prvního pooperačního dne byla v krevním obraze dne patrna trombocytopenie, která dosáhla maximálních hodnot čtvrtý den ($34 \times 10^9/l$), pak se postupně začala „reparovat“. Sedmý den byla koncentrace destiček na dolní hranici normálních hodnot ($128 \times 10^9/l$). V krevním obraze byly přechodně přítomny schistocyty. Nejvyšší hodnoty laktátdehydrogenázy dosáhly 16,8 µkat/l (norma 2,1–4,1 µkat/l). Koagulační vyšetření nevykazovalo kromě mírného zvýšení koncentrací D-dimerů (1,6 mg/l; norma 0–0,5 mg/l) žádné odchylky. Osmý pooperační den byla pro stagnaci funkce štěpu (sérový kreatinin 360 µmol/l) provedena biopsie s nálezem akutní tubulární nekrózy s fokální nekrózou tubulů a reziduí v glomerulech po proběhlé trombotické mikroangiopatii. Do ambulantního sledování byl nemocný předán 11. potransplantační den s hodnotou kreatininu 361 µmol/l. Při poslední ambulantní kontrole, tři měsíce po transplantaci, se funkce štěpu stabilizovala na hodnotách 135 µmol/l kreatininu.

Pravá ledvina byla transplantována 73letému muži s chronickým renálním selháním v důsledku diabetické nefropatie. I v tomto případě šlo o příjemce s nízkým imunologickým rizikem (frekvence PRA 0 %, 3 shody v HLA systému). Operační výkon proběhl bez komplikací obdobně jako u prvního příjemce. Chirurg zaznamenal pomalou reperfuze štěpu. Pooperačně byl pacient zajištěn nízkomolekulárním heparinem v profylaktické dávce. Indukční i udržovací imunosuprese byla identická s prvním příjemcem, koncentrace tacrolimu byly udržovány v rozmezí 6–10 ng/ml. I u druhého

příjemce byla od druhého dne zaznamenána trombocytopenie, která dosáhla svého maxima čtvrtý pooperační den ($34 \times 10^9/l$), s postupným vzestupem hodnot až na $121 \times 10^9/l$. Současně byla zaznamenána přechodná elevace laktátdehydrogenázy ($16,4 \mu\text{kat/l}$) a schistocyty v krevním obraze. Koagulační vyšetření bylo až na zvýšené koncentrace D-dimerů ($4,21 \text{ mg/l}$) v normě. Časný pooperační průběh byl u druhého příjemce odlišný. Bezprostředně po transplantaci se nerozvinuly ani diuréza ani funkce štěpu, nemocný musel být přechodně dialyzován (primární afunkce štěpu). Proto byla osmý pooperační den provedena biopsie (zastiženo 14 glomerulů, žádný zaniklý) s nálezem minimální fibrózy a „těžké“ akutní tubulární nekrózy s fokální nekrozou tubulů a rezidui po proběhlé trombotické mikroangiopatii. Od 14. pooperačního dne se začala diuréza rozvíjet a kreatininémie pozvolně klesala až na hodnoty kreatininu $258 \mu\text{mol/l}$, s nímž byl nemocný propuštěn do ambulantního sledování (22. den po transplantaci). Při poslední ambulantní kontrole, dva měsíce po transplantaci, činila sérová koncentrace kreatininu $119 \mu\text{mol/l}$.

■ KOMENTÁŘ MUDr. Štefan Vítko, CSc.

Pro relativní nedostatek ledvin k transplantacím jsou transplantologové stále častěji motivováni k odběru ledvin „neideálních“ dárců. Patří mezi ně zejména „dárce podle rozšířených kritérií“ (Rosengard, 2011), ale i „méně tradiční“ kategorie, jimiž jsou dárce s omezenou renální funkcí v době odběru (indikovaní k „duální transplantaci“), dárce se známkami bakteriální infekce, s cystickým postižením ledvin, s některými malignitami a dárce se známkami diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC). Asi ve 40 % transplantačních center jsou poslední z nich k odběru ledvin kontraindikováni. DIC se objevuje zejména u dárců orgánů, kteří zemřeli následkem kraniotraumat, a někteří autoři udávají, že se vyskytuje poměrně často, až ve 29 % (Hefty, 1993). Nález trombotické mikroangiopatie v biopsii dárce je méně častý než DIC (McCall, 2003). Přítomnost intravaskulárního fibrinu může svědčit o probíhající trombóze, o aktivované koagulaci, která může způsobit okluzi malých až středně velkých cév a nakonec vést k multiorgánovému selhání. DIC dárce je často spojována s omezenou funkcí štěpu (Meyers, 1978). Mnozí autoři ve svých analýzách (Pastural, 2001; Bennet, 2005) nebo v kasuistických sděleních (Gil-Vernet, 1992) popisují příznivé výsledky transplantací ledvin odebraných od dárců s DIC (Saba, 2006). V nedávné monocentrické studii bylo retrospektivně analyzováno 162 nemoc-

ných po transplantaci ledviny nebo kombinované transplantaci ledviny a pankreatu (v období od 05/2007 do 12/2008). Ve 44 případech jim byla transplantována ledvina dárce, který měl podle kritérií International Society Thrombosis & Hemostasis známky DIC (tj. DIC skóre ≥ 4). Zbylých 118 příjemců tvořilo kontrolní skupinu, která byla s předchozí srovnatelná ve všech parametrech vyjma menšího zastoupení dárců s kraniotraumaty jako příčinou smrti mozku. Autoři zjistili, že transplantace ledviny dárce s DIC není spojena s častějším výskytem opožděného nebo zpomaleného rozvoje funkce štěpu, ani s horším jednorocním přežíváním nemocných a štěpů. Pokud se však po transplantaci ledvin dárce s DIC objevila u příjemce trombocytopenie, byla asociována s opožděným nebo zpomaleným rozvojem funkce štěpu (DGF/SGF). Kasuistiky našich dvou příjemců, jimž byly transplantovány štěpy s rozsáhlým nálezem trombotické mikroangiopatie, tyto nálezy podporují. U obou z nich byla zaznamenána první týden po transplantaci výrazná trombocytopenie, která byla u prvního z nich asociována s okamžitým, nicméně pozvolným rozvojem funkce štěpu a u druhého s opožděným rozvojem funkce štěpu. Oba štěpy však nakonec dosáhly velmi dobrých sérových hodnot kreatininu ($135 \mu\text{mol/l}$, resp. $119 \mu\text{mol/l}$). Časný pooperační průběh našich dvou nemocných, jimž byly transplantovány ledviny s rozsáhlou trombotickou mikroangiopatií, naznačuje, že ani tento zdánlivě „fatální“ nález nemusí nutně vést ke kontraindikaci odběru. Otázka vhodnosti transplantace ledvin od takových dárců však tím není zdaleka zodpovězena. K definitivním závěrům by přispělo zjištění skutečné prevalence DIC u dárců orgánů, zjištění vztahů mezi DIC dárců a prevalence trombotické mikroangiopatie. K tomu mohou posloužit jenom prospektivní studie u většího počtu případů.

Literatura

- Bennett WM, Hansen KS, Houghton DC, et al. Disseminated intravascular coagulation (DIC) in a kidney donor associated with transient recipient DIC. *Am J Transplant* 2005;5:412–414.
- Hefty TR, Cotterell LW, Fraser SC, et al. Disseminated intravascular coagulation in cadaveric organ donors. Incidence and effect on renal transplantation. *Transplantation* 1993;55:442–443.
- Meyers AM, et al. Donor disseminated intravascular coagulation (DIC), intraglomerular fibrin deposition, and subsequent graft function. *Kidney Int* 1978;13:432.
- Pastural M, Barrou B, Delcourt A, et al. Successful kidney transplantation using organs from a donor with disseminated intravascular coagulation and impaired renal function: case report and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:412–415.
- Rosengard BR, et al. Report of the CrystalCity meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant* 2002;2:701–711.
- Saba HI, et al. The pathogenesis and management of disseminated intravascular coagulation. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4:919–926.
- Wang CJ, et al. Implications of donor disseminated intravascular coagulation on kidney allograft recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1160–1167.

Transplantace ledviny u HIV pozitivního příjemce

MUDr. Barbora Řepová, MUDr. Janka Slatinská, MUDr. Silvie Bloudíčková, Ph.D., MUDr. Světlana Vaňková
Klinika nefrologie, IKEM; Dialyzační středisko B-Braun Avitum, Praha

Počátkem letošního roku byla v IKEM provedena první transplantace ledviny HIV pozitivnímu pacientovi v ČR. Příjemcem ledviny byl 35letý muž, u něhož byla v roce 1999 diagnostikována hepatitida B a v červnu 2006 po atace pyelonefritidy a gonorey byla zjištěna HIV-A2 pozitivita. V září 2008 byla poprvé zaznamenána renální insuficience a od října téhož roku byla nasazena HAART. V dubnu 2009 byla zahájena hemodialyzační léčba, v červnu byla provedena implantace Tenckhoffova katétru a od srpna 2009 byl pacient převeden na peritoneální dialýzu. V červenci loňského

roku byl pacient při nulové replikaci HIV po dohodě s infektoLOGY a chirurgy zařazen na čekací listinu k transplantaci kadaverózní ledviny, bylo připraveno modifikované imunosupresivní schéma a 11. 2. 2012 byl vyzván k transplantaci. Vstupně byla konzervativně korigována hyperkalémie, absolutní počet CD4+ buněk byl 741. Imunosupresivní léčba byla v trojkombinaci tacrolimus v dávce 0,2 mg/kg, kyselina mykofenolová a kortikosteroidy, s indukci basiliximabem 20 mg 0. a 4. pooperační den. Operační výkon byl nekomplikovaný, ledvina byla umístěna do pravé jámy kyčelní a ihned

po výkonu došlo k rozvoji funkce štěpu. Sérová koncentrace kreatininu (Scr) rychle klesla ze vstupních 1 438 $\mu\text{mol/l}$ na 273 $\mu\text{mol/l}$ třetí pooperační den (POD). První týden po transplantaci byla zaznamenána významná polyurie (až 14 l/24 h), která se spontánně upravila. Pro stagnaci Scr na hodnotách $> 220 \mu\text{mol/l}$ byla devátý POD provedena biopsie štěpu s nálezem rejecké typu „borderline“, pacient byl léčen dle standardního protokolu pulsu methylprednisolonu v celkové dávce 1,5 g. Týden po transplantaci byla s ohledem na vzestup GF $> 0,5 \text{ ml/s}$ navýšena dávka antiretrovirové terapie. Poté se koncentrace tacrolimu zvýšila nad terapeutické rozmezí ($> 20 \text{ ng/l}$), vysoké hodnoty přetrvávaly i přes opakovaně snižované dávky. Koncentrace Scr stále zůstávala $> 200 \mu\text{mol/l}$, k rebiopsii se ale vzhledem ke známému vazokonstrikčnímu účinku kalcineurinového inhibitoru, jehož koncentrace zůstávaly i nadále vysoké, a pravděpodobně tak přispívaly k omezení rozvoje funkce štěpu, již nepřistoupilo. Tenckhoffův katétr byl extrahován šestý POD. Během hospitalizace se nevyskytla žádná infekce a kromě rejecké nebyla zaznamenána žádná jiná komplikace. Pacient byl propuštěn 16. den po transplantaci, v den dimise byl Scr 201 $\mu\text{mol/l}$, absolutní počet CD4+ buněk byl 987, CMV profylaxe byla zajištěna valganciclovirem, antiretrovirová terapie byla trvale v kombinaci lamivudinu, zidovudinu a nevirapinu. Při ambulantních kontrolách byla již koncentrace tacrolimu nižší, dochází k dalšímu rozvoji funkce štěpu, pět týdnů po transplantaci byl Scr již 170 $\mu\text{mol/l}$, koncentrace tacrolimu 7,2 ng/l, replikace HIV zůstává nulová a pacient je v klinicky dobrém stavu, bez subjektivních obtíží.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Česká republika se řadí k zemím s jednou z nejnižších incidencí a prevalencí HIV/AIDS v Evropě i na světě, ke konci roku 2010 připadalo přibližně 13 HIV pozitivních osob na 100 000 obyvatel (prevalence HIV v ČR je 0,13 ‰). V průběhu posledního desetiletí se ale počet osob žijících s HIV/AIDS v ČR ztrojnásobil. V roce 2000 v ČR žilo přibližně 400 HIV pozitivních jedinců, ke konci roku 2010 přes 1 300 HIV pozitivních obyvatel, z toho přibližně desetina s onemocněním AIDS (Ročenka SZÚ, 2011). V západní Evropě a v USA vzrůstá počet HIV pozitivních nemocných trpících nezvratným selháním ledvin. HIV nefropatie je třetí nejčastější příčinou nezvratného selhání ledvin v černošské populaci USA ve věku 20–64 let (Stock et al., 2010). Také v ČR přibývá počet nemocných s HIV asociovanou nefropatií, i když vzhledem k prevalenci HIV stále jde o jednotlivé případy. Tito nemocní jsou většinou mladší, a proto by mohli podstoupit transplantaci ledviny. V prosinci 2010 byla v Postgraduální nefrologii komentována práce pojednávající o výsledcích transplantací ledvin u HIV pozitivních pacientů (Stock et al.,

2010). Podmínkou transplantace u HIV pozitivních pacientů je negativní HIV replikace, počet CD4+ buněk $> 200/\text{mm}^3$ a současně podávaná vysoce aktivní antiretrovirová terapie (HAART) (Stock a Roland, 2007). Po transplantaci by nemocní měli být léčeni tacrolimem, MMF a steroidy, neměli by mít indukční imunosupresi s ATG. Tyto podmínky výše uvedený pacient splňoval, a byl proto nefrologem a infekcionista správně indikován k transplantaci ledviny.

Nemocnému byla podána standardní imunosupresivní terapie a protiinfekční profylaxe, která se od ostatních jinak rizikových nemocných nelišila. Před transplantací byl zainteresovaný zdravotnický personál informován o skutečnosti, že půjde o první transplantaci nemocného s HIV-asociovanou nefropatií. Hygienická opatření nebyla jiná než u nemocných s hepatitidou C. Pooperační průběh nebyl nijak mimořádný, s výjimkou dvou momentů. Po transplantaci se vyvinula významná polyurie a nemocný měl dlouhou dobu vysoké hodnoty tacrolimu. Obě drobné komplikace by mohly být dávány do souvislosti s HAART. Léčba zidovudinem vede k toxickým koncentracím tacrolimu (Barau et al., 2009), v případě jiného retrovirového léku atazanaviru je tomu zase obráceně (Tsapepas et al., 2011). Je proto jasné, že u těchto nemocných je nutné denní monitorování koncentrací tacrolimu, aby bylo dávkování bezpečné a dostatečně účinné. Polyurie po transplantaci kadaverózní ledviny je v současnosti výjimečná, pozorujeme ji častěji u nemocných po transplantaci od žijícího dárce. Některé z medikamentů HAART vykazují zjevné nefrotoxické účinky (Izzedine et al., 2009), především pro proximální tubulus.

I když první měsíce po transplantaci byly bez větších komplikací, v dlouhodobém horizontu je nemocný ohrožen časnějším výskytem komorbidit. Přesto je u tohoto nemocného daleko větší šance na delší přežití po transplantaci ledviny, než pokud by byl odkázán na dialyzační léčbu. Nemocní s HIV-asociovanou nefropatií léčení účinně HAART by proto nyní měli být zvažováni jako kandidáti transplantace ledviny. Rozhodně již neplatí informace týkající se této problematiky, uvedené ve starších učebnicích nebo na některých neaktualizovaných webových stránkách.

Literatura

- Ročenka Národního programu HIV/AIDS v České republice 2009–2010. Praha: SZÚ, 2011.
- Stock PG, Barin B, Murphy B, et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med* 2010;363:2004–2014.
- Stock PG, Roland ME. Evolving clinical strategies for transplantation in the HIV-positive recipients. *Transplantation* 2007;84:563–571.
- Barau C, Blouin P, Creput C, et al. Effect of coadministered HIV-protease inhibitors on tacrolimus and sirolimus blood concentrations in a kidney transplant recipient. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009;23:423–425.
- Tsapepas DS, Webber AB, Aull MJ, et al. Managing the atazanavir-tacrolimus drug interaction in a renal transplant recipient. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68:138–142.
- Izzedine H, Harris M, Perazella MA. The nephrotoxic effects of HAART. *Nature Rev Nephrol* 2009;5:563–573.



34. KONGRES ČESKÉ NEFROLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

s mezinárodní účastí

14.–16. června 2012, Brno

V rámci kongresu proběhnou dvě odborná symposia. V rámci prvního symposia budou zahraniční řečníci (prof. Molitoris, prof. Blankestijn a prof. Abramowicz) hovořit o akutním selhání ledvin, hemodialýze i transplantaci. Druhé symposium bude společným symposiem ČNS a České transplantační společnosti s názvem „Nové možnosti transplantací ledvin od žijících dárců“. V rámci kongresu proběhnou i čtyři firemní symposia. Kongres pořádá ČNS společně s Nefrologickou sekcí České asociace sester, která si připraví samostatný odborný program sester a techniků.

Důležité termíny

15. března 2012	zaslání abstrakt
31. března 2012	registrace se sníženým registračním poplatkem
30. dubna 2012	zaslání přihlášky k ubytování
15. května 2012	oznámení o přijetí prezentace
19. května 2012	storno účasti

**Společné symposium České nefrologické společnosti
a České transplantační společnosti se bude konat
v pátek 15. 6. 2012 od 15,00 do 17,00 hodin**

Téma: **Transplantace ledvin od žijících dárců**

Předsedající: Ondřej Viklický, Eva Pokorná

Program

15,00	Úvodní slovo: Eva Pokorná
15,05–15,30	Daniel Abramowicz: Living donor kidney transplantation: ERBP perspective
15,30–15,50	Ondřej Viklický: Nové možnosti transplantací ledvin od žijících dárců
15,50–16,10	Štefan Vítko: Dlouhodobé sledování žijících dárců ledviny
16,10–16,30	Pavel Navrátil: Výhody transplantace ledviny od žijících dárců u nemocných s vrozenými vývojovými vadami močových cest
16,30–16,45	Vladimír Vojanec: Moje zkušenosti s vyhledáváním žijících dárců
16,45–17,00	Petr Mikolanda: Můj příběh