

Minulost, současnost a budoucnost náhrady funkce ledvin

V. Tesař

Klinika nefrologie 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Souhrn: Představa, že selhání ledvin vede k „uremii“ retencí solutů, které jsou normálně vylučovány zdravými ledvinami, byla formulována již v 1. polovině 19. století. Objevy osmózy a koloidové membrány umožnily první pokusy s dialýzou nejdříve u zvířat a poté i u lidí v 1. čtvrtině 20. století. Dialýza se stala od poloviny 40. let minulého století metodou léčby akutního selhání ledvin a vyřešení dlouhodobého cévního přístupu umožnilo začátkem 60. let zahájit v řadě zemí program chronické hemodialýzy, který spolu s transplantací ledvin zachránil život, nebo jej alespoň významně prodloužil, milionům pacientů s chronickým selháním ledvin. V posledních 50 letech došlo k dramatickému vzestupu počtu chronicky dialyzovaných pacientů, zvýšila se bezpečnost a účinnost hemoeliminačních metod a byla zavedena účinná léčba řady komplikací chronického selhání ledvin (např. hypertenze, anémie nebo kostní choroby). Přesto je mortalita dnes převážně starších, chronicky nemocných dialyzovaných pacientů velmi vysoká a kvalita života některých z nich zůstává stále nízká. Dominujícím problémem hemodialyzovaných pacientů je vysoká kardiovaskulární mortalita, na které se, ve srovnání s běžnou populací, více než ischemická choroba srdeční podílí chronické srdeční selhání a náhlá smrt. Snížení vysoké kardiovaskulární morbidity a mortality hemodialyzovaných pacientů je velmi obtížné. Prognózu pacientů ale zřejmě může zlepšit větší využití konvektivních metod očišťování krve a frekventní hemodialýzy a také účinná léčba dyslipidemie. Pro zlepšení perspektivy hemodialyzovaných pacientů je ale nutný zejména časný záchyt pacientů s chronickou renální insuficiencí a včasné ovlivnění všech tradičních, i pro selhání ledvin specifických kardiovaskulárních rizikových faktorů u pacientů s mírnou až středně těžkou chronickou renální insuficiencí. Budoucí vývoj v oblasti náhrady funkce ledvin je obtížné předvídat. Léčba by nepochybně měla být co nejvíce individualizována, mladší pacienti by měli být léčeni časnou transplantací, peritoneální dialýzou či domácí (frekventní) hemodialýzou. U starších pacientů by měla být vedle chronické hemodialýzy maximálně využívána konzervativní léčba. Jedním z budoucích trendů v oblasti hemodialýzy může být miniaturizace, která má potenciál k širšímu použití přenosné umělé ledviny. Zajímavou perspektivu představují i buňkami proximálního tubulu potažené umělé membrány či kultivace ledviny ex vivo.

Klíčová slova: náhrada funkce ledvin – hemoeliminační metody – kardiovaskulární morbidita

The past, the present and the future of renal replacement therapy

Summary: The observation that renal failure leads to 'uraemia' through retention of solutes that would otherwise be excreted by healthy kidneys, has been formulated as early as the first half of 19th century. The discovery of osmosis and a colloid membrane facilitated the first testing of dialysis, originally in animals and in the first quarter of 20th century also in humans. In the mid 1940s, dialysis became the method of choice for the treatment of acute renal failure. At the beginning of 1960s, the development of long-term venous access made programmes of chronic haemodialysis possible in many countries. These achievements, together with kidney transplantation, saved or significantly extended life of millions of patients with chronic renal failure. The last 50 years saw a dramatic increase in the number of chronically dialyzed patients; the safety and efficacy of haemodialysis methods improved and effective treatments have been introduced of a number of complications associated with chronic renal failure (e.g. hypertension, anaemia or bone disease). Despite this, mortality of, particularly older chronically dialyzed patients, is very high and their quality of life sometimes low. High cardiovascular mortality, frequently due to chronic heart failure and sudden death (unlike ischemic heart disease in healthy population), is a dominating problem. However, it is difficult to reduce the high cardiovascular morbidity and mortality of haemodialyzed patients. Patient prognosis might probably be improved by more frequent use of convective methods of blood purification and frequent haemodialysis as well as effective management of dyslipidemia. Nevertheless, early diagnosis of patients with chronic renal insufficiency and early management of all general as well as renal failure-specific risk factors in patients with mild to moderate chronic renal insufficiency is essential if the prognosis of haemodialyzed patients is to be improved. Future developments of renal replacement therapies are difficult to predict. The treatment should be individualized; early transplantation, peritoneal or home (frequent) haemodialysis should be performed in younger patients and conservative treatment, in addition to chronic haemodialysis, should be used in older patients. Miniaturization as one of the potential future trends could facilitate the use of portable artificial kidney. Artificial membranes coated with proximal tubule cells and ex vivo kidney cultivation represent another interesting perspective.

Key words: renal replacement therapy – methods of haemodialysis – cardiovascular morbidity

Úvod

Ledviny jsou obvykle vnímány jako součást tzv. vylučovací soustavy. Pojetí ledvin jako vylučovacího orgánu je

ale přinejmenším velmi nepřesné. K vylučování slouží močové cesty, zatímco ledviny fungují spíše jako kontrolní systém zajišťující stále složení vnitřního

prostředí a objem extracelulární tekutiny. Kromě toho hrají ledviny důležitou roli v intermediárním metabolismu a katabolismu peptidů, včetně někte-

rých hormonů. Ledviny jsou také endokrinním orgánem, vytvářejí aktivní formu vitamínu D (1,25-dihydroxycholecalciferol – kalcitriol) a erythropoetin. Je tedy zřejmé, že systém odstraňující nadbytečnou vodu, elektrolyty a hromadící se katabolity není schopen nahradit všechny funkce ledvin a musí být doplněn léčbou dalších poruch spojených se selháním ledvin (např. substitucí kalcitriolu a erythropoetinu), ale také léčbou hypertenze a dyslipidemie.

Počátky nefrologie jako klinického oboru a první pokusy s dialýzou v 19. století

Počátky mikroskopické anatomie ledvin jsou nerozlučně spojeny s osobností Marcella Malpighiho, který již v roce 1666 popsal ve své knize *De Renibus ledvinná klubíčka* neboli glomeruly. Pochopení funkce ledvin v 1. polovině 19. století pak souvisí s postavou Williama Bowmana a německých fyziologů Friedricha von Frehrichse, Carla Ludwiga a Jacoba Henleho. Za zakladatele klinické nefrologie je ale pokládán Richard Bright (1789–1858), který si jako první všiml vztahu mezi patologickým nálezem na ledvinách, albuminurií a hypertrofií levé komory, a to mnoho let předtím než Frederick Akhbar Mahomed popsal zprostředkující roli hypertenze, k čemuž došlo v roce 1879 [1].

K pochopení patologických procesů v ledvinách, které mohou vést k selhání ledvin, přispěly i práce vědců českého původu nebo v českých zemích působících. Významný český patolog Karl Rokitský popsal ve Vídni v roce 1852 jako první nodózní polyarteritidu s poškozením ledvin. Otto Kahler popsal v Praze roku 1889 typický případ mnohočetného myelomu s nefrotickou proteinurií. Mnohočetný myelom byl proto také často v literatuře nazýván Kahlerovou chorobou. Pokusy Gregora Mendela v Brně v letech 1856–1863 položily základy klinické genetiky. Nejčastějším onemocněním s mendelovskou dědičností jsou autozomálně dominantní polycystické led-

viny (u nás příčina chronického selhání ledvin asi u 8 % dialyzovaných pacientů). V roce 1922 přispěl v Praze Arthur Biedl k popisu adipozogenitální dystrofie s polydaktylií, Bardet-Biedlova syndromu. Dnes víme, že jeho hlavním projevem je cystické onemocnění ledvin, a Bardet-Biedlov syndrom je pokládán za typické onemocnění buněčných řasinek neboli cilií.

Sir Robert Christison (1797–1882) formuloval již v roce 1839 představu, že selhání ledvin (uremie) je způsobeno hromaděním katabolitů, které jsou normálně vylučovány zdravými ledvinami do moči. Popis osmózy Renéem du Trochetem v 30. letech 19. století a objev střešné bavlky a vývoj kolodia v roce 1845 v Basileji Carlem Friedrichem Schönbeinem umožnily v 2. polovině 19. století první pokusy s dialýzou. Za otce dialýzy je pokládán Thomas Graham (1805–1869), který již v roce 1854 zkonstruoval „obručový“ dialyzátor. Graham si nebyl vědom možného využití dialýzy pro léčbu selhání ledvin, domníval se, že by byla využitelná především pro studium složení krevního séra.

Vývoj náhrady funkce ledvin ve 20. století

Vývoj klinické dialýzy ve 20. století by nebyl možný bez zavedení dutých jehel k odběru žilní krve Herrmannem Straussem v Berlíně v roce 1902 a bez objevu heparinu v roce 1916 Jayem Macleanem. V roce 1913 zkonstruoval v Baltimoru John Jacob Abel ve spolupráci s Rowntreem a Turnerem první dialyzační přístroj, který byl v článku publikovaném 11. srpna 1913 v *Timesech* označen jako umělá ledvina. První hemodialýzu u lidí ale provedl na podobném přístroji až v roce 1925 Georg Haas (1886–1971) v Giessenu. Krátké (15–60minutové) dialýzy ale nemohly mít významný vliv na klinický stav pacientů a jejich laboratorní nálezy. Průkopníkem peritoneální dialýzy byl Georg Ganter (1885–1940), který touto metodou léčil první pacienty ve Wuerzburgu již v roce 1923.

Počátky klinické dialýzy jako široce používané léčebné metody ale úzce souvisí s Willemem Kolffem (1911–2009), který začal s dialýzou u lidí již v roce 1942 a v září roku 1945 touto metodou zachránil život první pacientce s akutním selháním ledvin s anurií po léčbě sulfonamidy pro akutní cholecystitidu. K dalším průkopníkům hemodialýzy patřil Nils Alwall (1906–1986), který svého prvního pacienta dialyzoval v Lundu v září roku 1946, na americkém kontinentě pak Gordon Murray (1894–1976), který provedl první hemodialýzu v Torontu v prosinci roku 1946, a John Merrill (1917–1986), který stál také u první úspěšné transplantace ledvin jednovaječnému dvojčeti v Bostonu v prosinci roku 1954.

Jedním z hlavních problémů hemodialýzy bylo zajištění cévního přístupu. Preparace žil umožňovala jen omezený počet akutních hemodialýz, kanylace velkých žil, jejímž průkopníkem byl i Josef Erben (použil jako první v roce 1969 jako přístup pro dialýzu katetr ve v. subclavia), sice usnadnila léčbu akutního selhání ledvin, ale nepředstavovala ideální řešení pro léčbu chronického selhání ledvin. Teprve zevní arteriovenózní shunt zavedený začátkem 60. let 20. století Beldingem Scribnerem a zejména radiocefalická arteriovenózní fistule navržená v roce 1966 Ciminem a Bresciou umožnily v průběhu 60. let minulého století rozvoj náhrady funkce ledvin u pacientů s chronickým selháním ledvin. K novému oživení zájmu o peritoneální dialýzu přispělo zavedení kontinuální ambulantní peritoneální dialýzy Popovichem a Moncriefem v polovině 70. let 20. století.

Chronicky dialyzovaní pacienti ale měli mnoho obtížně ovlivnitelných problémů, např. těžkou hypertenzi, někdy ovlivnitelnou pouze bilaterální nefrektomií, kostní chorobu a těžkou anémií. Pokrok v léčbě renální kostní choroby umožnil teprve objev syntézy aktivní formy vitamínu D v ledvinách, kalcitriolu, Fraserem a Kodicekem v roce 1970. Eugen Goldwasser zjistil

již v roce 1957, že ledviny jsou zdrojem hormonu, který stimuluje erytropoézu, v roce 1976 tento hormon, nazvaný erythropoetin, poprvé purifikoval. Rekombinovaný erythropoetin byl pak poprvé podán pacientům s chronickým selháním ledvin Josephem Eschbachem v Seattlu v prosinci roku 1985.

Od 60. do 90. let minulého století se prevalence hemodialyzovaných pacientů dramaticky zvýšila. Zatímco v 60. letech minulého století byl typickým dialyzovaným pacientem mladý muž nebo mladá žena bez komorbidit, v 90. letech šlo typicky o staršího člověka s řadou dalších nemocí a podstatně horší prognózou. Omezená dostupnost hemodialýzy v České republice tento vývoj minimálně o 10 let opozdila.

Počátky české nefrologie jsou spojeny s Všeobecnou nemocnicí v Praze, kde již v roce 1932 vydal Prusík první monografii o Brightově chorobě. Nefrologie byla ve Všeobecné nemocnici od počátku úzce spojena s kardiologií. Není náhoda, že zde již v roce 1930 provedl Otto Klein (1891–1968) jako první na světě 11 srdečních katetrizací s měřením srdečního výdeje na podkladě Fickova principu. Zakladatelem české nefrologie byl nepochybně Jan Brod (1912–1985), který nastoupil do Všeobecné nemocnice v roce 1937 jako neplacený volontér a od začátku se věnoval zejména kardiorenálním vztahům, později po svém odchodu do nově vzniklého Ústavu pro choroby oběhu krevního v Krči v roce 1951 také renální hemodynamice u esenciální hypertenze. Vilém Ganz vyvinul v 60. letech 20. století v Brodově ústavu katetr k termodilučnímu měření srdečního výdeje, který zavedl po svém odchodu do Los Angeles do klinické praxe jako Swan-Ganzův katetr. První hemodialýza byla provedena v tehdejší Československu v prosinci roku 1955 ve Všeobecné nemocnici v Praze s využitím Alwallovy ledviny Daumem a Chytilém. Praha byla tehdy teprve 4. městem v Evropě, kde byla pacientům dostupná akutní dialýza.

Další rozvoj klinické dialýzy jako metody léčby akutního i chronického selhání ledvin je spojen mj. se jmény Josef Erben, Albert Válek a Karel Opatrný. Renální fyziologii a vyšetřovacím metodám ledvin se věnoval další významný český nefrolog, Ota Schück [2].

Náhrada funkce ledvin dnes

Dialyzační léčba je dnes ve vyspělých zemích dostupná všem pacientům se selháním ledvin. Nejčastější příčinou selhání ledvin jsou v současné době diabetická a ischemická nefropatie, zvyšuje se i průměrný věk dialyzovaných pacientů a se stárnutím populace dialyzovaných pacientů přibývá. Současně se vzhledem k narůstajícímu počtu komorbidit snižuje jejich transplantovatelnost. Kvalita života dialyzovaných pacientů je často poměrně nízká a jejich průměrná roční mortalita je vysoká (15–20%). Hlavním problémem je vysoká kardiovaskulární morbidita a mortalita, na které se více než v běžné populaci podílí náhlá smrt a srdeční selhání [3].

Terapeutické intervence zaměřené na zlepšení dlouhodobé prognózy mají u dialyzovaných pacientů omezenou účinnost. Mírné zvýšení dialyzační dávky prognózu nezlepšuje, pozitivní vliv má ale použití více propustných dialyzačních membrán s větším podílem konvektivních transportů, a to zejména u diabetiků, pacientů v malnutrici a pacientů léčených hemodialýzou dlouhodobě [4,5]. Naději pro vybrané pacienty představuje častější denní (nebo noční) hemodialýza (6krát týdně 2 hod vs současných 3krát týdně 4 hod), která snižuje výskyt hypertrofie levé komory [6]. Dlouhodobější zkušenosti s větším počtem léčených pacientů jsou ale nezbytné. Neprokázal se příznivý vliv plné korekce anémie na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Neexistují ani dostatečné doklady pro příznivý efekt korekce hypertenze na tyto parametry, i když nedávná metaanalýza menších studií ukázala, že by měli pacienti z antihypertenzní léčby profitovat. Zcela nedávno byl proká-

zán příznivý vliv hypolidemické léčby (kombinace simvastatin + ezetimib) na výskyt aterosklerotických cévních příhod u pacientů s chronickou renální insuficiencí i selháním ledvin (včetně pacientů hemodialyzovaných a pacientů léčených peritoneální dialýzou). Je zřejmé, že komplikace chronického onemocnění ledvin (hypertenze, hypertrofie levé komory, dyslipidemie, anémie, poruchy kalciumfosfátového metabolismu), které se vyvíjejí již v průběhu progresu chronické renální insuficience, by měly být léčeny co nejdříve. Pozdní léčba těchto komplikací u dialyzovaných pacientů již nemusí být dostatečně účinná.

Budoucnost náhrady funkce ledvin

Budoucnost léčby pacientů se selháním ledvin je obtížné předvídat. Optimálním řešením by nepochybně bylo zvýšení podílu transplantovaných pacientů. Časná transplantace ledviny je optimálním řešením zejména pro mladší pacienty, ale ani u starších transplantovatelných pacientů by zařazení na čekací listinu pro transplantaci nemělo být zbytečně odkládáno. Také podíl transplantací ledvin od žijících dárců by měl v budoucích letech v České republice stoupat, i když dosažení tohoto cíle jistě nebude snadné. Dosažení transplantační tolerance je jistě cílem, který by dramaticky změnil péči o transplantované pacienty i dostupnost transplantace. Ještě obtížnějším úkolem bude vyřešit problémy spojené s využitím zvířecích orgánů (xenotransplantace), a to nejen riziko hyperakutních rejekcí, ale i riziko přenosu zvířecích infekcí na transplantované pacienty. Optimální překlenovací metodou před transplantací ledvin je zejména pro mladší pacienty peritoneální dialýza, která stále není v České republice dostatečně využívána.

V příštích letech či desetiletích jistě dojde k dalšímu rozvoji dialyzačních technik. V současné době již existuje prototyp dialyzačního přístroje, který si může pacient nosit při běžných denních aktivitách s sebou [7]. Jaká bude

v budoucnu úloha miniaturizovaných a přenosných dialyzačních přístrojů, je těžké předvídat, pravděpodobně ale půjde spíše jen o doplněk či alternativu k standardní hemodialýze prováděné buď v centru, nebo doma.

Dnešní hemodialýza funguje velmi odlišně od biologické ledviny, kde jsou časově i prostorově odděleny filtrace a resorpce. Funkci biologické ledviny více napodobuje hemofiltrace, při které funkci tubulární resorpce plní podání substitučního roztoku. U pacientů s akutním selháním ledvin byla v posledních letech s částečným úspěchem zkoušena hemodialýza s membránou potaženou vrstvou tubulárních buněk, které umožňují resorpci některých látek (např. glukózy či aminokyselin) z filtrátu [8].

Nedávno byly prezentovány i první práce ukazující na alespoň teoretickou možnost vytvoření vlastní ledviny ex vivo [9]. Ledvina získaná např. od kadaverózního dárce může být zbavena (detergencii a proteázami) vlastních buněk a tento decelularizovaný skelet může být posléze osídlen jak krevní, tak ureterální cestou vlastními kmenovými buňkami příjemce, které vytvoří ve skeletu darované ledviny normální cévní, glomerulární i tubulární struktury.

Krokem ještě dále by mohla být kompletní regenerace vlastní ledviny z vlastních kmenových mezenchymálních

buněk v nefrogenním segmentu prasečího embrya s následnou kultivací základu ledviny v omentu prasete (xenobiotická organogeneze). I zde bude však jistě nutno překonat řadu překážek vyplývajících mj. z malé velikosti vyřezávaného orgánu a rizika přenosu prasečích virových infekcí na příjemce regenerované ledviny [10].

Závěr

Vývoj náhrady funkce ledvin představuje jeden z nejvýznamnějších úspěchů lékařské vědy. Pacienti nyní na selhání ledvin bezprostředně neumírají, jejich kvalita života je však poměrně nízká a jejich dožití je i při využití všech dostupných metod (hemodialýzy, peritoneální dialýzy i transplantace) stále omezené. Vyřešení otázky imunologické tolerance štěpu či regenerace vlastní ledviny ex vivo by mohly v budoucnosti dramaticky změnit prognózu pacientů s chronickým selháním ledvin. V současné době je třeba věnovat maximální pozornost výběru nejvhodnější metody náhrady funkce ledvin a optimalizaci péče o tyto nemocné.

Literatura

1. Cameron JS. History of the treatment of renal failure by dialysis. Oxford: Oxford University Press 2002: 1–345.
2. Matoušovic K, Rychlík I, Dusilová Sulková S. Hereditatis petitis české nefrologie. Praha: Tigris 2009: 1–455.

3. Herzog CA, Mangrum JM, Passman R et al. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial* 2008; 21: 300–307.

4. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK et al. Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010–2019.

5. Locatelli F, Gaulty A, Czekalski S et al. Membrane Permeability Outcome (MPO) Study Group. The MPO study: just a European HEMO study or something very different? *Blood Purif* 2008; 26: 100–104.

6. FHN Group. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ et al. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med* 2010; 363: 2287–2300.

7. Davenport A, Gura V, Ronco C et al. A wearable haemodialysis device for patients with end-stage renal failure: a pilot study. *Lancet* 2007; 370: 2005–2010.

8. Ding F, Humes HD. The bioartificial kidney and bioengineered membranes in acute kidney injury. *Nephron Exp Nephrol* 2008; 109: e118–e122.

9. Ross EA, Williams MJ, Hamazaki T et al. Embryonic stem cells proliferate and differentiate when seeded into kidney scaffolds. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2338–2347.

10. Yokoo T, Kawamura T. Xenobiotic kidney organogenesis: a new avenue for renal transplantation. *J Nephrol* 2009; 22: 312–317.

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

<http://nefr.lf1.cuni.cz>

e-mail: vladimir.tesar@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 6. 4. 2011

www.vnitrnilekarstvi.cz