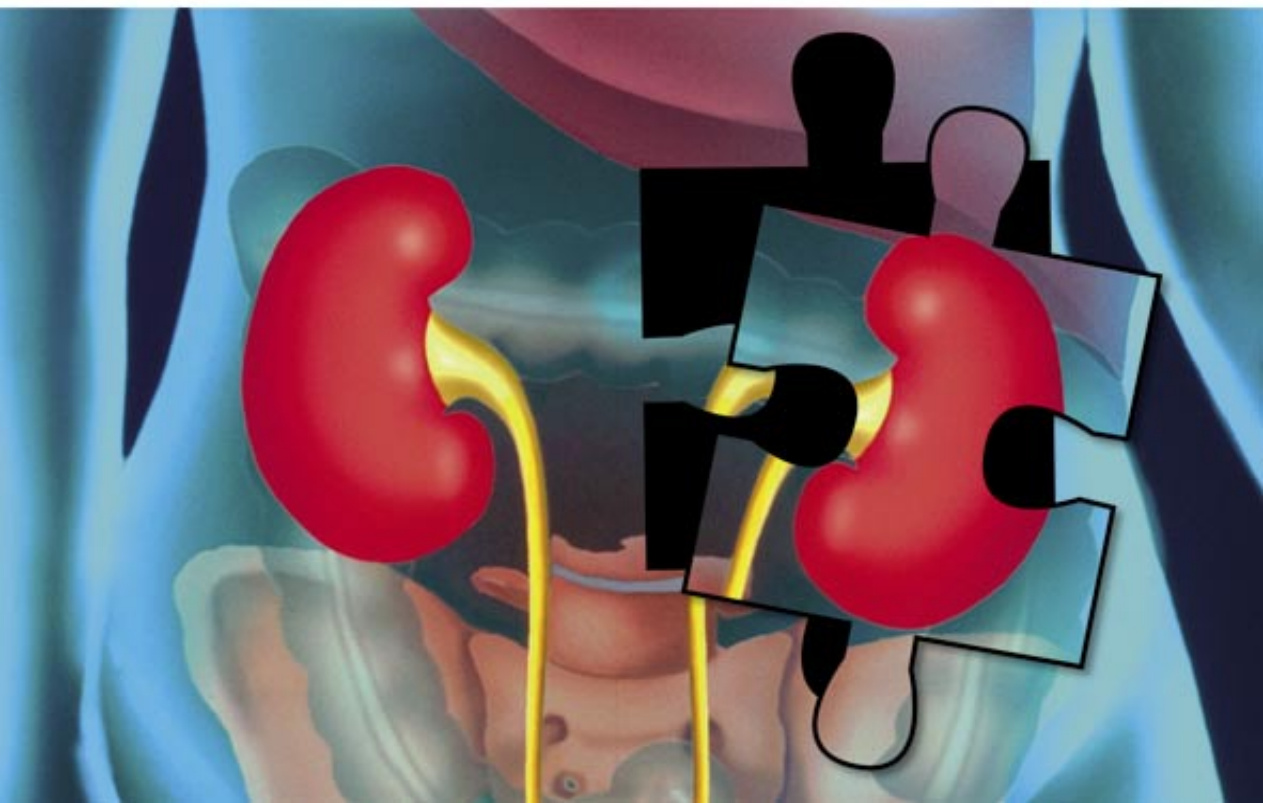


Ondřej Viklický, Libor Janoušek, Peter Baláž a kolektiv

Transplantace ledviny v klinické praxi



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umísťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.



Copyright © Grada Publishing, a.s.

Ondřej Viklický, Libor Janoušek, Peter Baláž a kolektiv

TRANSPLANTACE LEDVINY V KLINICKÉ PRAXI

GRADA 2008

TRANSPLANTACE LEDVINY V KLINICKÉ PRAXI

Vedoucí autorského kolektivu:

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc. – Klinika nefrologie, Transplantační centrum, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Editoři chirurgické části:

MUDr. Libor Janoušek, Ph.D., MUDr. Peter Baláz, Ph.D. – Klinika transplantační chirurgie, Transplantační centrum, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Autorský kolektiv:

MUDr. Peter Baláz, Ph.D.

MUDr. Petr Bubeníček, CSc.

MUDr. Marcela Bůrgelová, Ph.D.

MUDr. Josef Cindr

MUDr. Helena Filipová

Prof. MUDr. Jaroslav Hejnal, DrSc.

MUDr. Eva Honsová, Ph.D.

MUDr. Libor Janoušek, Ph.D.

MUDr. Michal Kudla

MUDr. Eva Kieslichová

MUDr. Ladislava Lyerová, CSc.

Doc. MUDr. Ivo Matl, CSc.

Doc. MUDr. Antonín Pařízek, CSc.

Doc. MUDr. Jan H. Peregrin, CSc.

MUDr. Eva Pokorná, CSc.

MUDr. Janka Slatinská

MUDr. Antonij Slavčev, CSc.

Doc. MUDr. Ilja Stríž, CSc.

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová-Sulková, DrSc.

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

MUDr. Mariana Urbanová

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

MUDr. Štefan Vítko, CSc.

Recenze:

Prof. MUDr. Otto Schück, DrSc.

Prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem Institutu klinické a experimentální medicíny (MZO 0023001).

Autoři knihy i nakladatelství děkují společnosti  za finanční podporu, která umožnila vydání díla.

© Grada Publishing, a.s., 2008

Obrázky dodali autoři.

Cover Photo © Allphoto images, 2008

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 3385. publikaci

Odpovědný redaktor Mgr. Luděk Neužil

Sazba a zlom Václav Juda

Počet stran 384

1. vydání, Praha 2008

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a. s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

Tato publikace je určena pro odbornou zdravotnickou veřejnost a pracovníky ve zdravotnictví vybraných oborů.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 978-80-247-2455-3 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6766-6 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

Obsah

Seznam zkratk	11
Předmluva	15
1 Úvod	17
2 Terapie renálního selhání	19
2.1 Úvod	19
2.2 Princip léčby selhání ledvin metodami náhrady funkce ledvin a indikace k jeho zahájení	20
2.3 Terapie selhání ledvin hemodialýzou	21
2.3.1 Základní technické pojmy, principy hemodialýzy a její provedení	22
2.3.2 Adekvátnost dialýzy	24
2.3.3 Jiné mimotělní hemoeliminační metody	25
2.4 Principy peritoneální dialýzy	26
2.5 Pravidelné dialyzační léčení	27
2.6 Princip integrované dialyzačně-transplantační péče	27
2.7 Klinický obraz pacienta léčeného dialýzou	28
2.7.1 Kardiovaskulární systém	28
2.7.2 Nutriční stav	28
2.7.3 Imunitní systém	29
2.7.4 Metabolismus vápníku a fosforu	30
2.7.5 Anémie	30
2.7.6 Další chronické komplikace	31
2.8 Dlouhodobě dialyzovaný pacient	32
2.9 Interpretace laboratorních nálezů	33
2.10 Chronická medikace dialyzovaných pacientů	33
Literatura	34
3 Historické aspekty transplantací ledvin	37
3.1 První pokusy	37
3.2 Počátky alotransplantací	38
3.3 Moderní éra transplantací	39
3.4 Vývoj transplantací v České republice	42
Literatura	43
4 Zařazování nemocných na čekací listinu k transplantaci ledviny a jejich sledování	45
4.1 Načasování zařazení do čekací listiny	46
4.2 Kardiovaskulární onemocnění u kandidátů transplantace ledviny	47
4.3 Cévní komplikace	49
4.4 Trombofilní stavy	50
4.5 Urologická problematika	51
4.6 Psychosociální problematika	53
4.7 Chronické infekce	53
4.8 Obezita	54
4.9 Chronická onemocnění trávicího traktu	54
4.10 Maligní onemocnění v anamnéze	56

4.11	Plicní onemocnění	56
4.12	Vyšetření histokompatibility.....	57
4.12.1	Vyšetřovací metodiky v HLA laboratoři	57
4.13	Sledování nemocných zařazených v čekací listině.....	61
4.14	Bezprostřední vyšetření a příprava nemocného před transplantací..	62
	Literatura	62
5	Dárci ledvin	65
5.1	Zemřelí dárci orgánů	65
5.1.1	Patofyziologické změny provázející smrt mozku	65
5.1.2	Funkce ledvin	67
5.1.3	Intenzivní péče o potenciálního dárce orgánů.....	69
5.1.4	Hlavní zásady péče o zemřelého dárce orgánů.....	69
5.1.5	Diagnostika smrti mozku	71
5.1.6	Základní zásady stanovení smrti mozku v České republice podle „transplantačního zákona“	72
5.1.7	Vyjádření souhlasu či nesouhlasu s posmrtným darováním orgánů.....	74
5.1.8	Spolupráce „dárcovských“ nemocnic s transplantačními centry v České republice	75
5.1.9	Medicínské kontraindikace potenciálního dárce k odběru orgánů	76
5.1.10	Rozšířená kritéria dárců	76
5.1.11	Dárci po smrti srdce (dárce s nebijícím srdcem).....	78
5.1.12	Duální transplantace ledvin (transplantace obou ledvin dárce jednomu příjemci)	79
5.1.13	Transplantace ledvin „starší staršímu“ (old to old kidney transplantation).....	80
5.1.14	Transplantace dětských ledvin en-bloc	80
5.1.15	Dárci s infekčním onemocněním.....	80
5.1.16	Dárci s anamnézou maligního onemocnění.....	81
5.2	Žijící dárce ledviny	82
5.2.1	Situace ve světě a v České republice	82
5.2.2	Právní podmínky odběru ledviny od žijícího dárce	84
5.2.3	Vyšetření potenciálního dárce ledviny	84
	Literatura	92
6	Odběr ledvin k transplantaci	97
6.1	Odběr ledvin od dárce se smrtí mozku	97
6.2	Odběr ledvin od žijícího dárce	104
6.2.1	Otevřené techniky.....	105
6.2.2	Laparoskopické techniky.....	108
6.3	Odběr ledvin od dárce s nebijícím srdcem	110
6.4	Konzervace ledvin	112
6.4.1	Konzervační roztoky	112
6.4.2	Kontinuální pulzativní perfuze	114
	Literatura	114
7	Alokace ledvin	117
7.1	Pravidla pro alokaci ledvin v České republice	117
7.2	Postup při alokaci ledviny	119

8	Chirurgická technika transplantace ledvin	121
8.1	Úvod	121
8.2	Postup operace	121
8.2.1	Preparace cév příjemce	121
8.2.2	Preparace močového měchýře příjemce	123
8.2.3	Příprava štěpu k transplantaci	123
8.2.4	Cévní anastomózy	127
8.2.5	Urologická část transplantace – implantace ureteru	128
8.3	Zvláštnosti transplantace ledviny u dětí	131
8.4	Cévní rekonstrukce a transplantace ledviny	131
8.5	Transplantace ledviny u nemocných s urologickými komplikacemi	134
8.6	Duální transplantace ledviny	138
	Literatura	138
9	Perioperační péče při transplantaci ledvin	141
9.1	Předoperační příprava před transplantací ledviny	142
9.1.1	Bezprostřední předoperační vyšetření a příprava před výkonem	142
9.2	Technika operačního výkonu	144
9.3	Anestezie	144
9.4	Pooperační péče	149
	Literatura	150
10	Chirurgické komplikace po transplantaci ledvin a jejich řešení	153
10.1	Úvod	153
10.2	Perioperační komplikace	154
10.3	Pooperační komplikace	154
10.3.1	Cévní komplikace	154
10.3.2	Urologické komplikace	158
10.3.3	Krvácení	165
10.3.4	Lymfokéla	165
10.3.5	Ranné komplikace	168
10.3.6	Komplikace po biopsii ledviny	168
10.4	Graftektomie	169
10.5	Ostatní komplikace	169
	Literatura	170
11	Rejekce transplantované ledviny	173
11.1	Imunobiologie rejekce transplantované ledviny	173
11.1.1	HLA antigeny – hlavní terčové molekuly rejekčních mechanismů	173
11.1.2	Časná fáze imunitní odpovědi proti alotransplantátu	176
11.1.3	Imunitní rozpoznání antigenů dárce	177
11.1.4	Efektorová fáze alospecifické odpovědi – rejekce štěpu	180
	Literatura	182
11.2	Klinická manifestace a diferenciální diagnostika rejekce	185
11.2.1	Akutní rejekce	185
11.2.2	Chronická rejekce	188
	Literatura	189
11.3	Histologická klasifikace rejekčních a nerejekčních nálezů	190
11.3.1	Technické poznámky o zacházení s biopsií	190

11.3.2	Požadavky na adekvátnost vzorku	190
11.3.3	Banffská klasifikace	193
	Literatura	218
12	Imunosupresivní terapie	221
12.1	Imunosupresivní režimy	221
12.1.1	Indukční imunosuprese	221
12.1.2	Udržovací imunosuprese	223
12.1.3	Antirejekční terapie	224
12.2	Klasifikace imunosupresivních preparátů	225
12.2.1	Kortikosteroidy	226
12.2.2	Inhibitory kalcineurinu	227
12.2.3	Mykofenolát mofetil	232
12.2.4	Inhibitory mTOR	234
12.2.5	Azatioprin	237
12.2.6	Malé molekuly testované jen v klinických studiích	238
12.2.7	Monoklonální protilátky	239
12.2.8	Polyklonální protilátky	243
12.2.9	Fúzní proteiny	244
12.2.10	Intravenózní imunoglobuliny	244
	Literatura	245
13	Sledování nemocných po transplantaci ledviny	249
13.1	Časné potransplantační sledování	249
13.1.1	Péče bezprostředně po operaci	249
13.1.2	Profylaktické postupy po transplantaci	250
13.2	Infekční komplikace po transplantaci ledviny	251
13.2.1	Vyšetření příjemce a dárce	252
13.2.2	Očkování u příjemců transplantované ledviny	253
13.2.3	Časový výskyt infekcí po transplantaci ledviny	254
13.2.4	Nejčastější bakteriální infekce	255
13.2.5	Etiologická agens	258
13.2.6	Antimikrobiální profylaxe	261
13.2.7	Principy antibiotické léčby po transplantaci ledviny	262
13.2.8	Virové infekce	263
13.2.9	Plísňové infekce	268
	Literatura	270
13.3	Kardiovaskulární onemocnění a jejich rizikové faktory	272
13.3.1	Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění	272
13.3.2	Konvenční rizikové faktory	273
13.3.3	Nekonvenční rizikové faktory ischemické choroby srdeční	276
13.3.4	Specifické rizikové faktory kardiovaskulárních komplikací po transplantaci ledviny	277
13.3.5	Diagnostika kardiovaskulárních onemocnění po transplantaci ledviny	278
13.3.6	Profylaxe kardiovaskulárních onemocnění kyselinou acetylsalicylovou	278
	Literatura	279
13.4	Hypertenze po transplantaci ledviny	280
13.4.1	Definice hypertenze	280
13.4.2	Výskyt a patofyziologie hypertenze po transplantaci ledviny	281

13.4.3 Antihypertenzní terapie.	284
Literatura	286
13.5 Diabetes mellitus po transplantaci ledviny	288
13.5.1 Definice a incidence	288
13.5.2 Vliv potransplantačního diabetu na přežití štěpů a nemocných	289
13.5.3 Patogeneze a rizikové faktory vzniku diabetu po transplantaci.	290
13.5.4 Diagnostika a léčba potransplantačního diabetu	292
Literatura	295
13.6 Obezita po transplantaci ledviny	296
13.6.1 Terapie obezity.	298
Literatura	298
13.7 Hematologické komplikace po transplantaci ledviny	300
13.7.1 Anémie po transplantaci ledviny	300
13.7.2 Potransplantační erytrocytóza	301
13.7.3 Leukopenie.	301
13.7.4 Leukocytóza.	302
13.7.5 Trombocytopenie	302
13.7.6 Trombocytóza	303
13.7.7 Hyperkoagulační stavy po transplantaci ledviny.	304
13.7.8 Trombotická mikroangiopatie po transplantaci ledviny	304
Literatura	307
13.8 Onemocnění trávicího traktu po transplantaci ledviny	308
13.8.1 Onemocnění jater	308
13.8.2 Gastrointestinální onemocnění	310
Literatura	312
13.9 Malignity po transplantaci ledviny	314
13.9.1 Výskyt nádorů.	314
13.9.2 Potransplantační lymfoproliferace.	315
13.9.3 Kožní nádory	317
13.9.4 Imunosuprese a nádory	318
Literatura	320
13.10 Potransplantační kostní nemoc	321
13.10.1 Přetrvávající renální kostní choroba.	322
13.10.2 Demineralizace skeletu.	322
13.10.3 Doporučené postupy a léčba	323
Literatura	325
13.11 Neurologické a psychiatrické komplikace po transplantaci ledviny. .	326
13.11.1 Léky navozená neurotoxicita	326
13.11.2 Iktus	327
13.11.3 Periferní neuropatie.	327
13.11.4 Nádory	328
13.11.5 Infekce CNS	329
13.11.6 Psychiatrické komplikace po transplantaci ledviny	330
Literatura	331
13.12 Rekurence základního onemocnění po transplantaci ledviny	333
13.12.1 Rekurence glomerulonefritid.	334
13.12.2 Rekurující nebo de novo vzniklá onemocnění v transplantované ledvině	336
Literatura	339

13.13	Těhotenství po transplantaci ledviny	340
13.13.1	Předpoklady úspěšného těhotenství	340
13.13.2	Těhotenství	342
13.13.3	Porod	346
13.13.4	Poporodní sledování matky	347
13.13.5	Sledování dětí	347
13.13.6	Těhotenství a transplantace – shrnutí	347
	Literatura	348
14	Zobrazovací metody a transplantace ledviny	351
14.1	Sonografie	351
14.1.1	Normální sonografický obraz transplantované ledviny	351
14.1.2	Chirurgické komplikace	351
14.1.3	Nechirurgické komplikace	356
14.2	Intervenční sonografie	357
14.3	Cystoradiografie a vylučovací urografie	357
14.4	Výpočetní tomografie a magnetická rezonance	357
	Literatura	358
15	Dysfunkce transplantované ledviny v pozdním období	359
15.1	Vyšetření funkce transplantované ledviny	359
15.1.1	Odhady a měření glomerulární filtrace	359
15.1.2	Vyšetření proteinurie	360
15.2	Příčiny dysfunkce transplantované ledviny v dlouhodobém sledování	361
15.2.1	Kvalita dárcovského orgánu	361
15.2.2	Smrt mozku dárce	362
15.2.3	Ischemické a reperfuční poškození	362
15.2.4	Akutní rejekce zprostředkovaná T-lymfocyty	363
15.2.5	Protilátkami zprostředkovaná rejekce	363
15.2.6	Hyperlipidémie	364
15.2.7	Hypertenze	364
15.2.8	Infekce	364
15.2.9	Nefrotoxicita kalcineurinových inhibitorů	365
15.2.10	Proteinurie	365
15.2.11	Neovlivnitelné rizikové faktory	366
	Literatura	367
16	Transplantační tolerance	369
16.1	Monoklonální protilátky a navození transplantační tolerance	369
16.2	Mechanismy uplatňující se v transplantační toleranci	370
16.2.1	Regulační T-lymfocyty	370
16.2.2	Dendritické buňky	370
16.2.3	Negativní kostimulační signál	371
16.2.4	Hemoxygenáza a oxid uhelnatý v T-lymfocytech, antigen- -prezentujících buňkách a ve tkáních	372
	Literatura	373
	Rejstřík	375

Seznam zkratk

AA	– abdominální aorta
ACE	– angiotenzin-konvertující enzym (angiotensin-converting enzyme)
ACTH	– adrenokortikotropní hormon (adrenocorticotrophic hormone)
ADA	– Americká diabetologická asociace (American diabetes association)
ADMA	– asymetrický dimetylarginin (asymmetric dimethyl arginine)
ADN	– adiponektin
AGE	– pokročilý produkt glykace (advanced glycation end product)
AHA	– Americká kardiologická asociace (American heart association)
AIDS	– syndrom získané imunodeficiency (acquired immunodeficiency syndrome)
AIN	– akutní intersticiální nefritida
ALERT	– Assessment of Lescol in Renal Transplantation
ALG	– antilymfocytární globulin (anti-lymphocyte globuline)
AMI	– dolní mezenterická tepna (arteria mesenterica inferior)
AMP	– ampicilin
AMS	– horní mezenterická tepna (arteria mesenterica superior)
APTT	– aktivovaný parciální tromboplastinový čas (activated partial thromboplastin time)
ARB	– blokátor receptorů AT1 pro angiotenzin II (angiotensin receptor blockers)
ASTP	– Americká společnost transplantčních internistů (American Society Transplant Physicians)
ATG	– antitymocytární globulin (antithymocyte globuline)
ATN	– akutní tubulární nekróza (acute tubular necrosis)
AZA	– azatioprin
BMD	– denzita kostního minerálu (bone mineral density)
BMI	– index tělesné hmotnosti (body mass index)
CABG	– koronární by-pass
CAL	– kalcineurinový inhibitor
CAN	– chronická nefropatie štěpu (chronic allograft nephropathy)
CAPD	– kontinuální ambulantní peritoneální dialýza (continuous ambulatory peritoneal dialysis)
CCPD	– kontinuální cyklická peritoneální dialýza (continuous cyclic peritoneal dialysis)
CDC	– komplement-dependentní metodika
CIT	– čas studené ischemie (cold ischemic time)
CKD	– chronická nemoc ledvin (chronic kidney disease)
CKD-MBD	– chronic kidney disease – mineral and bone disorder
CM	– křížová zkouška (cross-match)
CMP	– cévní mozková příhoda
CMV	– cytomegalovirus
CNI	– inhibitor kalcineurinu
CNS	– centrální nervový systém
CRP	– C-reaktivní protein
CT	– počítačová tomografie (computer tomography)
CTA	– CT angiografie
CVP	– centrální žilní tlak (central venous pressure)
ČSAV	– Československá akademie věd
DCD	– dárce se smrtí srdce (donor after cardiac death)
DFA test	– direct fluorescent antibody testing

DGF	– opožděný rozvoj funkce štěpu
DIC	– diseminovaná intravaskulární koagulace (disseminated intravascular coagulation)
DM	– diabetes mellitus
DNA	– kyselina deoxyribonukleová (deoxyribonucleotid acid)
DSA	– digitální subtrakční angiografie (digital subtraction angiography)
DTT	– ditiotreitol
EBPG	– Evropská klinická doporučení (European Best Clinical Practice)
EBV	– virus Epstein-Barr (Epstein-Barr virus)
EDP	– enddiastolický tlak (enddiastolic pressure)
EDTA	– kyselina etylendiamintetraoctová (ethylenediaminetetraacetic acid)
EDV	– enddiastolický objem (enddiastolic volume)
EF LK	– ejekční frakce levé komory
EKG	– elektrokardiogram (electrocardiogram)
EMB	– etambutol
EPO	– erythropoetin
ERA/EDTA	– European Renal Association / European Dialysis and Transplant Association
ESA	– erytropoezu stimulující látky (erythropoiesis stimulating agents)
FDA	– Americký úřad pro kontrolu léčiv a potravinových výrobků (Food and Drug Administration)
FSGS	– fokálně segmentální glomeruloskleróza (focal segmental glomerulosclerosis)
GBM	– glomerulární bazální membrána (glomerular basement membrane)
GFR	– glomerulární filtrační rychlost
GI	– gastrointestinální
GLA	– kyselina γ -linoleová (gammalinoleol acid)
GN	– glomerulonefritida (glomerulonephritis)
GVHD	– nemoc z reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host disease)
HBV	– virus hepatitidy B (hepatitis B virus)
HCV	– virus hepatitidy C (hepatitis C virus)
HD	– hemodialýza
HDL	– lipoprotein o vysoké hustotě (high density lipoprotein)
HHV	– lidský herpesvirus (human herpesvirus)
HIT	– heparinem indukovaná trombocytopenie (heparin induced thrombocytopenia)
HIV	– virus lidské imunodeficiency (human immunodeficiency virus)
HLA	– lidský leukocytární antigen (human leukocyte antigens)
HO	– hemoxigenáza
HPT	– hyperparatyreóza
HSV	– virus herpes simplex
HUS	– hemolyticko-uremický syndrom (hemolytic uremic syndrome)
CHRS	– chronické renální selhání
ICAM	– intercelulární adhezivní molekula (intercellular adhesion molecule)
ICOS	– inducible costimulator
IFN	– interferon
IgAN	– IgA nefropatie
ICHDK	– ischemická choroba dolních končetin
ICHS	– ischemická choroba srdeční
IK	– index kompatibility
IKEM	– Institut klinické a experimentální medicíny
i.m.	– intramuskulární
IMC	– infekce močových cest
IMPDH	– inozinmonofosfátdehydrogenáza

INH	– izoniazid
INR	– mezinárodní normalizovaný poměr (international normalised ratio)
IUGR	– intrauterinní zpomalení růstu plodu (intrauterine growth restriction)
i.v.	– intravenózní
IVIG	– intravenózní imunoglobulin
KIR	– killer inhibitory receptors
KPCR	– kardiopulmonální resuscitace
KPP	– kontinuální pulzatívni perfuze
KS	– krevní skupina
LDH	– laktátdehydrogenáza
LDL	– lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoprotein)
MDC	– monocyte derived chemokine
MDRD	– Modification of Diet in Renal Disease
MHC	– hlavní komplex tkáňové slučitelnosti (major histocompatibility complex)
MICA	– MHC class I related chain antibodies
MMF	– mykofenolát mofetil
MN	– membranózní nefropatie (membranous nephropathy)
MOO	– multiorgánový odběr
MPGN	– membranoproliferativní glomerulonefritida (membranoproliferative glomerulonephritis)
MR	– magnetická rezonance (magnetic resonance)
MRA	– magnetická rezonanční angiografie (magnetic resonance angiogram)
MRSA	– meticilin-rezistentní <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)
MRSE	– meticilin-rezistentní <i>Staphylococcus epidermidis</i> (methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i>)
mTOR	– mammalian target of rapamycin
NCEP	– Národní cholesterolový vzdělávací program (National cholesterol education program)
NDP	– non-dipping profil
NF-AT	– nukleární faktor aktivovaných T-lymfocytů (nuclear factor of activated T cells)
NHBD	– dárce s nebijícím srdcem (non heart beating donors)
NKF	– National Kidney Foundation
NODM	– nově vzniklý diabetes mellitus po transplantaci ledviny
NTPR	– National Transplantation Pregnancy Registry
oGTT	– orální test glukózové tolerance
OPTN	– Organ Procurement and Transplantation Network
ORL	– otorinolaryngeální, otorinolaryngologie
PAN	– polyomavirus-asociovaná nefropatie
PCR	– polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction)
PCR-SSO	– PCR sekvenčně specifických oligonukleotidů
PCR-SSP	– PCR sekvenčně specifických primerů
PD	– peritoneální dialýza
PDL	– pravidelné dialyzační léčení
PI	– pulzatilní index
PRA	– frekvence cytotoxických protilátek (panel reacting antibody)
PT	– příštítná tělíska
PTA	– potransplantační anémie
PTC	– peritubulární kapilára
PTCA	– koronární angioplastika (percutaneous transluminal coronary angioplasty)
PTDM	– potransplantační diabetes mellitus

PTLD	– potransplantační lymfoproliferativní onemocnění
PTRA	– perkutánní transluminální renální angioplastika (percutaneous transluminal renal angioplasty)
PTRAS	– perkutánní renální angioplastika se zavedením stentu
PVAN	– polyomavirová nefropatie
PZA	– pyrazinamid
RAS	– renin-angiotenzinový systém (renin-angiotensin system)
RIF	– rifampicin
RRT	– náhrada funkce ledvin (renal replacement therapy)
RTG	– rentgen, rentgenový, rentgenové vyšetření
SAR	– stenóza a. renalis
sCr	– sérový kreatinin
SLE	– systémový lupus erythematosus (systemic lupus erythematosus)
SM	– streptomycin
TAC	– takrolimus
TAR	– trombóza a. renalis
TARC	– thymus and activation-regulated chemokine
TBC	– tuberkulóza
TC	– transplantační centrum
TGF	– transformující růstový faktor (transforming growth factor)
tHcy	– celkový homocystein
TIVA	– totální intravenózní anestezie
TK	– krevní tlak
TMA	– trombotická mikroangiopatie (thrombotic microangiopathy)
TPM	– transplant procurement manager
TTP	– trombotická trombocytopenická purpura (thrombotic thrombocytopenic purpura)
UNOS	– United Network of Organ Sharing
ÚSOL	– Ústav sér a očkovacích látek
VCAM	– vazoadhezivní molekula (vascular cell adhesion molecule)
VCI	– dolní dutá žíla (vena cava inferior)
VEGF	– cévní epidermální růstový faktor (vascular endothelial growth factor)
VRE	– vankomycin-rezistentní Enterococcus (vancomycine resistant Enterococcus)
WHO	– Světová zdravotnická organizace (World Health Organisation)

Předmluva

Transplantace ledviny je typickým příkladem mezioborové problematiky, která využívá současných poznatků z nefrologie, chirurgie, imunologie a patologie. Vývoj medicíny na počátku 21. století se ubírá ke stále větší a větší superspecializaci a nových informací překotně přibývá takovým tempem, že již není možné transplantační problematiku pojmout z pohledu osvětleného nefrologa nebo chirurga, aniž by došlo k matoucímu zjednodušení. Proto se na její přípravě podílelo více autorů z různých oborů transplantologie. Tato monografie vznikla v průběhu roku 2007 s cílem zachytit poslední trendy v diagnostice a léčbě nemocných po transplantaci ledviny. Snažili jsme se co nejvíce urychlit a zjednodušit komunikaci mezi autory, a proto jsou jimi především pracovníci Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze.

Snahou autorů bylo poskytnout čtenářům detailní a aktuální pohled na převážně klinickou problematiku transplantací ledvin. V některých částech knihy byl také kladen důraz i na patofyziologické, převážně imunologické mechanismy, které jsou důležité pro správné pochopení terapie.

V úvodních kapitolách se čtenář, který není znalý v oboru nefrologie, může seznámit se základní problematikou selhání ledvin a historie transplantací u nás i ve světě. Po kapitole pojednávající o přípravě nemocných k zařazení do čekací listiny k transplantaci následuje významná část týkající se dárců ledvin. Chirurgická část monografie je věnována odběrům ledvin, vlastní technice transplantací včetně perioperační péče a komplikacím, které jsou doplněny o aktuální poznatky intervenční radiologie. Následují kapitoly věnované patofyziologii, diagnostice rejekčních nálezů a imunosupresivní terapii. V knize jsou již zachyceny změny v klasifikaci histologických nálezů transplantovaných ledvin publikované poprvé na jaře 2007. Logicky nejrozsáhlejší je část týkající se dlouhodobého sledování nemocných po transplantaci ledviny, která podrobně zahrnuje výskyt, diagnostiku a léčbu hlavních komplikací. Kapitola o zobrazovacích metodách pojednává především o ultrazvukové diagnostice a na konci monografie jsou zmíněny faktory podílející se na ztrátě funkce transplantované ledviny a mechanismy vedoucí k trvalému přijetí štěpu – transplantační toleranci.

Jedním z cílů této monografie je seznámit i transplantační profesionály s pro ně odvrácenou stranou oboru. Zároveň jsme ale chtěli poskytnout dalším lékařům takovou ucelenou informaci, která by jim umožnila pochopit základní problematiku léčby nemocných po transplantaci ledviny.

Naše velké díky patří našim pacientům, z jejichž léčby se neustále poučujeme, a také našim učitelům, bez nichž bychom nikdy nebyli schopni tuto monografii připravit. Sponzorům pak patří vřelý dík za umožnění vydání monografie takového rozsahu a formální kvality.

Jde o vůbec první česky psanou monografii pojednávající zevrubně o problematice transplantací ledvin. I když naší snahou bylo zachytit všechny důležité aspekty oboru, budeme vděční za komentáře a připomínky, které mohou být zapracovány do příštích vydání.

Červen 2008

Ondřej Viklický, Libor Janoušek, Peter Baláz

Tuto knihu věnujeme Daniele, Nikole, Natálii, Ondřejovi jr., Aleně, Vojtovi, Adamovi a Lindě.

1 Úvod

Transplantace ledviny představuje metodu volby léčby nemocných se selháním ledvin, která je spojena s delším přežitím nemocných v porovnání s dialyzačními metodami. V České republice má transplantální program již více než 40letou historii. Po pionýrských začátcích dnes představuje rutinní metodu. Vzhledem k ekonomické náročnosti léčby nezvratného selhání ledvin dialyzačními metodami je smyslem transplantací ledvin plná rehabilitace nemocných a jejich návrat do plnohodnotného života. Z pohledu sociálního pojištění je účelem transplantací změna sociálního statusu příjemců sociálních dávek na plátce solidárního zdravotního a sociálního pojištění.

V kontextu s celkovým počtem nemocných trpících nezvratným selháním ledvin, žije v současnosti v České republice již téměř polovina z nich s funkční transplantovanou ledvinou. Podle poslední ročenky dialyzační léčby v České republice žije s transplantovanou ledvinou více než 3000 nemocných, přesná čísla vzhledem k chybějícímu registru ale bohužel nejsou k dispozici. Každoročně k nim přibude dalších 400 nemocných. Uvážíme-li zlepšenou kvalitu zdravotní péče, dokonalejší imunosupresivní protokoly a chirurgické techniky, je jasné, že počty nemocných s funkční transplantovanou ledvinou se budou dále zvyšovat. Tyto úspěchy mají řadu konsekvencí. Péče o nemocné po orgánových transplantacích je soustředěna především do transplantálních center, o nemocné po transplantaci ledviny ale také pečují nefrologové v některých regionálních dialyzačních centrech a v případě akutních komplikací i další příslušní odborníci. Seznámení širšího okruhu profesionálů s aktuálním pohledem na problematiku transplantací ledvin chápeme proto jako snahu o další zvýšení kvality péče o naše nemocné.

2 Terapie renálního selhání

Sylvie Dusilová-Sulková

2.1 Úvod

K transplantaci ledviny jako jedné z metod náhrady funkce ledvin (renal replacement therapy – RRT) je indikován pacient s nezvratným (chronickým) selháním ledvin (označovaným též jako „end-stage renal disease“ – ESRD). V současné klasifikaci chronických nemocí ledvin (chronic kidney disease – CKD) NKF-K/DOQI představuje nezvratné selhání ledvin páté, tj. nejpokročilejší stadium [1], při němž je glomerulární filtrace (GFR) snížena na méně než jednu osminu fyziologické hodnoty.

Indikace k zahájení náhrady funkce ledvin některou z možných metod není přesně shodná s hranicí CKD stadia 5 (GFR < 0,25 ml/s), ale je posunuta do hodnot ještě nižších (přibližně 0,16 ml/s, tj. 10 ml/min), v závislosti na přítomnosti či nepřítomnosti symptomů [2].

Pětistupňová spojitá klasifikace CKD vystihuje, že průběh chronických nefropatií od iniciálních stadií až k zániku funkce ledvin je kontinuální děj a že metabolické a klinické komplikace nevznikají skokově, ale rozvíjejí se postupně. Klinický obraz pacienta v ESRD je výslednicí procesů, které probíhaly dlouhou dobu a ve vzájemných spojitostech. Proto na pacienta léčeného kteroukoliv z metod náhrady funkce ledvin je potřeba nahlížet v kontextu předchozího období, včetně předchozí (konzervativní) léčby [3].

Je doloženo, že kvalita života pacienta v dialyzačním programu je významně závislá na predialyzační péči. Stejný vztah lze odvodit i pro dlouhodobé výsledky transplantací. Jsou podmíněny nejen úrovní samotných transplantacních pracovišť, ale do značné míry úrovní předchozí dialyzační léčby (viz dále).

Pro zařazení pacienta do dialyzačního programu dnes v ekonomicky rozvinutých zemích neexistují žádná výběrová kritéria, neboť tato metoda je dostupná, účinná a bezpečná. Ve srovnání s transplantací je však v tom, co nabízí, významně limitována. Zatímco transplantace ledviny obnoví prakticky všechny renální funkce (vylučovací, regulační, metabolické i endokrinní), byť za cenu trvalé imunosuprese, možnosti dialýzy spočívají téměř výhradně v eliminaci, a to jen parciální a většinou intermitentní. Transplantace je tedy nepochybně kvalitativně vyšší metodou, byť není prosta rizika.

S výjimkou preemptivní transplantace je pacient, který k transplantaci přichází, již léčen v dialyzačním programu, a to různě dlouhou dobu (u nás je čekací doba příjemců kadáveročních ledvin na čekací listině průměrně 1 rok, s velkými rozptyly). Z toho plyne, že tento pacient si s sebou přináší metabolické a klinické změny, které jsou spojeny nejen s poruchou funkce ledvin a jejím selháním (kontinuální průběh chronických onemocnění ledvin), ale i s vlastní dialyzační terapií.

Klinický obraz pacienta zařazeného do čekací listiny ovlivňuje řada faktorů, zejména:

- vlastní selhání ledvin a jeho důsledky,
- dialyzační terapie (arteriovenózní fistule, peritoneální katétr) s možnými komplikacemi (dlouhodobé) dialýzy,
- souběžně natolik dobrý zdravotní stav, který transplantaci umožní.

U pacienta zařazeného na čekací listinu, který přichází k transplantaci, k tomu přistupuje ještě možnost změn, které nastaly v mezidobí od zařazení na listinu do

samotné transplantace. Běžně totiž po zařazení na čekací listinu již neprobíhá periodická kontrola všech přidružených stavů a z hlediska přiřazeného statutu čekatele ve „waiting listu“ se považují za kompenzované (s výjimkou určitých cíleně sledovaných nálezů, např. endoskopické kontroly či zobrazovací kardiologické metody u vybraných diagnóz). Přitom v mezidobí mezi zařazením a vyzváním k transplantaci se mohly některé preexistující změny zvýraznit, což však neznamená, že jsou kontraindikací transplantace.

Opět je patrné, že chronické selhání ledvin je kontinuum, ať již v progresi zániku funkce ledvin, či postupné manifestaci doprovodných komplikací. Zahájením dialyzačního léčení toto kontinuum nekončí.

Součástí klinického a laboratorního vyšetření těsně před transplantací je především vyloučení těch komplikací, které by výkon kontraindikovaly. Zejména je potřeba vzít v úvahu časový vztah k předchozí dialýze, neboť u intermitentních metod léčby se významně mění vnitřní prostředí během hodin. Jinými slovy, pacient přicházející k transplantaci je vždy v určité míře nestabilní resp. komplikovaný, a to často více a jinak, než je uvedeno v chronické dokumentaci. Řádné vyšetření nemocných v době zařazování na čekací listinu, pravidelné sledování v průběhu dialyzační léčby a vyšetření bezprostředně před transplantací mají za cíl vyloučit závažné komplikace, které by nemocného ohrozily po transplantaci.

Transplantace ledviny je nosným tématem předkládané publikace. Text o dialyzační terapii představuje určité doplnění hlavního tématu a poslouží k přiblížení klinického obrazu pacienta, který k transplantaci přichází.

2.2 Princip léčby selhání ledvin metodami náhrady funkce ledvin a indikace k jeho zahájení

Podstatou konzervativní terapie všech nefrologických onemocnění je pokud možno cílená léčba vlastního onemocnění, dále obecné zásady nefroprotektce (zejména úprava krevního tlaku), minimalizace metabolických změn (osteopatie, acidóza aj.), dietoterapie (se zajištěním adekvátního nutričního stavu) a od určitého stupně snížení funkce ledvin i příprava na dialyzační či transplantáční léčení (dialyzačně-transplantační program) [4, 5, 6].

K dialyzačním metodám patří **hemodialýza** (HD) a její modifikace (neboli extrakorporální hemoeliminační metody) a **peritoneální dialýza** (PD). Obě metody (HD i PD) jsou sice technikou provedení významně odlišné, sledují však stejný cíl – dlouhodobou náhradu funkce ledvin. Z hlediska zvažování transplantace je vhodné pacientovi vysvětlit, že transplantace ledviny je možná u obou dialyzačních metod a volba metody (HD versus PD) nijak neovlivní jeho statut čekatele (jednotná čekací listina), ani chirurgický výkon (transplantovaná ledvina je umístěna extraperitoneálně) či potransplantační péči. Ze zkušenosti doporučujeme i vysvětlit, že peritoneální dialyzační katétr transplantáčnímu výkonu nepřekáží a že zůstává v břišní dutině a odstraňuje se až s časovým odstupem více týdnů po transplantaci.

Zahájení dialyzační léčby představuje diskontinuitu v dosavadním dlouhodobém kontinuálním průběhu onemocnění. I proto je pochopitelné, že indikace k dialyzační terapii založená na číselné hodnotě clearance kreatininu může být jen orientační. Zcela zásadní však je zahájit dialyzační léčení před manifestací uremických příznaků (neu-

ropatie, encefalopatie, pleuritidy, perikarditidy, hemoragické diatézy) či zhoršením nutričního stavu [2]. Pacienti, u kterých je zahajováno dialyzační léčení takto pozdě (pacienti „z ulice“), mají výrazně horší šanci na bezproblémové a včasné zařazení do čekací listiny na transplantaci, nehledě na to, že rozvinuté uremické komplikace často mají dlouhodobý průběh [7].

Klinické situace, které zvažujeme při indikaci k zahájení dialyzační léčby, jsou:

- převodnění s rezistencí na diuretickou léčbu,
- hyperkalémie (nemožnost docílit normokalémie při konzervativní terapii),
- hyperfosfatémie,
- anémie,
- celková slabost, neprospívání,
- porucha nutrice, pokles hmotnosti, nechutenství.

Žádný z uvedených faktorů neznamená absolutní nutnost zahájit bezprostředně dialyzační léčbu, avšak upozorňuje na riziko incipientních projevů urémie a na skutečnost, že tyto komplikace konzervativní terapie nevyřeší, tj. indikuje zahájení dialyzačního léčení v nejbližší možné době.

Evropská doporučení (European Best Clinical Practice – EBPg) z roku 2002 uvádějí dvě varianty, kdy zahájit náhradu funkce ledvin [2]:

1. Při souběžném poklesu glomerulární filtrace pod 15 ml/min a při přítomnosti známek urémie, nekontrolovatelného převonění či hypertenze, nebo progresivního zhoršování nutričního stavu.
2. Nejpozději při reziduální renální clearanci 0,10 ml/s/1,73 m², a to i při optimální predialyzační péči a nepřítomnosti symptomů.

Jedna z variant se tedy opírá o klinické příznaky. Pokud se objeví, není vůbec rozhodující výsledek měření funkce ledvin. Ovšem rozpoznání, které klinické příznaky skutečně patří k manifestaci selhání ledvin, není vždy jednoduché (viz společné znaky urémie a např. anémie, incipientní poruchy nutrice aj.). Druhý přístup vychází z nepodkročitelné minimální funkce ledvin. Obecně se dnes zahájení dialyzačního léčení u pacientů, kteří jsou dispenzarizováni, děje při vyšší reziduální funkci, než dříve. Avšak i přes existující doporučení a prokázaný pozitivní význam nefrologické dispenzarizace je i v rozvinutých zemích stále nejméně jedna třetina pacientů zařazována do dialyzačního programu pozdě, bez předchozí přípravy („pacienti z ulice“) [7]. To jasně ukazuje na rezervu v organizaci péče a ve všeobecné i medicínské osvětě.

2.3 Terapie selhání ledvin hemodialýzou

První úspěšnou hemodialýzu provedl dr. William Kolff v holandském městě Kampen v roce 1945 u pacientky s akutním selháním ledvin. Chronické selhání ledvin je však léčeno dialýzou až od roku 1960, kdy Belding Scribner poprvé použil zevní arteriovenózní zkrat („shunt“), neboli trvalý cévní přístup, a zejména po roce 1966, kdy Cimino a Brescia vytvořili nativní arteriovenózní spojku (fistuli). Zevní zkratky se dnes již nepoužívají, zatímco nativní arteriovenózní fistule (v modifikaci „end-to-side“) jsou bezkonkurenčně metodou volby.

První hemodialyzační procedura u nás byla provedena v prosinci roku 1955 ve Fakultní nemocnici (dnes Všeobecná fakultní nemocnice) na II. interní klinice. Chronický dialyzační program byl ustanoven rozhodnutím poradního sboru hlavního internisty v roce 1963. V té době bylo v celé tehdejší československé republice 23 středisek. V současné době je v České republice středisek 92, na kterých bylo v roce 2006 léčeno celkem téměř 6500 osob (z nich 500 v peritoneálním programu); prevalence dialyzační náhrady funkce ledvin je 464 osob na milion obyvatel (viz též základní přehled dialyzační aktivity na www.nefrol.cz). Ve světě je léčeno metodami RRT celkem kolem 2 milionů osob ročně; z nich více než 1,3 milionu v hemodialyzačním programu, 170 tisíc peritoneální dialýzou a necelých půl milionu žije s transplantovanou ledvinou. Geografické rozložení prevalence dialyzační léčby je nerovnoměrné – na země Evropské unie, Spojené státy americké a Japonsko souhrnně připadá 58 % všech léčených, na zbytek světa 42 %. Průměrný věk pacientů léčených dialýzou ve vyspělých zemích stále stoupá a pohybuje se mezi 60 a 65 lety, zastoupení diabetiků je 20% (Velká Británie) až téměř 50% (USA) [8].

Meziroční nárůst je 4–10 %, ve vyspělých zemích se v posledních letech zpomaluje díky cílené a intenzivní prevenci zaměřené na včasnou detekci nemocí ledvin a na zpomalení progresu.

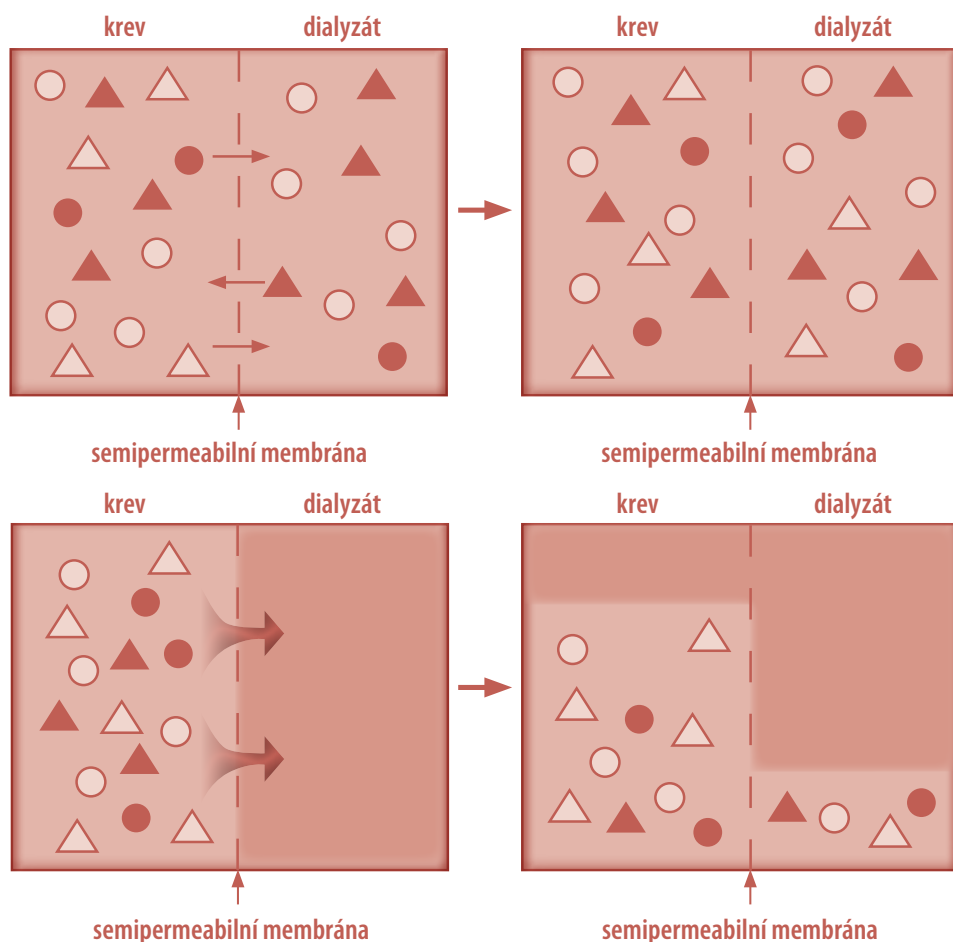
2.3.1 Základní technické pojmy, principy hemodialýzy a její provedení

Pro představu o podstatě léčby, kterou podstupuje pacient čekající na transplantaci ledviny, jsou uvedeny základní principy hemodialýzy i peritoneální dialýzy a základní charakteristika pravidelné dialyzační léčby. Jsou však zmíněny jen vybrané aspekty, a to ty, které se vztahují k metabolické kompenzaci a klinickému obrazu pacienta. Podrobnější informace viz např. [9, 10].

Dialyzátor (hemodialyzátor) spolu s dialyzačním monitorem tvoří funkční celek („umělou ledvinu“) (obr. 2.1). V dialyzátoru probíhá transport látek přes polopropustnou membránu z krve do dialyzačního roztoku (resp. někdy i protisměrně, v závislosti na koncentračním a tlakovém spádu), schematicky je tento proces difuze znázorněn na obr. 2.2. Dialyzační monitor přivádí a odvádí krev (a dialyzační roztok) z a do dialyzátoru,



Obr. 2.1 Dialyzátor tvoří spolu s dialyzačním monitorem funkční celek



Obr. 2.2 Schematické znázornění procesu difuze na membráně dialyzátoru

a to při zvolených technických parametrech, cílených k zajištění účinnosti a bezpečnosti.

Dnes se vyrábějí prakticky jen tzv. kapilární dialyzátory, kde je membrána uspořádána do systému velmi tenkých vláken (obr. 2.3). Krev proudí vnitřkem těchto kapilár, vně proudí protisměrně dialyzační roztok. Celý systém je dodáván sterilní.

Základním fyzikálním dějem je difuze (neboli transport po koncentračním spádu) a ultrafiltrace (která je dána rozdílem hydrostatických tlaků na membráně dialyzátoru). V účinnosti pro eliminaci katabolitů převládá difuze. Pro odstranění vody je potřeba tlakový gradient, jehož působením nastává konvekce. Konvektivní transport odstraňující (přebytečnou) vodu označujeme jako ultrafiltrace. Podíl konvekce na odstraňování katabolitů se zvyšuje při modifikacích hemodialýzy (hemodiafiltrace).

Dialyzační dávka se posuzuje podle míry poklesu vybraného katabolitu během jedné procedury, obvykle se pro srovnání ještě převede na určitou vztahnou veličinu (v případě sledování eliminace močoviny je vyjadřována ve vztahu k celkové tělesné vodě, viz známý index Kt/V).



Obr. 2.3 Tzv. kapilární dialyzátor

Přes dialyzační membránu jsou transportovány jen látky do určité molekulové hmotnosti, se stoupající molekulovou hmotností nad několik set daltonů se eliminace exponenciálně snižuje, při hmotnosti nad 1000–2000 Da je u nízkopropustných dialyzátorů („low-flux“) již malá. Pro „high-flux“ dialyzátory je charakteristický vyšší ultrafiltrační koeficient (několik desítek ml tekutiny při jednotkovém transmembránovém přetlaku za hodinu) a vyšší eliminace β_2 -mikroglobulinu (molekuly s relativní hmotností 11 800 daltonů). Účinnost dialyzátoru je závislá nejen na propustnosti membrány, ale též na její ploše. Tzv. *mass transfer area koeficient*, zcela běžný v literatuře, se v klinické praxi používá málo. Jde o popisný termín účinnosti dialyzátoru (tedy nikoliv membrány) a udává, jaká by byla clearance tohoto dialyzátoru při maximálním (nekonečně velkém) průtoku krve a průtoku dialyzátu [10].

Obvyklé „low-flux“ dialyzátory mají pro močovinu KoA 500–700 ml/min. Skutečná clearance dialyzátoru je pak pochopitelně vždy nižší než průtok krve mimotělním okruhem, jinými slovy, průtok krve je limitním faktorem účinnosti dialýzy.

Zatímco malé molekuly s dobrým průnikem mezi tělesnými oddíly jsou odstraňovány snadno, molekuly větší či molekuly se zpožděním při transportu mezi kompartmenty (typickým příkladem je fosfát) jsou eliminovány jinak, než by bylo usuzováno z koncentrací v krevní cestě. Pro tyto molekuly je rozhodující čas – délka procedury. Čas dialýzy je tedy nepominutelný ze dvou hledisek: eliminace určitých molekul a dále eliminace vody, neboli ultrafiltrace (resp. její tolerance).

I při účinné a adekvátní dialyzační léčbě je koncentrace většiny katabolitů v krvi zvýšená. Samotná aktuálně naměřená koncentrace není pro klinický stav pacienta rozhodující (s výjimkou akutních stavů – například hyperkalémie). Koncentraci většiny sledovaných látek je třeba posuzovat v kontextu (koncentrace močoviny je zvýšená při méně účinné dialýze, ale také při vyšším příjmu potravy; nižší koncentrace močoviny nemusí nutně znamenat adekvátní dialýzu, ale nedostatečný přívod bílkovin apod.). Dalším pravidlem pro posuzování adekvátnosti dialyzační léčby je zařazení výsledku měření parciálního prvku do celkového kontextu (index Kt/V, zajištění a bezpečnost ultrafiltrace, normotenze, korekce metabolismu minerálů, úprava anémie a další složky klinického stavu).

2.3.2 Adekvátnost dialýzy

Již bylo zmíněno posuzování účinnosti dialýzy (index Kt/V, K = clearance, t = čas neboli délka dialýzy, V = objem tělesné vody, resp. distribuční prostor močoviny).

Obvykle je počítána z hodnot koncentrace močoviny před a po dialýze, se zohledněním na změny distribučního prostoru močoviny vlivem dialýzy (tzv. Daugirdasova rovnice II). Výpočty rozlišují tzv. spKt/V (jednkomorový) model a eKt/V (dvoukomorový) model, ekvilibrované Kt/V , které je vždy nižší než spKt/V [9, 10].

Byť jde o všeobecně rozšířený pojem, je bohužel někdy špatně interpretován, a to ze dvou úhlů pohledu. Prvním je samotný termín účinnosti dialýzy – i při stejném indexu Kt/V může být z krve odstraněno zcela jiné množství močoviny (predialyzační koncentrace močoviny 30 mmol/l a postdialyzační 10 mmol/l má stejné Kt/V jako predialyzační 21 mmol/l a postdialyzační 7 mmol/l, avšak ve druhém případě bylo odstraněno přibližně o jednu třetinu méně močoviny z organismu). Druhým je samotná otázka, co je vlastně správnou hodnotou V (objem tělesné vody). Tento ukazatel má význam pro vzájemné srovnání mezi pacienty (stejně jako například tělesný povrch u clearance kreatininu). Pokud tedy V skutečně odpovídá objemu tělesné vody, je použito správně. Avšak u změn tělesných proporcí (jak je tomu například u obézních), je V (a následně i výsledek výpočtu Kt/V) klamné. Recentně se objevují doporučení Kt buď vůbec nekorigovat, či ho vztahovat na tělesný povrch a nebo na energetický výdej (energetický výdej je úměrný produkci katabolitů) [11].

Již bylo zmíněno, že délka dialýzy je významná z hlediska tolerance ultrafiltrace. Zde uvedeme, že hemodynamická stabilita procedury je zajištěna jen tehdy, když je ultrafiltrace a tzv. suchá hmotnost nejen správně nastavená, ale souběžně je zvolena i taková ultrafiltrační rychlost, kterou pacient je schopen svými kompenzačními mechanismy (kontraktilita myokardu, srdeční frekvence, žilní kontraktilita, periferní vaskulární rezistence a tzv. refill tekutin z intersticia) zvládnout bez hemodynamické nestability [12]. Synergicky s kompenzačními mechanismy působí například chladnější dialyzační roztok, sodík v dialyzačním roztoku, normoalbuminémie, vyšší kalcium a vyšší magnézium v dialyzačním roztoku. Opačně působí nízká koncentrace sodíku v dialyzátu, hypoalbuminémie, anémie a zejména antihypertenziva.

Pokud u pacienta přicházejícího k transplantaci zjistíme odchylky hodnot krevního tlaku, v první řadě zvažujeme časový vztah k dialyzační léčbě a pochopitelně i aktivaci sympatiku v dané situaci. Pokud bychom aplikovali před výkonem zbytečně intenzivní (rychlou) ultrafiltraci, přispěli bychom k riziku časně pooperační hypoperfuze. Problémem však zůstává, že stále není jednoduché přesně stanovit „suchou“ hmotnost [12, 13].

2.3.3 Jiné mimotělní hemoeliminační metody

K mimotělním eliminačním metodám patří kromě hemodialýzy ještě hemofiltrace, hemodiafiltrace a některé další modifikace. V léčbě selhání ledvin se z nich uplatňuje hemodiafiltrace. Podstatou je použití více propustné membrány („high-flux“), kdy konvektivním transportem je odstraněno nejen výrazně více tekutiny, ale zejména i látky s větší molekulovou hmotností, tj. ty, které přes nízkopropustnou hemodialyzační membránu neprocházejí (v účinnosti se sleduje zejména eliminace β_2 -mikroglobulinu). Odstraněný objem tekutin vysoce převyšuje potřebnou ultrafiltraci, proto je z velké části hrazen substitučním roztokem, a to buď před dialyzátorem („prediluční“ uspořádání) či za dialyzátorem („postdiluční“) [9, 10]. Moderní přístroje připravují roztok pro substituci „on-line“, nutnou podmínkou je vysoká kvalita úpravy vody [14].

2.4 Principy peritoneální dialýzy

Pro úplnost zmiňujeme také principy peritoneální dialýzy (bližší viz [15]). Touto metodou je ve světě léčeno přibližně 10–15 % dialyzovaných pacientů, u nás se zastoupení pohybuje kolem 7–8 %. Před rokem 1989 byla tato metoda poskytována jen na několika pracovištích, dnes ji disponuje většina hemodialyzačních středisek.

Principem odstraňování katabolitů je při peritoneální dialýze rovněž difuze. Látky přecházejí z krve přes peritoneum, neboli polopropustnou membránu, do intraperitoneálně napuštěné tekutiny, dialyzačního roztoku. Po určité době se dialyzát vypustí a napouští se nový (objem je obvykle 2000 ml). Pacient roztok vyměňuje obvykle 4krát denně, v břišní dutině je tedy prakticky trvale určité množství tekutiny (kontinuální ambulantní peritoneální dialýza – CAPD). Při použití přístroje se většina výměn soustředí na noční dobu, přes den je břišní dutina prázdná či napuštěná (peritoneální dialýza s pomocí cykleru, přístroje pro automatizovanou peritoneální dialýzu – CCPD). Retinovaná voda se z organismu odstraňuje stejně jako u hemodialýzy konvekcí (z krve do břišní dutiny), hnací silou však není hydrostatický tlak, ale tlak osmotický (dialyzační roztok, který se napouští do břišní dutiny, je hyperosmolární).

Peritoneální dialyzační katétr se zavádí obvykle chirurgicky a v břišní stěně je pevně fixován (prorůstáním vaziva do dakronových manžet v jeho podkožním průběhu). Ústí katétru („exit site“) je při ideálním průběhu zcela klidné, bez barevných změn a bez sekrece. Jakékoliv změny nesmíme podcenit, jsou přímo spojené s rizikem indukce peritonitidy. Na katétru je upevněná koncovka a na ni se nasazuje set s vaky.

Peritoneální dialýza je prototypem domácí dialyzační léčby, kontroly pacienta probíhají tedy méně často, obvykle jedenkrát měsíčně. Významný důraz je kladen na přesnost a preciznost při léčbě (aseptická manipulace s konektorovým systémem, sledování bilance tekutin, ošetřování okolí zevního vyústění katétru – tzv. exit site, apod.).

Stejně jako u hemodialyzovaných pacientů se posuzuje reziduální diuréza, adekvátnost dialýzy, koncentrace daných látek v krvi, parametry krevního obrazu, fosfokalciový a lipidový metabolismus a stav nutrice a hydratace. Hodnotí se okolí katétru (sekret, zarudnutí, krusty) a vyšetřuje se dialyzát (kultivace). Vzestup počtu leukocytů a zejména pozitivní kultivace (peritonitida) jsou hlavní komplikací peritoneální dialýzy; pro tuto komplikaci mají střediska vypracované terapeutické postupy (intraperitoneální aplikace antibiotik podle schématu).

Nekomplikovaná peritoneální dialýza může probíhat řadu let. Je potřeba vědět, že použití glukózových roztoků znamená obligatorní přívod 100–200 g glukózy denně a že obligatorní jsou i ztráty bílkovin (kolem 8 gramů denně). Při hodnocení stavu výživy se tedy relativně často setkáme s disproporcí ve složení tělesných oddílů (vyšší procento tuku, úbytek svalové hmoty).

Koncentrace močoviny či kreatininu může být vyšší, než je zaznamenáno u pacientů v hemodialyzačním programu, kteří přicházejí k transplantaci. U peritoneální dialýzy totiž není období s postdialyzačním poklesem koncentrace katabolitů, hodnoty jsou ve vyrovnané koncentraci. Jak již bylo uvedeno, samotné koncentrace nemají výpočtní hodnotu, pokud nevezmeme do úvahy i celkovou účinnost léčby (dávku dialýzy) a přívod živin v potravě. U pacientů s peritoneální dialýzou se prakticky nesetkáme s hyperkalémií, hypokalémie naopak není výjimečná (pozor na malnutrici).

2.5 Pravidelné dialyzační léčení

Termín PDL (pravidelné dialyzační léčení) je používán ve spojení s dialyzačním léčením chronického selhání ledvin. Obvykle jde o tři hemodialýzy týdně. Jedna hemodialýza (či jakákoliv mimotělní hemoelimační procedura) trvá přibližně 4–5 hodin, s možnými změnami délky či frekvence podle ordinace pracoviště. U nekomplikovaných pacientů, kterých je většina, jde o výkon ambulantní, tj. pacient přichází z domova a tam se po dialýze opět hned vrací. Dialyzační střediska jsou buď samostatná (plně ambulantní), či nemocniční (buť v ambulantním provozu), akutní pracoviště jsou obvykle nemocniční. Pacient může být do své léčby zapojen („limited-care“ či „self-care“), nejvyšší samostatnost má domácí hemodialyzační léčení (u nás zcela výjimečné, ve světě zaznamenává určitou renesanci při programu denních dialýz, které nepochybně významně laboratorní i klinický stav pacienta zlepšují) [16].

Jednotlivá hemodialyzační procedura je jen částí komplexní péče o pacienta se selháním ledvin. Jeho pravidelné sledování zahrnuje klinické vyšetření při každé hemodialýze a pravidelné laboratorní sledování. Úskalí interpretace některých laboratorních parametrů je zmíněno samostatně (viz dále).

„Achillovou patou“ dialyzačního léčení je stále cévní přístup. Principem je zajistit přítok krve do mimotělního okruhu, a to opakovaně (dostatečný přítok krve, dlouhodobá životnost zkratu). Hyperkinetická cirkulace je obvykle dobře tolerována (přetížení nastává jen u již postiženého myokardu). Po transplantaci ledviny se obvykle cévní přístup ponechává funkční, avšak není jisté, zda je to z hlediska dlouhodobé funkce myokardu zcela správný postup [17]. V malých souborech je popsáno, že chirurgické uzavření fistule v potransplantačním období zmírnilo hypertrofii levé komory, avšak není jasné, zda to může znamenat snížení mortality či morbiditu. V současnosti zůstává na individuálním posouzení, kdy zvažujeme riziko selhání štepů (a nutnost nové fistule) proti kardiiovaskulární zátěži ponechané cévní spojky.

2.6 Princip integrované dialyzačně-transplantační péče

Protože všechny metody náhrady funkce ledvin jsou zaměnitelné (ve smyslu zajištění určité náhrady funkce ledvin), nastává mezi nimi výběr, přinejmenším při zahájení terapie. Transplantace, s výjimkami transplantací ledvin od žijících dárců, časově volitelná ale není. Diskuse, kterou z dialyzačních metod zvolit (jako první), jsou stále aktuální. Tzv. strategie integrovaného přístupu („integrated approach“) považuje za první volbu peritoneální dialýzu a až po vyčerpání možností této metody přechod na hemodialýzu; optimálně v mezidobí pacient podstoupí transplantaci ledviny [18]. Zastánci tohoto přístupu vycházejí i z některých pozorování, že výsledky transplantací mohou být u peritoneálně dialyzovaných pacientů lepší. Nutno ale podotknout, že nejlepším řešením je preemptivní transplantace ještě před zahájením dialyzační léčby. V úvahu připadá preemptivní zařazení na čekací listinu v době, kdy lze očekávat zahájení dialyzační léčby do 3 měsíců, nebo pokud GFR poklesne pod 0,17 ml/s. Transplantace ledviny od žijícího dárce pak představuje jasnou výhodu spočívající v naplánování operace do doby, kdy ledviny selhávají, ale nejsou zatím přítomny uremické komplikace.

2.7 Klinický obraz pacienta léčeného dialýzou

Pacient v dialyzačním programu může žít kvalitní život i několik desítek let, častěji však ho provázejí určité chronické i akutní komplikace a jeho očekávaná délka života je významně zkrácená ve srovnání s osobami stejného věku a pohlaví. Nejčastější příčinou úmrtí (až 50 % všech příčin) jsou kardiovaskulární komplikace, druhé v pořadí s přibližně 20 % jsou infekční komplikace.

Do spektra klinických komplikací selhání ledvin patří funkční a často i morfologické změny prakticky všech orgánů. Jsou podmíněny především metabolicky (například osteopatie, polyneuropatie, hypertrofie srdeční svaloviny, změny struktury cév, malnutrice, porucha imunitních funkcí) a rozvíjejí se postupně v dlouhodobém časovém horizontu. Včasná a cílená léčba může tyto komplikace přinejmenším zmírnit. Dialyzační léčení samo o sobě představuje další časové období, kdy tyto komplikace postupují [19].

2.7.1 Kardiovaskulární systém

Kardiovaskulární riziko úmrtí je u dialyzovaných obecně 10–20krát vyšší. Je změněna struktura i funkce myokardu i cév. Jen 15 % pacientů zahajujících dialyzační program má normální echokardiografický nálezu, naopak až 70 % z nich má hypertrofii levé komory a přibližně 15 % trpí chronickým srdečním selháním. Častá je systolická i diastolická dysfunkce. Někdy se pro morfologické a následně i funkční změny užívá termín „uremická kardiomyopatie“, který však není jednotně definován.

Rizikové faktory kardiovaskulárních změn jsou při selhání ledvin rozdělovány na „tradiční“ (v rámci známých kardiovaskulárních rizik běžné populace), dále „uremia related“, neboli spojené se selháním ledvin (metabolické důsledky – vliv uremických toxinů a retinovaných molekul a jejich metabolických interakcí, zvýšená koncentrace homocysteinu, uremická dyslipoproteinémie, akcelerovaný a zesílený oxidační stres, endotelová dysfunkce, fosfokalciová dysbalance apod.) a „dialysis related“, tj. se vztahem k dialyzační proceduře (zejména dříve zvažovaná nekompatibilita procedury). Pro volumové přetížení je významná hyperhydratace a hyperkinetická cirkulace, podmíněná anémií a případně cévní dialyzační spojkou. Pro tlakové přetížení je rozhodující hypertenze a změny struktury cév (kromě aterosklerózy, která je akcelerovaná, je pro selhání ledvin příznačná porucha elasticity a distenzibility, tzv. „stiffness“ neboli ztuhnutí). Morfologicky jsou tedy cévy postiženy kombinací aterosklerózy a arteriosklerózy. K jejímu rozvoji přispívá výrazně porucha metabolismu vápníku a fosforu; tzv. kalcifikační skóre je násobně až exponenciálně vyšší ve srovnání s běžnou populací [20].

Kardiovaskulární riziko zůstává i v současnosti stále vysoké. Pozitivní však je, že koronární intervence a další léčebné kardiologické postupy jsou dnes dostupné na špičkových pracovištích i pro pacienty v dialyzačním programu a že poznatky o patogenezi umožnily kontrolu alespoň některých rizikových faktorů (hydratace, anémie, fosfokalciového metabolismu, adekvátnosti dialýzy, minimalizace důsledků inkompatibility, zánětu).

2.7.2 Nutriční stav

Nutriční stav pacientů v dialyzačním programu je palčivým problémem [21]. Přibližně jedna třetina pacientů má velmi špatnou až špatnou chuť k jídlu (anorexii), spojenou s nízkým příjmem potravy, komorbiditou a mortalitou. Důvodem nechutenství mohou

být nejen „uremické toxiny“ (zvýraznění anorexie při neadekvátní dialýze), ale například i nadměrný počet či nevhodná skladba předepsaných perorálních léků či psychosociální problémy pacienta včetně deprese. Tzv. „uremická malnutrice“ je komplexním důsledkem nejen prostého sníženého příjmu potravy (proteino-kalorická malnutrice), ale zejména důsledkem zánětu (syndrom MIA) [22]. K příčinám malnutrice, kterou trpí přibližně jedna až dvě třetiny pacientů v dialyzačním programu, patří nedostatečný přívod potravy, komorbidita, metabolické a hormonální změny při selhání ledvin (inzulinorezistence, rezistence na růstový hormon, metabolická acidóza) [21].

Nutriční porucha se s délkou dialyzačního léčení obvykle stává více vyjádřenou. V dlouhodobém sledování dialyzovaných pacientů ubývá proteinová hmota (a relativně přibývá tuk). Doporučený přívod bílkovin založený na bilančních studiích by měl být 1,2 až 1,4 g/kg/den pro hemodialýzu a 1,2–1,5 g/kg/den pro peritoneální dialýzu.

Vztah mezi BMI a mortalitou má podobu „U“ či „J“ křivky rizika. Při BMI nad 30 či pod 20 se dlouhodobé přežívání významně zkracuje.

V budoucnu bude nepochybně nutriční aspekt nabývat na významu a budou k němu směřovat další intervence.

2.7.3 Imunitní systém

Při dialyzační terapii jsou porušeny specifické i nespecifické obranné mechanismy [10, 11]. V patogenezi poruch imunity se uplatňují retinované molekuly a toxiny (např. p-krezol), ale pravděpodobně i změna metabolismu železa (parenterální aplikace), deficit kalcitriolu, nutriční poruchy a mnohé další. Důsledkem je jednak vysoký výskyt infekcí, bakteriálních i nebakteriálních (virových, kvasinkových a parazitárních), jednak tzv. chronický zánět (viz dále).

Infekce jsou první až druhou nejčastější příčinou hospitalizací a druhou nejčastější příčinou úmrtí (75 % z těchto úmrtí je na sepsi) dialyzovaných. Relativní riziko sepse je u chronicky hemodialyzovaných osob 50–100krát vyšší. Projevy přitom nemusí zdaleka být typicky vyjádřené, naopak mohou být mitigované či atypické (jen mírné a přechodné zvýšení teploty, celková únava bez lokálních obtíží apod.). Tuberkulóza je 10–100krát častější a je třeba na ni myslet u všech plicních výpotků, perikarditid, nočních subfebrilií, neprospívání a chronického kašle. Častější než v běžné populaci jsou nejen její plicní, ale zejména mimoplicní formy. K častým infekcím při dialýze dále patří endokarditida (opět pozor na klinicky málo nápadný průběh), bakteriální záněty kloubů, málo nápadné infekce ponechaných trombózaných plastových zkratů. K diagnóze je třeba opakovaný odběr hemokultur bez ohledu na teplotu, zobrazovací a laboratorní vyšetření, přičemž podle našich zkušeností CRP nemusí být spolehlivé, zatímco zvýšené procento nezralých forem a tyčí v diferenciálním rozpočtu bílých krvinek je příznačné.

Infekce dialyzovaných pacientů je třeba léčit plnou dávkou antibiotik a po dostatečně dlouhou dobu (infekce zlatým stafylokokem nejméně 3 týdny, v případě bakteriémie nejméně 6 týdnů). Ve vztahu k transplantaci je potřeba zvažovat riziko relapsu a včas pokrýt pacienta antibiotiky.

Infekční hepatitida (B či C) je naštěstí stále méně častá, její průběh je však chronický. K posouzení stavu a stupně nemoci je nutná konzultace hepatologa.

Velmi často diskutovanou oblastí v současné době je „chronický zánět“ u pacientů se selháním ledvin. Jeho geneze je komplexní a není dána jen poruchou imunitních

mechanismů, spíše je podmíněna jejich opakovanou stimulací. Není jisté, co vše patří mezi tyto stimulatory. Zvažují se infekční i neinfekční děje. Z infekčních například periodontitida či jiné málo nápadné chronické infekce. Ty však nevysvětlí tak vysoký výskyt chronického zánětu (zvýšenou až vysokou koncentraci CRP má 30–50 % dialyzovaných pacientů). K příčinám se řadí metabolické změny spojené se selháním ledvin (například produkty pokročilé glykace, akumulace ADMA a mnohé další), ale i s dialyzační procedurou (pyrogeny z dialyzačního roztoku apod.). Chronický zánět je spojen s neprospíváním, s poruchou nutrice a s výrazně zhoršenou prognózou. Syndrom MIA (malnutrition-inflammation-aterosclerosis) vyjadřuje spojení s postižením cév a vazbu ke kardiovaskulárním komplikacím. Pacient s tímto syndromem musí být velmi podrobně vyšetřen (vyloučení infekce) a musí být zkontrolována jeho dialyzační strategie (kvalita dialyzační procedury), nutriční stav a přívod potravy. Podle našich zkušeností se jeví, že takto cílená individuální péče může postupně stav pacienta alespoň částečně zlepšit.

2.7.4 Metabolismus vápníku a fosforu

Porucha fosfokalciového metabolismu je u pacientů na čekací listině k transplantaci pravděpodobně kompenzována dlouhodobým sledováním a úpravami hodnot kalcia, fosforu a parathormonu. Vlastní patogeneze a manifestace poruchy metabolismu vápníku a fosforu jde ovšem nad rámec této publikace. Je vhodné upozornit na spojitost s kardiovaskulárním postižením (cévní komponenta kostní nemoci).

Aktuální laboratorní nálezy mohou být různé. Hypofosfatémie je zcela výjimečná a je suspektní z malnutrice, hyperfosfatémie sama o sobě není kontraindikací k provedení transplantace a je možné její řešení posunout. Hypokalcémie je poměrně častá a jen výjimečně je symptomatická. Pak ji lze upravit aktuálním zvýšením přívodu kalcia. Hyperkalcémie může být zaznamenána krátce po skončení hemodialýzy (při použití roztoku s obsahem 1,75 mmol/l kalcia), pak se upraví spontánně. Jiným důvodem může být léčba kalciovými preparáty a/nebo vitaminem D. Vzhledem k arytmogennímu riziku je potřeba kalcémii upravit, obvykle manipulací kalcia v dialyzačním roztoku. Akutně působí snížení kalcémie *cinakalcet*. Koncentrace parathormonu nemá z hlediska transplantability podstatný význam, ovšem u některých pacientů s akcentovanou, avšak dosud kompenzovanou hyperparatyreózou se po transplantaci může manifestovat prudké zhoršení (demaskování tzv. terciární hyperparatyreózy). Tento stav je indikací k urgentní či akutní paratyreoidektomii.

Léky, které pacient užívá před transplantací, nemusí být po transplantaci nutné či dokonce ani vhodné. Chronickou medikaci obvykle upravujeme, pro medikaci cílenou na fosfokalciový metabolismus to platí obzvláště významně. Vazače fosfátů podáváme jen, pokud přetrvává hyperfosfatémie, metabolity vitaminu D podle hodnot kalcémie, fosfatémie, PTH a případně i alkalické fosfatázy, *cinakalcet* může indukovat nejen hypokalcémii, ale zejména pozor na kolísání koncentrací fosforu.

Potransplantační hypofosfatémie je nově spojována s fosfaturickým faktorem FGF-23 a je předmětem výzkumu.

2.7.5 Anémie

Anémie je průvodní komplikací selhání ledvin. Hlavní příčinou je nedostatečná produkce erythropoetinu v odpovědi na hypoxemický stimul. Endogenní erythropoetin

je syntetizován v buňkách peritubulární kapilární sítě nativních ledvin a při zániku funkčního renálního parenchymu tato sekreční schopnost ledvin klinicky významně klesá. Nízké koncentrace hemoglobinu jsou prognosticky nepříznivé a v současné době je významná snaha korigovat anémii již v predialyzačním období. Dostupné jsou rekombinantní erytropoetiny a jejich další modifikace (souhrnně označované jako erythropoiesis stimulating agents – ESA). Součástí léčebné strategie je vyloučení resp. úprava všech stavů, které by anémii zhoršovaly, nebo znamenaly rezistenci na léčbu ESA (zejména zajištění odpovídajících zásob železa).

V současné době je za cílovou koncentraci hemoglobinu považována hodnota vyšší než 110 g/l a nedoporučuje se zvyšovat nad 130 g/l. Koncentrace feritinu má být alespoň 100 µg/l či vyšší (až do 500–800 µg/l), saturace transferinu nad 20 %. Při interpretaci těchto ukazatelů je nutno znát stav nutrice a přítomnost či nepřítomnost zánětu (feritin je proteinem akutní fáze zánětu). S dalšími faktory rezistence na léčbu se setkáme dnes významně méně často (fibróza kostní dřeni při hyperparatyreóze, intoxikace hliníkem). Deficit vitamínu B₁₂ není častý, i když se stoupajícím podílem vysokopropustných membrán ho přinejmenším teoreticky můžeme očekávat, stejně jako deficit kyseliny listové. Hemolýza v mimotělním okruhu je vysoce nepravděpodobná. Nutriční komponenta anémie, resp. její úpravy, je závislá na celkovém stavu nutrice, který může být snížen.

V současné době lze předpokládat, že anémie je u nás léčena a kompenzována u všech pacientů čekajících na transplantaci. Pokud zjistíme aktuální předtransplantační dekompenzaci, je vždy suspektní z recentní krevní ztráty a je nutno ji objasnit.

2.7.6 Další chronické komplikace

Nefrogenní systémová fibróza byla popsána poprvé v roce 1997. Jsou referovány izolované případy, pravděpodobně v souvislosti s podáním kontrastní látky na bázi gadolinia při magnetické rezonanci. Tyto kontrastní látky se nyní při snížení funkce ledvin pod 0,25 ml/s nedoporučují [19].

Dvě třetiny až tři čtvrtiny pacientů v dialyzačním programu trpí nespavostí se špatným usínáním a udržením spánku. Nespavost je provázána vyšší nemocností, horší kvalitou života a depresí.

Syndrom neklidných nohou je charakterizován nutkáním pohybovat končetinami, dyskomfortem končetin, motorickým neklidem, zhoršením příznaků v klidu, dočasným zlepšením při pohybu a zhoršením v průběhu dne a v noci. Vyskytuje se až u jedné pětiny dialyzovaných pacientů. Jako první volba terapie se doporučují dopaminergní agonisté (*levodopa* aj.), alternativou je *gabapentin*, méně vhodné jsou benzodiazepiny. Podmínkou úpravy je adekvátní, tj. dostatečně účinná, dialýza, korekce anémie a malnutrice. Sami často používáme vysoké dávky *pyridoxinu* parenterálně.

Spánková apnoe je popisována asi u pětiny pacientů při dotazníkových šetřeních, ale podstatně více při polysomnografii. Stejně jako u běžné populace je možná souvislost s kardiovaskulárním poškozením, bližší spojitosti nejsou dosud známy.

Uremický pruritus je nepříjemnou komplikací, jejíž výskyt sice klesá, ale u některých pacientů úporně přetrvává. Jeho patofyziologie je nejasná, nepochybná (avšak nikoliv nezbytná) je souvislost s poddialyzovaností, vysokým fosfokalciovým součinem a spíše v minulosti s chronickými hepatitidami. Je možná souvislost s neuropatií. Často je souběžně porucha spánku. Nejasná je role zánětu (porucha subpopulací lymfocytů

s akcentací Th1 odpovědi). Terapie je velmi svízelná, nedávno bylo navrženo použití stimulace κ -receptorů (příkladem je *nalfurafin*). Může se použít lokální terapie (GLA – kyselina γ -linoleová), zkouší se i akupunktura.

Komplikace s cévním přístupem jsou především akutní resp. akutně se manifestující (zánět, trombóza, steal syndrom, syndrom žilní hypertenze). Vzhledem k iniciálním nenápadným projevům je potřeba cévní přístup před transplantací cíleně prohlédnout. Dlouhodobě je cévní přístup z kardiovaskulárního hlediska dobře tolerován, obvykle dosahovaný průtok krve zkratem nevyvolává manifestní hyperkinetickou cirkulaci. Nejasný a dosud pouze hypotetický je vztah cévního přístupu a plicní hypertenze.

2.8 Dlouhodobě dialyzovaný pacient

Dialyzační terapie i přes nesporné pokroky nezajistí, aby došlo k plné úpravě stavu pacienta [19]. Z tohoto pohledu je vhodnější provést transplantaci co nejdříve. Je známo, že přežití štěpů u dlouhodobě dialyzovaných je kratší.

U pacientů se s prodlužující délkou dialyzačního léčení snižuje podíl svalové hmoty (tzv. lean body mass) a buď se celkově snižuje tělesná hmotnost, nebo zůstává zachována, avšak souběžně se zvýšením podílu tuku. Svalová tkáň je hypotrofická, z kombinovaných příčin se rozvíjí myopatie a polyneuropatie.

Výkonnost a fyzická zdatnost dlouhodobě dialyzovaných pacientů je nižší a opět se s prodlužující délkou léčení snižuje. Je obecně nižší i orgánová a funkční rezerva a kterýkoliv orgán snáze manifestuje poruchu či selhání i při menší zátěži. Myopatie je velmi častá, postihuje zejména m. kvadriceps a m. iliopsoas, úbytek svalové hmoty nacházíme zejména u pacientů s deficitem vitaminu D, s acidózou, malnutricí, a u těch, co mají sníženou fyzickou aktivitu. Zdůrazňuje se význam fyzického tréninku pro prevenci a i pro alespoň částečnou obnovu svalové tkáně.

U dialyzovaných pacientů může být poměrně často nechutenství, a to i při adekvátní dialýze neboli nepřítomnosti tzv. uremických příznaků, kde nechutenství znamená časný příznak [21]. Praktická zkušenost ukazuje, že opomíjenou příčinou je léková polypragmazie – je tedy vhodné počet předepsaných léků minimalizovat. Pozor i na gastrointestinální slizniční léze a krvácení, jejichž zdrojem jsou výrazně častěji než u běžné populace angiodysplazie cév stěny žaludku i střev.

U pacientů v dialyzačním programu se mohou vyskytnout častěji karcinomy resp. maligní nádory, např. karcinom ledviny. Není jasné, která vyšetření a jak často provádět, většina pracovišť provádí jedenkrát ročně nativní snímek srdce a plic a případně i abdominální sonografii a sonografii ledvin.

Z výše uvedeného vyplývá, že chronicky dialyzovaný pacient je sice v ambulantním ošetřování, ale se sníženými funkčními rezervami a se zvýšeným rizikem četných komplikací.

Při dlouhodobém sledování dialyzovaného pacienta je třeba vědět, že každé zvýšení teploty je suspektním projevem mitigované infekce, jejíž důsledky mohou být fatální. Při pátrání po focusech je nutno zvažovat nejen ty „klasické“ (ORL oblast, zubní fokusy, endokarditida), ale i na první pohled asymptomatickou starou trombotizovanou píštěl či jiné obvykle méně zvažované lokalizace, včetně například periodontitidy.

2.9 Interpretace laboratorních nálezů

Ne vždy snadná je interpretace laboratorních nálezů [23]. Většina odběrů je prováděna před hemodialýzou a tento časový vztah se při interpretaci nálezů i předpokládá. Některé parametry jsou následnou hemodialýzou podle očekávání významně ovlivněny (urea, kreatinin, fosfatémie, kalémie atd.). Je však třeba vědět, že během hemodialýzy dochází zároveň k hemokoncentraci a látky vázané na bílkoviny tak mohou zdánlivě stoupat. Ze stejného důvodu se zvyšuje i hematokrit a hemoglobin. Leukocyty se bezprostředně po napojení mimotělního okruhu významně v krvi snižují; spolehlivě lze interpretovat až odběr s odstupem 12 hodin po dialýze. Samotné koncentrace močovin (a většinou i kreatininu) nejsou zas tak významné, jak se někdy soudí – záleží na podílu přijaté potravy (rychlost produkce močoviny významně ovlivní strmost mezidialyzačního nárůstu močoviny). Je třeba zvažovat i metabolickou acidózu (během hemodialýzy je upravena a krátce po hemodialýze může přetrvávat i alkalóza).

Koncentrace CRP i hsCRP jsou často zvýšené, toto zvýšení se nikdy nesmí podcenit. Protože část pacientů má koncentraci CRP v normě, nelze automaticky vyšší hodnoty připsat selhání ledvin či dialýze.

Sérová amyláza bývá někdy zvýšena přibližně o polovinu, stejně jako lipáza, aniž by šlo o pankreatitidu. Aminotransferázy bývají naopak v nižším pásmu referenčního rozmezí, neboli jakákoliv elevace je již suspektní z hepatální léze. Lze je odebrat kdykoliv během dialýzy, procedurou nejsou ovlivněny.

Kardioenzymy mohou být při selhání ledvin nespecificky mírně zvýšeny (CK-MB i troponiny), toto zvýšení je však vždy nutno posuzovat jako rizikové pro koronární příhodu, byť se nemusí prokázat. Tumorové markery jsou obvykle spolehlivé, resp. odchylky vlivem selhání ledvin jsou malé (například koncentrace CA125 je u peritoneálně dialyzovaných pacientů někdy zvýšená).

Koncentrace homocysteinu bývají vyšší přibližně čtyřnásobně, zejména u těch pacientů, kde je deficit pyridoxinu a kyseliny listové. Koncentrace LDL-lipoproteinů jsou obvykle vyšší, koncentrace HDL jsou buď v normě či vyšší, častá je hypertriacylglycerolémie.

Koagulační testy jsou u nekomplikovaných nemocných s příslušným odstupem od dialýzy obvykle v normě (INR a APTT), jen koncentrace fibrinogenu je někdy vyšší (fibrinogen stoupá zejména u zánětu, stejně tak i plazmatický koagulační faktor VIII). Počet destiček je zpravidla normální a porucha funkce destiček u dobře dialyzovaných pacientů není klinicky významná (vzhledem k téměř obligatorní léčbě anopyrinem je však třeba počítat s poruchou funkce destiček z této příčiny).

2.10 Chronická medikace dialyzovaných pacientů

Chronická medikace dialyzovaných pacientů je ordinována ve snaze co nejvíce přispět k prevenci a léčbě těch komplikací a stavů, vznikajících nedostatečnou eliminací katabolitů a vody během dialýzy. Někdy jde o léky cílené pro dialyzované pacienty (analog vitamínu D, cinakalcet, vazače fosfátů v zažívacím traktu), jindy o léky užívané ve stejné indikaci i u ostatní populace (například antihypertenziva).

K nejčastěji předepisovaným lékům patří diuretika resp. *furosemid* (pokud ovšem pacient není anurický), antihypertenziva (zastoupeny jsou prakticky všechny kategorie

těchto léků), vazače fosfátů v zažívacím traktu (součást komplexní prevence a léčby hyperfosfatémie), antiagregancia (obvykle *anopyrin*) a méně často antikoagulancia (s výjimkou antikoagulace při dialýze). Relativně často je ordinována protektivní medikace pro žaludeční sliznici (např. *omeprazol*), běžný je *alopurinol*, část pacientů užívá analoga či metabolity vitamínu D resp. léky se supresivním potenciálem na činnost příštítných tělísek (*cinakalcet*). Postupně se rozšiřuje podávání statinů. Některá pracoviště podávají suplementární dávky *kyseliny listové* a *pyridoxinu*. Je třeba počítat i s častějším užíváním hypnotik, trankvilizérů, antidepresiv a analgetik. Počet tablet, které má pacient dlouhodobě předepsány, tak snadno přesáhne deset, a v praxi nezřídka převyší i dvacet. Spolupráce s medikamentózní léčbou pak může být problematická. V posuzování aktuálního stavu pacienta je též potřeba zvažovat dobu podání léku a jeho biologický poločas, resp. jeho změny při selhání ledvin a dialýze.

Literatura

1. National Kidney Foundation. K/DOQI, clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002, 39 (Suppl 1), S1–S266.
2. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1). *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002, 17 (suppl.7).
3. LEVEY, AS., ECKARDT, KU., TSUKAMOTO, Y., LEVIN, A., CORESH, J., ROSSERT, J., DE ZEEUW, D., HOSTETTER, TH., LAMEIRE, N., EKNOYAN, G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.*, 2005, 67, p. 2089–2100.
4. TEPLAN, V., et al. *Praktická nefrologie*. 2. přepracované vydání, Praha : Grada – Avicenum, 2006. ISBN 80-247-1122-2.
5. TESAŘ, V., SCHUCK, O., et al. *Klinická nefrologie*. Praha : Grada – Avicenum, 2006, ISBN 80-247-0503-6.
6. PERICO, N., CODREANU, I., SCHIEPPATI, A., REMUZZI, G. Prevention of progression and remission/regression strategies for chronic renal diseases: can we do better now than five years ago? *Kidney Int.*, 2005, 98, p. 21–24.
7. WAUTERS, JP., LAMEIRE, N., DAVISON, A., RITZ, E. Why patients with progressing kidney disease are referred late to the nephrologist: on causes and proposals for improvement. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005, 20, p. 490–496.
8. GRASSMANN, A., GILBERTE, S., MOELLER, S., BROWN, G. ESRD patients in 2004: global overview of patients numbers, treatment modalities and associated trends. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005, 20, p. 2587–2593.
9. SULKOVÁ, S., et al. *Hemodialýza*. Praha : Maxdorf-Jessenius, 2000, ISBN 80-85912-22-8.
10. DAUGIRDAS, JT., BLAKE, PG., ING, TS. (eds) *Handbook of dialysis*. 4th ed., Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins, 2007, p. 1–774.
11. MORTON, AR., WINTER, MA. The problem with Kt/V: dialysis dose should be normalized to metabolic rate not volume. *Semin. Dial.*, 2007, 20, p. 12–15.
12. KOOMAN, J., BASCI, A., PIZZARELLI, F., CANAUD, B., HAAGE, P., FOUQUE, D., KONNER, K., MARTIN-MALO, A., PEDRINI, L., TATTERSALL, J.,

- TORDOIR, J., VENNEGOOR, M., WANNER, C., WEE, P., VANHOLDER, R. EBPG guideline on haemodynamic instability. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007, 22 (Suppl.7), p. ii22–ii44.
13. WYSTRYCHOWSKI, G., LEVIN, NW. Dry weight: sine qua non of adequate dialysis. *Adv. Chronic Kidney Dis.*, 2007, 14, p. 10–16.
14. LOCATELLI, F., DI FILIPPO, S. Clinical aspects of haemofiltration. *Contrib. Nephrol.*, 2007, 158, p. 185–193.
15. BEDNÁŘOVÁ, V., DUSILOVÁ SULKOVÁ, S. *Peritoneální dialýza*. Praha : Maxdorf Jessenius, 2007.
16. SURI, RS., NESRALLAH, GE., MAINRA, R., GARG, AX., LINDSAZ, RM., GREENE, T., DAUGIRDAS, JT. Daily hemodialysis: a systematic review. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006, 1, p. 33–42.
17. UNGER, P., WISSING, K. Arteriovenous fistula after renal transplantation: utility, futility or threat? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006, 21, p. 254–257.
18. DAVIES, SJ., VAN BIESEN, W., NICHOLAS, J., LAMEIRE, N. Integrated care. *Perit. Dial. Int.*, 2001, 21 (Suppl 3), p. S269–S274.
19. AGARWAL, R., MEHROTRA, R. End-stage renal disease and dialysis. *NephSAP*[®] (Nephrology Self-Assessment Program), 2007, 6 (No 3), p. 117–197.
20. MENON, V., GUL, A., SARNAK, M. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney Int.*, 2005, 68, p. 1413–1418.
21. PUPIM, LB., IKIZLER, TA. Uremic malnutrition: new insights into an old problem. *Semin. Dial.*, 2003, 16, p. 224–232.
22. KAYSEN, GA. The microinflammatory state in uremia: cause and potential consequences. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001, 12, p. 1549–1557.
23. ROBITAILLE, R., LAFRANCE, JP., LEBLANC, M. Altered laboratory findings associated with end-stage renal disease. *Semin. Dial.*, 2006, 19, p. 373–380.

3 Historické aspekty transplantací ledvin

Jaroslav Hejnal, Ivo Matl

Transplantace životně důležitých orgánů jsou dnes přijímány se samozřejmostí jako běžné léčebné metody. Málo však je známo o atmosféře, která byla výrazem negativního nazírání na možnosti chirurgických výkonů vůbec na přelomu 19.–20. století, kdy jen několik jednotlivců nacházelo odvahu posouvat stávající úroveň medicínských znalostí a neustrnout na tehdejších dogmatech. Dokumentuje to i výrok vídeňského chirurga Billrotha, který ještě na konci 19. století poté, co prof. Rehn referoval o úspěšném chirurgickém ošetření bodné rány srdce, prohlásil, že ten kdo se z chirurgů pokusí o suturu poraněného srdce, ztratí respekt u svých kolegů.

Při zpětném pohledu na historické aspekty transplantací ledvin můžeme zaznamenat několik etap charakterizovaných různými postoji k nové problematice, i když pochopitelně ovládaných společným motivem, tj. nahradit chorobně postiženou funkční ledvinu zdravým, plně funkčním orgánem.

3.1 První pokusy

Pomineme-li mytické údobí, ve kterém vystupuje do popředí zejména legenda o dvou svtcích, Kosmasu a Damianovi, kteří byli zobrazováni při náhradě odumřelé dolní končetiny novou, jsou první zmínky o přenosech orgánů, z nich hlavně ledvin, zaznamenány na přelomu 19. a 20. století. Šlo o pokusy na různých zvířecích druzích, zejména na psech, které byly vedeny především snahou o zvládnutí chirurgické techniky. První úspěšná transplantace ledviny je připisována vídeňskému chirurgovi Ullmanovi, který o ní referoval v roce 1902 [1]. Šlo o autologní heterotopickou transplantaci s tím, že ledvina byla u psa napojena na krční cévy, s ureterem volně vyústěným suturou kůže. Ledvina obnovila sekreci moče, která ustala po několika hodinách. Při následné pitvě byl zjištěn trombotický uzávěr tepenné i žilní anastomózy.

Za zcela významný přínos v této problematice je nutno považovat francouzským chirurgem Carrelem vypracovanou techniku cévních rekonstrukcí, publikovanou v roce 1902, jejíž principy mají svou platnost dodnes [2]. Z chirurgického hlediska úspěšné Carrelovy pokusy s transplantacemi různých orgánů vedly několik evropských chirurgů k využití zvířecích ledvin k náhradě afunkčních ledvin i u lidí. Jako první tak učinil francouzský chirurg Jaboulay v roce 1906 [3]. V té době byly ledviny umísťovány tak jako u dřívějších experimentů heterotopicky, zejména na krku, paži nebo v tříslech nemocných v konečných fázích urémie, pochopitelně bez zřetelného úspěchu s tím, že určitý náznak funkce ustával v průběhu několika hodin, maximálně dnů. Tato skutečnost vedla ke změně indikace ke xenotransplantacím ledvin v tom smyslu, že měly u nemocných s akutním onemocněním ledvin překlenout svou krátkodobou funkcí afunkční fázi ledvinového onemocnění. Od těchto nepřesvědčivých počátků to trvalo řadu dalších let, než došlo začátkem padesátých let minulého století k oživení zájmu o tuto problematiku. Výjimkou byl rok 1936, kdy ukrajinský chirurg Voronov publikoval zprávu o první alotransplantaci ledviny u lidí s jejím napojením na cévy v pravém třísle [4]. Šlo o 26letou ženu, která se pokusila o sebevraždu požitím chloridu rtuťnatého, což byl tehdy častý způsob páčání sebevražd. Dárce byl starší

muž, který zemřel po úraze hlavy 6 hodin před odběrem. Voronov předpokládal, že i krátkodobě fungující transplantát by mohl umožnit zotavení poškozených ledvin, bohužel se tak nestalo a žena zemřela. Zajímavé je, že už tehdy měl Voronov určitou představu o imunologickém charakteru odhojení transplantátu a domníval se, že otrava rtutí svým negativním působením na slezinu a lymfatické uzliny by mohla alespoň částečně ztlumit odmítavou reakci organismu [5]. V následujících letech uskutečnil dalších 5 obdobných alotransplantací ledvin se stejným nepříznivým výsledkem.

Základy poznání o imunitní aloreaktivitě položil Peter B. Medawar v roce 1943 [6]. Poznatky získané na králících využil k léčbě popálenin válečných letců kožními aloštěpy a zjistil, že respektování krevních skupin není jedinou podmínkou pro úspěšný přenos. V odmítnutých štěpech byla popsána kulatobuněčná infiltrace. Medawar vyslovil teorii „aktivní imunity“ odpovídající dnešní představě rejekce alogenního štěpu, avšak význam lymfocytů v té době nebyl ještě pochopen a rejekce byla spojována spíše s protilátkovou odpovědí. Objevuje se však již pojem akcelerované rejekce 2. štěpu. Překvapivě se již v této době vyvíjela imunogenetika, i když bez souvislosti s transplantací problematikou, a v roce 1948 definovali Gorer a Snell u myši lokus H jako pozdější H-2 histokompatibilitní lokus [7].

3.2 Počátky alotransplantací

Obnovu zájmu o problematiku transplantací je možno pozorovat znovu na počátku padesátých let 20. století. Tehdy začalo souběžně několik francouzských chirurgů (Kuss, Hamburger, Dubost, Servelle) s alotransplantacemi ledvin, odebraných od zemřelých dárců [8, 9]. Změnila se i chirurgická taktika umístěním transplantované ledviny extraperitoneálně do kyčelní jámy s napojením na pánevní cévy a s vyústěním ureteru do močového měchýře, což je technika přetrvávající až do dnešních dnů. Nelze přitom nepřipomenout, že při získávání ledvin k transplantaci praktikovali postup dnes jednoznačně odmítaný jako amorální a neetický, tj. odběry od popravených zločinců. Z tohoto období jsou i zprávy o prvních transplantacích ledvin od živých dárců, kdy matka darovala ledvinu svému synovi, u něhož byla po dopravním úrazu provedena nefrektomie solitární ledviny. Funkce transplantované ledviny přetrvávala 22 dní [10]. Přibližně v téže době započali s transplantacemi ledvin i ve Spojených státech amerických v Bostonu. V přípravě k transplantaci byla poprvé použita hemodialýza. V průběhu 2 let zde bylo devíti příjemcům transplantováno 6 kadáverozních ledvin a 3 ledviny ze živých dárců po medicínsky indikované nefrektomii. V šesti případech již byla použita imunosupresivní léčba (kortizon a/nebo ACTH). U 4/9 štěpů byla zaznamenána funkce ledviny po dobu 38–180 dnů, ale příjemce s nejdéle funkčním štěpem neměl imunosupresi. Autoři tak získali dojem, že imunosuprese nemá významný vliv na výsledek transplantace [11].

Zásadním přínosem k pochopení podstaty odhojení byla transplantace ledvin mezi jednovaječnými, geneticky identickými dvojčaty provedená v roce 1954 Murrayem. Transplantovaná ledvina obnovila funkci bezprostředně po operaci a svou činnost si zachovala bez jakékoli imunosupresivní léčby dalších 20 let až do úmrtí příjemce na kardiiovaskulární komplikaci [12].

Již v těchto fázích vývoje transplantací ledvin lze zaznamenat střídání nadšeného optimismu s někdy až depresivním pesimismem vedoucím na řadu let k poklesu