

Ze současné medicíny

Ohlédnutí do minulosti a nové trendy v nefrologii

DORIS SOBOTOVÁ

Za fyziologických podmínek plní ledviny tři hlavní funkce: vylučují zplodiny látkové přeměny, regulují vodní, iontovou a acidobazickou rovnováhu a tvoří některé látky (např. erythropoetin, účinnou formu vitamínu D). Při selhání ledvin jsou zplodiny zadržovány, vzniká nerovnováha vody, iontů, metabolická acidóza a deficit ledvinami produkováných látek. Vzniklá komplexní metabolická porucha vede k úmrtí, není-li ztracená funkce ledvin nahrazena. Nefrologie v posledních 4 desetiletích proto řešila především problematiku náhrady funkce ledvin (renal replacement therapy – RRT).

Rozvoj RRT v naší republice za posledních 35 let se shoduje s historií nefrologického pracoviště při II. interní klinice FN U sv. Anny v Brně.

Když jsem v r. 1970, rok po promoci, nastoupila jako mladá sekundářka na II. interní kliniku, jedním z prvních nemocných, které jsem ošetřovala, byl sympatický 40 letý muž: bledý, dušný, s generalizovanými edémy a v metabolickém rozvratu. Trpěl chronickou glomerulonefritidou s nefrotickým syndromem a byl v terminální fázi ledvinového selhání. Bezmocně jsme přihlíželi nesmírnému utrpení. Nebylo k dispozici ještě ani účinné diuretikum. Veškerými léčebnými prostředky byla dieta s omezením bílkovin a soli, vitamíny a bikarbonát. Zemřel za několik týdnů. Stejný osud čekal všechny nemocné s nezvratným selháním ledvin. Život jim mohla prodloužit jedině pravidelná dialýza.

I když první lidský život byl dialýzou pomocí umělé ledviny zachráněn již v roce 1945 (holandský lékař Willem Kolff) a Praha byla v roce 1955 mezi prvními pěti evropskými městy, která mohla poskytnout hemodialýzu při akutním selhání ledvin (první nemocná s intoxikací rtuťí dosud žije), s léčbou chroniků se u nás v té době získávaly teprve první zkušenosti.

V Brně, na II. interní klinice FN U sv. Anny, byla zřízena první dvě hemodialyzační lůžka v r. 1971 (prof. MUDr. František Hendrich, CSc., doc. MUDr. Jiří Mocek, Csc.). První hemodialýza byla provedena 5. ledna 1971. Prvním pacientem byl 42 letý muž v uremickém komatu na podkladě chronického selhání ledvin. Ještě v průběhu první dialýzy nabyt vědomí a byl pak 3 roky pravidelně léčen hemodialýzou 2x týdně až do února 1974, kdy byl úspěšně transplantován. Štěp mu fungoval až do jeho smrti v roce 1989 – téměř 16 let. Obě metody náhrady funkce ledvin mu prodloužily život o 18 let.

Prokazatelné úspěchy, ale především naléhavá potřeba vedly v roce 1974 k otevření prvního hemodialyzačního střediska v Jihomoravském kraji o 1 akutním a 6 chronických lůžkách. I když se tak situace zlepšila, stále šlo pro nedostačující kapacitu o léčbu výběrovou. Odmítali se nemocní starší 50 let, s diabetem či jinou závažnější přidruženou chorobou. V následujících letech se stav jen pomalu zlepšil. Vznikala hemodialyzační střediska (HDS) i v jiných městech Jihomoravského kraje a stávající postupně rozšiřovala počet lůžek. Od roku 1972 se začal rozvíjet transplantací program a od roku 1984 jsme v Brně zahájili léčbu chronického selhání ledvin pomocí tzv. *peritoneální dialýzy*. Teprve v roce 1990 jsme mohli prohlásit, že léčba chronického selhání ledvin některou ze tří metod trvalé náhrady (hemodialýzou, peritoneální dialýzou nebo transplantací ledvin) je dostupná všem potřebným nemocným bez ohledu na příčinu selhání, věk či přidružená onemocnění. Jedinou kontraindikací trvalé náhrady funkce ledvin se stalo prognosticky nepříznivé onemocnění neledvinového původu, které ukončí život nemocného během krátké doby, ať již je nebo není dialyzován.

Nejčastější metodou trvalé náhrady funkce ledvin je **hemodialýza (HD)**. Nahrazuje schopnost ledvin vylučovat odpadní látky metabolismu. I když v podstatě nahrazuje jen 10% fyziologické exkretční kapacity ledvin, může prodloužit život nemocného o mnoho let (nejdéle se jeden náš nemocný léčil 25 roků). Jde o mimotělní očišťovací proces pomocí tzv. *umělé ledviny*. Nejdůležitější součástí tohoto zařízení je tzv. *hemodialyzátor*. Má tvar malého válce se vstupy a výstupy pro krev a dialyzační roztok, uvnitř je umělá polopropustná membrána ve tvaru svazku tisíců kapilár. Jimi protéká krev nemocného a na principu difuze se očišťuje proti dialyzačnímu roztoku, který kapiláry v protisměru plynule obtéká. Odstraňují se odpadní látky o malé molekulární hmotnosti. Nadbytečná voda se z organismu odstraňuje tlakovou ultrafiltrací. Úpravy iontové a acidobazické rovnováhy dosahujeme vhodným složením dialyzačního roztoku s bikarbonátem (difuze je obousměrný proces, látky se pohybují podle koncentračního spádu z krve do dialyzačního roztoku i obráceně). Jeden výkon trvá 3 až 5 hodin a provádí se pravidelně 2 až 3x týdně, v závislosti na metabolických potřebách organismu. Krev musí být v průběhu HD dočasně nesrážlivá, čehož dosahujeme heparinizací. Hemodialyzátor se používá pouze jedenkrát. Nemocný musí mít pro pravidelnou hemodialyzační léčbu tzv. *trvalý cévní přístup*. V naprosté většině případů je jím chirurgicky vytvořená podkožní tepnožilní píštěl na jedné z horních končetin. V určitém rozsahu žíly na předloktí nebo paži se tak dosáhne krevního průtoku 500 – 1000ml/min. Není-li možno funkční píštěl založit, je nemocný k umělé ledvině připojován pomocí katetru, který se zavádí do jedné z velkých žil (krční, podklíčkové nebo stehenní).

V posledních 10 letech se do klinické praxe zavádějí další metody mimotělního očišťování krve – hemofiltrace a hemodiafiltrace. Při **hemofilt-**

raci (HF) se krev neočišťuje difúzí ale konvekci. Napodobňuje přirozenou filtraci krve v ledvinách. Namísto hemodialyzátoru se používá *hemofiltr*, od kterého se na první pohled neliší. Jeho kapiláry jsou ale z vysoce propustné membrány. Z krve nemocného se plynule filtruje plasmatická voda a průběžně nahrazuje elektrolytovým roztokem vhodného složení. K očištění krve srovnatelnému s hemodialýzou je nutno provést výměnu až 100 litrů tekutin (v závislosti na hmotnosti pacienta a místu aplikace náhradního roztoku v mimotělním okruhu). Výhodou je odstranění odpadních látek i větší molekulární hmotnosti, které se při HD s polopropustnou membránou odstranit nedají. Indikována je při uremické polyneuropatii (může vést až k ochrnutí), jinak nekontrolovatelné hypertenzi či oběhové nestabilitě. Je jedním z dokladů trvalého technického vývoje v oblasti hemodialyzační techniky, že jsou již dnes *hemofiltrací přístroje*, které dokáží sterilní náhradní roztok samy průběžně a v tak obrovském množství připravovat (tzv. hemofiltrace on-line). Dříve se při použití této metody náhradní roztok získával ze speciálních vaků, což bylo pracné a zejména velmi drahé. **Hemodiafiltrace (HDF)** je kombinací hemodialýzy a hemofiltrace. Spojuje výhody obou metod: hemodialýza lépe odstraňuje látky o malé, hemofiltrace o velké molekulární hmotnosti. Dosahuje se tak *nejlepší úpravy vnitřního prostředí*, přičemž objem vyměňovaných tekutin se pohybuje kolem 20 litrů/výkon. V ČR se v r. 2002 používala některá z filtračních metod (HF nebo HDF) u 7% pravidelně dialyzovaných nemocných (na vlastním pracovišti u 20%). Důvodem je pořizovací cena hemofiltracních přístrojů i zhruba dvojnásobná cena hemofiltrů či hemodiafiltrů. *Všechny tři způsoby mimotělního očišťování krve jsou intermitentní (2 až 3x týdně). Důsledkem je trvale se měnící složení vnitřního prostředí, i když v rozsahu, které umožňuje dlouhodobé přežívání. U většiny také rychle klesá denní objem moče až do úplné anurie. Nemocní proto mají omezen volný příjem tekutin až na 0,5 litru/den a kromě soli i omezení příjmu draslíku a fosforu ve stravě. Svobodný pohyb nemocných je podstatně omezen – je vázán na mateřské, výjimečně (dovolená) dostupné hemodialyzační středisko, musí se zachovávat pravidelnost režimu. Výhodou mimotělních očišťovacích metod je možnost zahájit je hned (např. i s dočasným cévním přístupem) a provádět je i u osob málo spolupracujících, protože výkony obstarává zdravotnický personál. Novým trendem je individualizace léčby. Léčebný režim již není schematický. Dávka extrakorporálního očišťování se řídí tzv. dialyzačním indexem KT/V. Za optimální se v současnosti pokládá hodnota 1,4. Můžeme ji aktivně ovlivňovat délkou jednoho výkonu nebo výběrem plochy očišťovací membrány.*

Peritoneální dialýza (PD) je založena na poznání, že peritoneum (pobříšnice) je přirozenou polopropustnou membránou. První pokusy nahradit funkci ledvin využitím této vlastnosti pobříšnice byly učiněny již v roce 1927. Selhaly však na potížích s pravidelným napouštěním a vypouštěním sterilního roztoku do břišní dutiny. Teprve v roce 1978 se tento

způsob začal využívat klinicky, když Tenckhoffen navrhl permanentní peritoneální katetr a Orreopoulus výměny roztoků pomocí plastických vaků. Dnes jde o plně akceptovanou a do účinnosti s hemodialýzou plně srovnatelnou metodu trvalé náhrady funkce ledvin. Jsou státy, kde se jedná o vůbec nejužívanější metodu (Mexiko 90%). Z ekonomického hlediska je totiž levnější než mímotělní metody, protože jde o léčbu domácí, kterou si provádí sám pacient. Ve vyspělých evropských zemích se její zastoupení velmi liší, většinou se provádí u 10 – 20% nemocných (ale ve Velké Británii např. až ve 40%), v ČR v r.2002 jen u 7% nemocných se selháním ledvin, ale trend je stoupající. Nejčastěji používaným způsobem je tzv. *kontinuální peritoneální ambulantní dialýza (CAPD)*. Nemocnému se laparoskopicky nebo punkčně zavede do břišní dutiny trvalý peritoneální katetr tak, aby jeho konec byl v nejnižším místě dutiny. Po vhojení (4 až 6 týdnů) se jím provádějí pravidelné výměny sterilního dialyzačního roztoku z plastických vaků za použití sterilních setů. Průměrný objem instilovaného roztoku je 2 000 ml. Doba prodlevy je průměrně 6 hodin. Poté se roztok vypustí a nahradí čerstvým. Jedna výměna i s přípravou trvá zhruba 40 min. Končí uzavřením trvalého katetru a odpojením setů. Nemocný musí denně provést nejčastěji 4 výměny. Napouštění a vypouštění je bezpřístrojové, využívá se gravitačních sil, dodržení pravidel asepsy je nezbytností. Krev se očišťuje difuzí, acidóza se koriguje laktátem a nadbytečná voda se odstraňuje ultrafiltrací na principu osmózy. Nejčastějším osmotickým prostředkem je glukóza ve třech různých koncentracích. Není výhodná metabolicky a hledají se nové látky s příznivějším metabolickým profilem (icodextrin). Také laktát není optimální. Ačkoliv celkově vede ke korekci acidózy, snižuje pH roztoku k nefyziologické hodnotě 6, což z dlouhodobého hlediska poškozuje pobříšnici. Jsou už ale systémy umožňující použití bikarbonátu (dvojkomorové vaky). Druhou nejčastější alternativou PD je tzv. *automatizovaná peritoneální dialýza (APD)* pomocí přístroje. Provádí se v noci, během spánku. Výměny zajišťuje přístroj, jsou kratší a častější – obvykle 5 až 6. Používá se u dětí nebo u dospělých s horší ultrafiltrační schopností peritonea. *Výhodou PD proti hemodialýze* je ustálené vnitřní prostředí, oběhová stabilita, zachování zbytkové diurézy (nemocný má vcelku volný příjem tekutin a jen malá dietní omezení), odpadají krevní ztráty a nutnost heparinizace, je svobodnější pohyb. *Nevýhodou* je postupná ztráta očišťovací a filtrační schopnosti pobříšnice a riziko peritonitidy – zánětu pobříšnice. Se stále zlepšujícími se systémy se ale jejich frekvence snižuje. Tuto metodu nelze užít u nemocných, kterým by srůsty v dutině břišní bránily volné drenáži roztoku nebo u nichž jiná choroba zvyšuje neúměrně riziko peritonitid, nebo u osob neschopných spolupráce. KT/V má dosahovat hodnoty 2.0. Protože závisí na individuálních vlastnostech pobříšnice a úrovni zbytkové funkce ledvin, jsou jen omezené možnosti aktivního ovlivnění. Při nemožnosti pokračovat v PD se nemocní převádějí na hemodialýzu.

Oba dialyzační způsoby – extrakorporální (HD, HF, HDF) i intrakorporální (CAPD, ADP) nahrazují vylučovací a regulační schopnost vlastních ledvin sice neúplně, ale v míře umožňující i mnohaleté přežívání. *Deficit látek produkovaných zdravými ledvinami však upravit nemohou.* V současnosti umíme i tento problém řešit. *Erythropoetin*, hormon nezbytný pro dozrávání erytrocytů, byl synteticky vyroben a je u nás podáván od roku 1984. Je skutečným *průlomem v kvalitě života dialyzovaných nemocných.* V prvé řadě prakticky vymýtil riziko infekčních hepatitid na hemodialyzačních střediscích, protože zmizela nutnost korigovat průvodní anemii krevními transfuzemi. Akutní virové hepatitidy B a C tím, že často přecházejí do chronicity, mnoha nemocným vzaly šanci být transplantováni. Současně se omezila tvorba protilátek proti antigenům hlavního systému tkáňové slučitelnosti, což dále *zlepšilo vyhlídky získat cizí ledvinový štěp.* Neméně důležité je, že s lepším krevním obrazem jsou nemocní *fyzicky i psychicky aktivnější,* u mnohých se *udrží pracovní schopnost či soběstačnost,* zmírní se častá sexuální dysfunkce. *Účinná forma vitamínu D,* normálně tvořená v ledvinách, je už mnoho let dostupná ve formě perorální a v posledních letech i parenterální, což dnes umožňuje (v kombinaci s účinnějšími vazači fosfátů ze stravy) i uspokojivou *kontrolu uremické kostní nemoci.*

Transplantace ledviny je neoptimálnější náhradou, ale zároveň nejobtížněji dostupnou. *Základními podmínkami* jsou nepřítomnost kontraindikací, nalezení vhodného dárce a takový zásah do přirozené imunity příjemce, aby se na jedné straně zabránilo rejekci a na druhé straně aby se zachovala obranyschopnost proti infekcím. Přes mnohá imunogenetická poznání jsme schopni zajistit i dnes jen *imunopresi nespecifickou.* Spočívá jednak ve vyhledání dvojice dárce-příjemce s co možná nejmenšími rozdíly v hlavním systému tkáňových shod (HLA), jednak v podávání imunopresiv po celou dobu funkce štěpu, většinou po mnoho let. Od dialyzačních metod se liší tím, že *nahrazuje všechny funkce ledvin,* včetně tvorby pro ledviny specifických látek. *Odstraňuje omezení pohybu nemocného a ztráty času vznikající při dialyzačních procedurách. Vrací nemocného do normálního životního režimu.* Vlastní ledviny se až na výjimky neodnímají, ledvinový štěp se ukládá do pravé či levé kyčelní jámy. Jeho cévy se připojují na pánevní cévy a močovod na vlastní močový měchýř příjemce. V zemích s nejvyšší transplantační aktivitou (Španělsko, Rakousko) se ročně provádí více než 40 transplantací ledvin/1 mil. obyv. (v ČR zhruba 35 TL/1mil. ob.) *Největší překážkou je získávání vhodných dárců.* V 80 – 90% štěpy pocházejí od mrtvých, v 10 – 20% od živých dárců. Těmi jsou nejčastěji geneticky nejbližší příbuzní (rodiče, sourozenci), méně často emocionálně spřízněné osoby (životní partner, dlouholetý přítel). *Výsledky transplantací,* které měříme délkou funkce štěpu, se stále zlepšují. Bez ohledu na původ darované ledviny 1 rok funguje štěp u 90%, 5 let zhruba u 75% a 10 let u 50% příjemců. Štěpy od živých dárců fun-

gují déle, protože kvalita orgánů je nejlepší. Nejčastější příčinou ztráty štěpu je dnes úmrtí příjemce (hlavně z kardiovaskulárních příčin), chronická rejekce a infekce. *Nové trendy:* důsledná kontrola rizik kardiovaskulární morbidity a mortality u příjemců štěpů – zejména obezity, hypertenze, lipidových poruch, cukrovky, hyperurikémie a kuřáctví. Optimalizace imunosupresivních režimů. Motivace společnosti pro pozitivní postoj k dárcovství.

Výsledkem společných a intenzivních snah zdravotníků a společnosti v posledních třech desetiletích je *úplná dostupnost náhrady ledvinné funkce pro všechny potřebné nemocné*. Z ekonomického hlediska jde ale o *jeden z nejdražších léčebných postupů*, který je nutno poskytovat celoživotně. Mluvíme proto o *integrovaném systému náhrady funkce ledvin*: Postihne-li člověka nezvratné selhání ledvin, pak se až do konce svého života musí v tomto systému pohybovat. Měnit se mohou jedině způsoby náhrady. Nejdražší, a to trvale, jsou dialyzační metody, více extrakorporální než peritoneální dialýza, kterou provádí sám pacient. Náklady na transplantovaného nemocného se většinou snižují s prodlužující se délkou dobře fungujícího štěpu. Současně *se stále zvyšují počty potřebných nemocných*. Prodlužuje se věk obyvatelstva a stoupá tak počet osob se selháním ledvin ischemického a diabetického původu, navíc s četnými přidruženými chorobami a komplikacemi, které si vyžadují další léčebné náklady. Relativní *zastoupení netransplantabilních nemocných se zvyšuje*.

V roce 2002 více než 60% nemocných léčených dialýzou bylo starších 60 let a diabetici s 37% tvořili největší skupinu. (Pro srovnání: V roce 1993 se dialyzovalo 38% nemocných nad 60 let věku a diabetiků bylo necelých 10%). Stoupá počet nemocných s funkční transplantovanou ledvinou: Zatímco v roce 1992 jich bylo 508, v roce 2002 již 2 721, tedy pětinásobek.

Souhrnně: V integrovaném systému náhrady funkce ledvin se v ČR k 31. 12. 2002 léčilo: 4 058 (57%) osob extrakorporálními metodami, 313 (4%) osob peritoneální dialýzou a funkční štěp mělo 2 721 (39%) osob. Celkem 695 nemocných/1 mil.ob.

Za těchto okolností je logické, že prioritou nefrologie, ale i ostatních oborů v budoucnu musí být primární a sekundární prevence, aby k nezvratnému selhání ledvin nedocházelo vůbec nebo u co nejmenšího počtu osob. Současně je nutno zdůraznit, že nejde jen o úkol zdravotníků, ale všech občanů, kteří by měli při ochraně vlastního zdraví aktivně spolupracovat.