

Forum NEFROLOGICZNE

CZASOPISMO EDUKACYJNE

POLSKIEGO TOWARZYSTWA NEFROLOGICZNEGO
POLSKIEGO TOWARZYSTWA NEFROLOGII DZIECIĘCEJ
POLSKIEGO TOWARZYSTWA PIELĘGNIAREK NEFROLOGICZNYCH



Polskie
Towarzystwo
Nefrologiczne



Nefropatia cholemiczna (żółciowa)

Cholemic nephropathy

Michał Myśliwiec

Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i wartością eGFR < 60 ml/min — opinia członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek

Diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease and eGFR < 60 ml/min — position statement of the Polish Society of Nephrology Working Group on the Metabolic and Endocrine Disorders in Kidney Diseases

Tomasz Stompór, Marcin Adamczak, Anna Masajtis-Zagajewska, Oktawia Mazanowska, Katarzyna Maziarska, Andrzej Więcek

Zakażenie miejsca operowanego u chorych po transplantacji nerki — zadania pielęgniarki w profilaktyce

Surgical site infection in patients after kidney transplantation — nurse's tasks in prevention

Marta Hreńczuk, Tomasz Piątek, Maciej Kosieradzki, Piotr Małkowski

Poczet Członków Honorowych Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego.

Część XXV — Doktor Irena Marcinek

Honorary Members of The Polish Society of Nephrology. Part XXV — Doctor Irena Marcinek

Janusz Ostrowski, Bolesław Rutkowski



X Spotkanie po **EASD** 2019

Warszawa, 5 października 2019 roku

Przewodniczący Komitetu Naukowego:

prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak

Szczegółowe informacje oraz rejestracja:

www.easd.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER



Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.)



18-0312-001-011

REDAKCJA:

Redaktor Naczelny:	prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski
Sekretarz Redakcji:	prof. dr hab. n. med. Leszek Tylicki lek. Monika Nosowicz
Redaktorzy Działów:	
Nefrologia kliniczna:	prof. dr hab. n. med. Stanisław Czekalski prof. dr hab. n. med. Leszek Tylicki
Hemodializa:	prof. dr hab. n. med. Andrzej Książek dr hab. n. med. Przemysław Rutkowski
Dializa otrzewnowa:	prof. dr hab. n. med. Zofia Wańkowicz prof. dr hab. n. med. Monika Lichodziejewska-Niemierko
Przeszczepianie nerek:	prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik prof. dr hab. n. med. Alicja Dębska-Ślizień
Pielęgniarstwo nefrologiczne:	mgr piel. Beata Białobrzaska dr n. med., mgr piel. Anna Mróz
Redaktor prowadzący:	Izabela Siemaszko

RADA PROGRAMOWA:

Przewodniczący:	prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski (Gdańsk)
Zastępca Przewodniczącego:	prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek (Katowice)
Członkowie:	
	prof. dr hab. n. med. Kazimierz Ciechanowski (Szczecin)
	prof. dr hab. n. med. Stanisław Czekalski (Poznań)
	prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik (Warszawa)
	prof. dr hab. n. med. Ryszard Grenda (Warszawa)
	prof. dr hab. n. med. Marian Klinger (Wrocław)
	prof. dr hab. n. med. Andrzej Książek (Lublin)
	prof. dr hab. n. med. Jacek Manitus (Bydgoszcz)
	prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec (Białystok)
	prof. dr hab. n. med. Michał Nowicki (Łódź)
	prof. dr hab. n. med. Andrzej Oko (Poznań)
	prof. dr hab. n. med. Leszek Pączek (Warszawa)
	prof. dr hab. n. med. Władysław Sułowicz (Kraków)
	prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski (Gdańsk)
	prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska (Wrocław)
	prof. dr hab. n. med. Aleksandra Żurowska (Gdańsk)

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji.

Forum Nefrologiczne (ISSN 1899-3338) jest czasopismem wydawanym cztery razy w roku przez „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, tel.: 58 320 94 94
faks: 58 320 94 60; e-mail: viamedica@viamedica.pl; www.viamedica.pl
Wersja elektroniczna czasopisma znajduje się na stronie: www.fn.viamedica.pl



Adres Redakcji:

Redakcja „Forum Nefrologicznego”
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, tel.: 58 349 25 05, faks: 58 349 11 86
e-mail: bolo@gumed.edu.pl

Prenumerata: W roku 2019 cena dla instytucji z Polski wynosi 150 zł za prenumeratę elektroniczną, 240 zł za prenumeratę papierową oraz 300 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Dla odbiorców indywidualnych z Polski, niebędących członkami Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (PTN), cena wynosi 75 zł za prenumeratę elektroniczną, 120 zł za prenumeratę papierową oraz 150 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Dla osób będących członkami PTN prenumerata elektroniczna jest bezpłatna, zaś cena za prenumeratę papierową wynosi 98 zł.
tel.: 58 320 94 94, e-mail: prenumerata@viamedica.pl

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:
VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Bank BGŻ BNP Paribas SA, nr konta: 24 1600 1303 0004 1007 1035 9150
Zamówienia drogą elektroniczną: https://journals.viamedica.pl/forum_nefrologiczne

Reklamy: należy kontaktować się z Wydawnictwem Via Medica, Dział Sprzedaży
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, tel.: 58 326 78 17
e-mail: dsk@viamedica.pl
Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakiegokolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: <http://czasopisma.viamedica.pl/fn/about/legalNote>

**Czasopismo objęte rejestracją w Index Copernicus (56,1)
oraz Ulrich's Periodicals Directory**

Punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego 2015 — 5 pkt

**Za prenumeratę czasopisma „Forum Nefrologiczne”
przysługuje 5 pkt. edukacyjnych***

(*na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 października 2004 r. w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów; Dz.U. nr 231, poz. 2326 z 22 października 2004 r.)

Zasady edycji i wytyczne dla autorów zamieszczono na stronie internetowej pisma https://journals.viamedica.pl/forum_nefrologiczne

IV KONFERENCJA Forum REUMATOLOGICZNE

OFICJALNEGO CZASOPISMA EDUKACYJNEGO POLSKIEGO TOWARZYSTWA REUMATOLOGICZNEGO



10-LECIE KLINIKI CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH,
CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ I GERIATRII
GDAŃSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO

GDAŃSK
28–29 CZERWCA
2019 ROKU

PO RAZ KOLEJNY ZMIERZYMY SIĘ Z KONTROWERSJAMI W REUMATOLOGII

Przewodniczący Komitetu Naukowego:

prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski

prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko

prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Kucharz

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski

www.reumatologia.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY



tvmed

PARTNER



18-0282.001.011

Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r. nr 45, poz. 271).

Spis treści

ARTYKUŁY EDUKACYJNO-POGLĄDOWE

Nefropatia cholemiczna (żółciowa)

Cholemic nephropathy

Michał Myśliwiec 1

Leczenie nerkozastępcze w ostrym uszkodzeniu nerek

Renal replacement therapy in acute kidney injury

Katarzyna Kakareko, Alicja Rydzewska-Rosołowska, Katarzyna Mitrosz, Tomasz Hryszko 5

Cukrzyca u chorego po przeszczepieniu nerki — spojrzenie nefrodiabetologiczne

Diabetes in a patient after kidney transplantation — nephro-diabetology look

Marcin Kosmański, Ilona Kurnatowska 11

Statyny u chorych dializowanych otrzewnowo — za i przeciw

Statins in PD patients — pros and cons

Michał Chmielewski 23

PRZYPADKI KLINICZNE

Interwencja żywieniowa w przypadku niedożywienia u pacjentki hemodializowanej — opis przypadku

Feeding intervention in a hemodialysis patient suffering from malnutrition — case report

Natalia Szupryczyńska, Sylwia Małgorzewicz, Alicja Dębska-Ślizień 28

Zastosowanie linagliptyny u chorych na cukrzycę po transplantacji.

Ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia na podstawie opisu serii przypadków klinicznych

Treatment of posttransplant diabetes with linagliptin, evaluation of effectiveness and safety

— a series of clinical cases

Maciej Goździk, Patrycja Grzejszczak, Ilona Kurnatowska 33

Przypadki nadmiernej supresji przytarczyc u chorych dializowanych otrzewnowo leczonych cynalcetem

Oversuppression of parathyroid gland with cinacalcet in PD patients

Dorota Bielińska-Ogrodnik, Piotr Jagodziński, Monika Lichodziejewska-Niemierko 41

POGLĄDY, STANOWISKA, ZALECENIA, STANDARDY I OPINIE

Ocena stanu odżywienia pacjentów hemodializowanych

Assessment of the nutritional status of hemodialyzed patients

Ewelina Puchalska-Reglińska, Alicja Dębska-Ślizień, Sylwia Małgorzewicz45

Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i wartością eGFR < 60 ml/min — opinia członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek

Diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease and eGFR < 60 ml/min — position statement of the Polish Society of Nephrology Working Group on the Metabolic and Endocrine Disorders in Kidney Diseases

Tomasz Stompór, Marcin Adamczak, Anna Masajtis-Zagajewska, Oktawia Mazanowska, Katarzyna Maziarska, Andrzej Więcek.....51

AKTUALNOŚCI W PIELĘGNIARSTWIE NEFROLOGICZNYM

Zakażenie miejsca operowanego u chorych po transplantacji nerki — zadania pielęgniarki w profilaktyce

Surgical site infection in patients after kidney transplantation — nurse's tasks in prevention

Marta Hreńczuk, Tomasz Piątek, Maciej Kosieradzki, Piotr Małkowski.....65

KARTKI Z HISTORII

Poczet Członków Honorowych Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Część XXV — Doktor Irena Marcinek

Honorary Members of The Polish Society of Nephrology. Part XXV — Doctor Irena Marcinek

Janusz Ostrowski, Bolestaw Rutkowski.....74

Słowo od Redakcji

Kolejny numer naszego czasopisma ma wyraźne akcenty nefrodiabetologiczne. Zaczyna się to od artykułu poglądowego pochodzącego z ośrodka łódzkiego. Omówiono w nim nowe aspekty cukrzycy występującej u chorych po przeszczepieniu nerki. Z tą tematyką w sposób bezpośredni wiąże się pochodzący z tego samego ośrodka opis serii przypadków klinicznych dotyczący bezpieczeństwa i skuteczności lingalptyny u osób z tym zaburzeniem chorobowym. Szczególną uwagę należy zwrócić na opinię Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobie Nerek. Omówiono w niej szczegółowo aktualne poglądy dotyczące rozpoznawania i leczenia cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i wartością $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$. Jest to bardzo wartościowy i dobrze przygotowany materiał, z którym powinni się zapoznać nie tylko nefrolodzy i diabetolodzy, ale także interniści oraz lekarze rodzinni. Pora jednak powrócić do zaprezentowania innych artykułów opublikowanych w obecnym numerze. Polecam doskonale przygotowane przez jednego z nestorów polskiej nefrologii — prof. Michała Myśliwca — opracowanie dotyczące nefropatii cholemicznej. Jest to bardzo nowoczesne spojrzenie na zespół chorobowy, który choć został formalnie zdefiniowany nie tak dawno, to jego istnienie było postulowane wiele lat wcześniej. Spośród artykułów edukacyjnych zwracamy uwagę na artykuł opracowany przez młodszą generację z ośrodka białostockiego poświęcony zasadom doboru leczenia nerkozastępczego u chorych z ostrym uszkodzeniem nerek. Przegląd prac edukacyjno-poglądowych zamyka opracowanie dr. hab. Michała Chmielewskiego z Gdańska, w którym przedstawiono argumenty za i przeciw stosowaniu statyn u chorych leczonych za pomocą dializy otrzewnowej. Zawsze ważne są problemy dotyczące oceny stanu odżywienia u chorych poddawanych leczeniu powtarzanymi hemodializami. Zostały one przedstawione w dwóch artykułach stanowiących efekt współpracy specjalistów zajmujących się żywieniem klinicznym oraz nefrologów z ośrodka gdańskiego. W aktualnościach w pielęgniarstwie nefrologicznym tym razem polecamy artykuł opracowany przez zespół pielęgniarско-lekarski z Warszawy. Jest on poświęcony ważnemu problemowi, jaki stanowią zadania pielęgniarki w profilaktyce zakażeń okołoperacyjnych u chorych po przeszczepieniu nerki. W ramach tradycyjnego pocztu członków honorowych Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego przedstawiono tym razem sylwetkę dr Ireny Marcinek. Ta niezwykła postać, ogromnie ważna dla polskiej nefrologii oraz transplantologii, niewątpliwie zasłużyła w pełni na takie wyróżnienie.

Kończąc ten przegląd opracowań zawartych w niniejszym numerze naszego kwartalnika, wyrażamy nadzieję, że jak zawsze każdy Czytelnik znajdzie w nim coś ciekawego i wartego bliższej lektury. Jednocześnie z okazji zbliżających się Świąt Wielkanocnych w imieniu całego Zespołu Redakcyjnego życzę wszystkim Szanownym Czytelnikom miłych i pogodnych Świąt Wielkiej Nocy spędzonych w gronie najbliższych.



Prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski
Redaktor Naczelny

Michał Myśliwiec

I Klinika Nefrologii i Transplantologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Państwowa Wyższa Szkoła Informatyki i Przedsiębiorczości w Łomży

Nefropatia cholemiczna (żółciowa)

Cholemic nephropathy

ABSTRACT

Cholemic nephropathy (bile cast nephropathy) is an underestimated but important cause of renal dysfunction in cholestasis or advanced liver disease with jaundice in most cases > 20 mg/dl ($342 \mu\text{mol/l}$) of serum bilirubin level. It is a common complication of hepatorenal syndrome AKI and acute on chronic liver failure, increasing morbidity and mortality.

This review summarizes the present knowledge on definition, morphological characteristics, pathomechanisms as well as diagnostic and therapeutic strategies of cholemic nephropathy.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 1, 1–4

Key words: cholemic nephropathy, bile cast nephropathy, hepatorenal syndrome, jaundice

WSTĘP

Nefropatia cholemiczna (NCh), inaczej zwana nefropatią żółciową lub nefropatią wałeczkowo-żółciową, jest to rodzaj ostrego uszkodzenia nerek (AKI, *acute kidney injury*), spowodowanego toksycznością kwasów żółciowych [1]. Niszczą one komórki cewek, doprowadzając do ich martwicy i tworzenia wałeczków podbarwionych żółcią, głównie w cewkach dystalnych (podobnie jak w szpiczaku plazmocytowym), ale w ciężkich przypadkach także w cewkach proksymalnych. Nefropatia cholemiczna występuje u osób ze znacznie nasiloną żółtaczką mechaniczną lub miąższową [stężenie bilirubiny zwykle > 20 mg/dl ($342 \mu\text{mol/l}$)], niezależnie od jej przyczyny. Nie występuje jedynie w żółtaczce hemolitycznej. W opisanych przypadkach najczęstszymi przyczynami NCh były: żółtaczka mechaniczna, cholestaza polekowa, pierwotne stwardnienie dróg żółciowych, piorunujące zapalenie wątroby, poalkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby i marskość wątroby. Nefropatia cholemiczna może się nakładać na zespół wątrobowo-nerkowy (HRS, *hepatorenal syndrome*) jako tzw. drugie uderzenie (*second hit*), pogar-

szając rokowanie i zwiększając śmiertelność [2]. Nefropatia cholemiczna występuje częściej, niż się przypuszcza — według Nayaki i wsp. wałeczki żółciowe podczas sekcji obecne były u 30% spośród 84 pacjentów z HRS-AKI i u 70% spośród 43 chorych z zaostrzeniem przewlekłej niewydolności wątroby [3].

PATOGENEZA OSTREGO USZKODZENIA NEREK U PACJENTÓW Z CHOROBYMI WĄTROBY

U pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby lub zaostrzeniem przewlekłej choroby wątroby najczęściej występuje AKI przednerkowe, ale może występować też martwica cewek nerkowych.

Przednerkowe AKI występuje najczęściej w wyniku obniżenia objętości krwi krążącej z powodu nadmiernego odwodnienia, np. wywołanego diuretykami lub paracentezą z upustem dużej objętości płynu puchlinowego, bez podania albuminy. Innymi przyczynami AKI mogą być infekcje lub krwawienia z przewodu pokarmowego, np. z żylaków przełyku. Do obniżenia efektywnej objętości krwi krążącej może prowadzić nadciśnienie wrotne, z zastojem krwi w naczyniach trzewnych. Do innych

►► Nefropatia cholemiczna jest to rodzaj ostrego uszkodzenia nerek spowodowanego toksycznością kwasów żółciowych◀◀

►► Nefropatia cholemiczna występuje u osób ze znacznie nasiloną żółtaczką mechaniczną lub miąższową [stężenie bilirubiny zwykle > 20 mg/dl ($342 \mu\text{mol/l}$)]◀◀

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec
I Klinika Nefrologii i Transplantologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Żurawia 14, 15–540 Białystok
e-mail: mysmich@poczta.onet.pl

▶▶ Nefropatia cholemiczna może się nakładać na zespół wątrobowo-nerkowy (HRS, *hepatorenal syndrome*)◀◀

powodów zmniejszenia objętości krwi krążącej należą biegunki i infekcje przebiegające z gorączką i obfitymi potami. Wszystkie te czynniki mogą wywołać zmniejszenie perfuzji nerek.

Specyficzną przyczyną przednerkowej AKI jest HRS-AKI (wcześniej określany jako HRS typu 1), potencjalnie odwracalny, charakteryzujący się rozszerzeniem naczyń trzewnych, czego następstwem jest skurcz tętniczek nerkowych, ze zmniejszeniem perfuzji nerki, opornym na nawodnienie. Obecnie uważa się, że w patogenezie HRS-AKI ważną rolę odgrywa układowe i wewnątrznarkowe zapalenie, często wtórne do infekcji bakteryjnej z zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*), lub posocznica [4]. Posocznica może powodować redystrybucję przepływu krwi w nerce, z niedokrwieniem pogranicza korow-rdzeniowego i uszkodzeniem komórek cewek nerkowych [5]. W marskości wątroby może też dochodzić do translokacji bakterii lub ich endotoksyn z jelita do krwi [4]. Częstość endotoksemii w marskości wątroby wynosi 50–80%. Wyzwalanie prozapalnych cytokin i chemokin może prowadzić do zaburzeń mikrokążenia nerkowego i stresu oksydacyjnego, z uszkodzeniem komórek cewek. Zmniejszanie żółtaczki związane jest z normalizacją kreatyninemii.

PATOGENEZA NEFROPATII CHOLEMICZNEJ

Główną rolę w patogenezie NCh odgrywają kwasy żółciowe. Możliwa, ale mniej prawdopodobna jest toksyczność bilirubiny, która może nawet chronić nerkę w doświadczalnej AKI u zwierząt [6]. Przeciwno roli bilirubiny przemawia też fakt, że NCh nie występuje w przebiegu żółtaczki hemolitycznej, pomimo wysokich stężeń bilirubiny (ale bez zwiększenia stężenia kwasów żółciowych we krwi).

Kwasy żółciowe (cholowy i chenodeoksycholowy) są wytwarzane z cholesterolu w wątrobie i koniugowane z koenzymem A oraz glicyną lub tauryną w tzw. pierwszorzędowe kwasy żółciowe, które są wydalone wraz z żółcią do dwunastnicy. Pod wpływem bakterii jelitowych ulegają dekonjugacji i dehydroksylacji, z wytworzeniem wtórnych kwasów żółciowych (litolicholowego i deoksycholowego), które są wchłaniane zwrótnie w jelicie krętym (krążenie jelitowo-wątrobowe). Część z nich (10–50%) nie ulega ekstrakcji przez komórki wątrobowe, lecz dostaje się do krwi, ulegając w większości przesączaniu w kłębuszku nerkowym (około 100 μ g dziennie). Większość kwasów żółciowych ulega wchłanianiu zwrótnemu w cewkach nerkowych, za pośrednictwem sodozależnego transportera

kwasów żółciowych (ASBT, *apical sodium bile acid transporter*). Z moczem wydane jest zaledwie 1–2% kwasów żółciowych. Fizjologiczne stężenie kwasów żółciowych we krwi wynosi 1–10 μ mol/l (najwyższe w żyłę wrotnej). W chorobach wątroby wzrasta do 100–250 μ mol/l, w marskości zaś — do 500–800 μ mol/l. W moczu fizjologiczne stężenie wynosi 1–10 μ mol/d., w chorobach wątroby wzrasta do 100–200 μ mol/l, przy czym w marskości może wynosić 300–600 μ mol/l [7]. Kwasy żółciowe dzielą się na hydrofobowe (deoksycholowy, chenodeoksycholowy i taurocholowy), które uszkadzają fosfolipidowe błony komórkowe, oraz hydrofilowe (cholowy, ursodeoksycholowy i taurocholowy), które są mniej toksyczne [8].

W cholestazy chorobach wątroby nadmiar kwasów żółciowych i bilirubiny jest transportowany bezpośrednio do krwi, poprzez indukowane transportery na bazolateralnej powierzchni komórek wątrobowych [1]. Kwasy żółciowe i bilirubina są filtrowane w kłębuszkach nerkowych. Dodatkowo, część kwasów żółciowych ulega aktywnemu wydzielaniu z krwi do światła cewek, głównie proksymalnych, za pośrednictwem transporterów anionów organicznych oraz białek związanych z opornością wielolekową (*multidrug resistance-associated proteins*: Mrp-2, Mrp-3 i Mrp-4). Nadmiar kwasów żółciowych przekracza możliwości ich reabsorpcji w cewkach, powoduje oksydacyjne uszkodzenie błon komórek nabłonkowych, z uwolnieniem mediatorów, które obkurczają tętniczki doprowadzające, prowadząc do spadku wskaźnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*).

ROZPOZNANIE NEFROPATII CHOLEMICZNEJ

Choroba występuje u osób z żółtaczką mechaniczną lub mięąższą, najczęściej ze stężeniem bilirubiny > 20 mg/dl (342 μ mol/l). Często jest powikłaniem HRS-AKI, zaostrej przewlekłej niewydolności wątroby lub cholestazy polekowej (sterydy anaboliczne). Badanie ultrasonograficzne (USG) nerek może wykazywać obrzęk piramid, bez zastój mocz. Pewne rozpoznanie NCh jest możliwe do ustalenia tylko na podstawie badania histopatologicznego bioptatu nerki. Charakterystyczny obraz histopatologiczny NCh tworzą poszerzone cewki, głównie dystalne, zatłoczone wałeczkami utworzonymi z uszkodzonych komórek nabłonka cewek, podbarwionych żółcią. W barwieniu metodą PAS mają one barwę ciemnoczerwoną, a w barwieniu metodą Massona — zieloną. Przypominają wałecz-

▶▶ Często jest powikłaniem HRS-AKI, zaostrej przewlekłej niewydolności wątroby lub cholestazy polekowej (sterydy anaboliczne)◀◀

ki stwierdzane w szpiczaku plazmocytowym. W cewkach proksymalnych można wykazać utratę rąbka szczoteczki i uszkodzenie, złuszczenie, wakuolizację lub martwicę komórek nabłonkowych. W śródmiaższu można wykryć nacieki zapalne złożone z komórek jednojądrzastych i zmiany regeneracyjne.

Biopsja nerki u chorych z żółtaczką jest bardzo niebezpieczna, z powodu skazy krwotocznej. Z drugiej strony, biopsja nie jest konieczna, gdyż NCh może się nakładać na inne AKI, np. HRS-AKI, i w zasadzie nie zmienia to postępowania. Na szczęście obraz histopatologiczny nerek koreluje z badaniem mikroskopowym moczu, w którym można wykryć typowe wałeczki żółciowe, złożone z komórek nabłonka cewek, podbarwione na żółto. Ułatwia to rozpoznanie NCh, bez konieczności wykonywania biopsji.

Wstępne badania sugerują przydatność markerów biochemicznych w różnicowaniu przednerkowej AKI z martwicą cewek nerkowych. Najbardziej obiecującymi markerami AKI są: neutrofilowa żelatynaza związana z lipokaliną (NGAL, *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) oraz interleukina 18 w surowicy krwi i w moczu, cząsteczka-1 uszkodzenia nerek (KIM-1, *kidney injury molecule-1*) i wątrobowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (L-FABP, *liver fatty acid binding protein*) w moczu [1]. Dotychczas jednak nie znalazły one zastosowania w rutynowej praktyce klinicznej. Wystarczające jest oznaczanie stężenia we krwi bilirubiny bezpośredniej i kreatyniny (rzadziej — cystatyny C), gdyż korelują one ze stanem klinicznym i przebiegiem choroby. Oznaczanie stężenia kwasów żółciowych nie ma większego znaczenia w rozpoznaniu NCh. W badaniach grupy z Hannoveru u 100% pacjentów z NCh stwierdzono bilirubinę w moczu, urobilinogen zaś — u 50%. Wśród osób z uszkodzeniem wątroby bez NCh bilirubina była obecna w moczu u 15%, a urobilinogen — u 13% [7].

Autopsyjnie nerki pacjenta z NCh są duże, żółte lub żółtobrazowe, z dobrze oddzielnymi

piramidami, w których stężenie bilirubiny jest najwyższe. Z czasem bilirubina podlega utlenianiu do biliwerdyny, która zabarwia nerki na zielono.

LECZENIE

W leczeniu NCh najważniejsze jest wyeliminowanie przyczyny żółtaczki. Opisano równoległe zmniejszanie się stężenia bilirubiny i kreatyniny we krwi po usunięciu kamienia z przewodu żółciowego wspólnego metodą endoskopową [9].

W żółtaczkach mięszeniowych stosuje się glikokortykosteroidy, które mają zmniejszać stan zapalny, cholestyraminę, która wiąże w jelicie kwasy żółciowe, zmniejszając ich wchłanianie zwrotne, laktulozę, która zmniejsza stężenie amoniaku we krwi, i kwas ursodeoksycholowy (UDCA), który wypiera toksyczne kwasy hydrofobowe [10]. Funkcja nerek ulega spontanicznej poprawie w miarę zmniejszania się cholestazy i żółtaczki. Terlipresyna, która jest dość efektywna w leczeniu HRS-AKI, rzadko okazuje się skuteczna przy nałożeniu się NCh. U pacjenta z puchliną brzuszną często występuje samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej, które należy leczyć antybiotykiem i wlewami dożylnymi albuminy.

Opisano przypadki cholestazy polekowej po steroidach anabolicznych, w których poprawę uzyskano po zastosowaniu plazmaferez [11]. Podobnie, poprawę po plazmaferezach opisano w cholestatycznym uszkodzeniu wątroby wywołanej Tazocinem [12]. W NCh po anabolicznych hormonach steroidowych skutecznie stosowano także dializę albuminową metodą MARS [13].

Nadzieją jest zmodyfikowany UDCA, z dołączonym hydrofilnym łańcuchem bocznym (norUDCA; THU-385), który zwiększa rozpuszczalność kwasów żółciowych i jest obecnie w III fazie badań klinicznych u pacjentów z pierwotnym stwardnieniem dróg żółciowych [14]. Inną, bardziej odległą możliwością jest unieczynnianie receptora farnesoidu X, który pośredniczy w toksycznym działaniu kwasów żółciowych [15].

▶▶Biopsja nie jest konieczna, gdyż NCh może się nakładać na inne AKI, np. HRS-AKI, i w zasadzie nie zmienia to postępowania. Obraz histopatologiczny nerek koreluje z badaniem mikroskopowym moczu, w którym można wykryć typowe wałeczki żółciowe, złożone z komórek nabłonka cewek, podbarwione na żółto◀◀

▶▶W leczeniu NCh najważniejsze jest wyeliminowanie przyczyny żółtaczki◀◀

▶▶Terlipresyna, która jest dość efektywna w leczeniu HRS-AKI, rzadko okazuje się skuteczna przy nałożeniu się NCh◀◀

▶▶Opisano przypadki cholestazy polekowej po steroidach anabolicznych, w których poprawę uzyskano po zastosowaniu plazmaferez◀◀

STRESZCZENIE

Nefropatia cholemiczna (żółciowa) jest częstym, ale zbyt rzadko rozpoznawanym powikłaniem cholestatycznych chorób wątroby, zespołu wątrobowo-nerkowego i zaostrzonej przewlekłej niewydolności wątroby, z żółtaczką ze stężeniem bilirubiny najczęściej przekraczającym 20 mg/dl (342 μmol/l). Pogarsza rokowanie, zwiększając chorobowość i śmiertelność. Najważniejszą rolę patogenetyczną odgrywa w tym

wypadku toksyczność kwasów żółciowych, które uszkodzają komórki cewek, z których tworzą się wałeczki żółciowe, głównie w cewkach dystalnych. Niniejsza praca stanowi przegląd dostępnych danych o patogenezie, histopatologii, diagnostyce i leczeniu nefropatii cholemicznej.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 1, 1–4

Słowa kluczowe: nefropatia cholemiczna, nefropatia żółciowa, zespół wątrobowo-nerkowy, żółtaczk

1. Krones E., Pollheimer M.J., Rosenkranz A.R., Fickert P. Cholemic nephropathy — historical notes and novel perspectives. *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Basis Dis.* 2018; 1864: 1356–1366.
2. Mederacke Y.S., Schmit J., Schmitt R. i wsp. Cholemic nephropathy is frequently observed in jaundiced patients and associated with increased mortality. <https://program.m-anage.com/ilc2018/en-GB/.../329072>.
3. Nayak S.L., Kumar M., Bihari C., Rastogi A. Bile cast nephropathy in patients with acute kidney injury due to hepatorenal syndrome: a postmortem kidney biopsy study. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2017; 5: 92–100.
4. Bernardi M., Moreau R., Angeli P. i wsp. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: from peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J. Hepatol.* 2015; 63: 1272–1284.
5. Prowle J.R., Bellomo R. Sepsis-associated acute kidney injury: macrohemodynamic and microhemodynamic alterations in the renal circulation. *Semin. Nephrol.* 2015; 35: 64–74.
6. Nath K.A. Heme oxygenase-1: a provenance for cytoprotective pathways in the kidney and other tissues. *Kidney Int.* 2006; 70: 432–443.
7. Bomzon A., Holt S., Moore K. Bile acids, oxidative stress, and renal function in biliary obstruction. *Semin. Nephrol.* 1997; 17: 549–562.
8. Perez M.J., Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15: 1 677–689.
9. Aniot J., Poyet A., Kemeny J.L. i wsp. Bile cast nephropathy caused by obstructive cholestasis. *Am. J. Kidney Dis.* 2017; 69: 143–146.
10. Trauner M., Fuchs C.D., Halilbasic E., Paumgartner G. New therapeutic concepts in bile acid transport and signaling for management of cholestasis. *Hepatology* 2017; 65: 1393–1404.
11. El Khoury Ch., Sabbouh T., Farhat H., Ferzli A. Severe cholestasis and bile cast nephropathy induced by anabolic steroids successfully treated with plasma exchange. *Hindawi Case Reports in Medicine* 2017; Article ID 4296474.
12. Patel J., Walayat S., Kalva N. i wsp. Bile cast nephropathy: a case report and review of the literature. *World J. Gastroenterol* 2016; 22: 6328–6334.
13. Castellanos M.M. Bile cast nephropathy associated with severe liver dysfunction caused by anabolic steroids. *Nefrologia* 2018; 38: 220–228.
14. Fickert P., Hirschfield G.M., Denk G. i wsp.; European PSC norUDCA Study Group. norUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.* 2017; 67: 549–558.
15. Marschall H.U., Wagner M., Bodin K. i wsp. Fxr(–/–) mice adapt to biliary obstruction by enhanced phase I detoxification and renal elimination of bile acids. *J. Lipid Res.* 2006; 47: 582–592.

Katarzyna Kakareko, Alicja Rydzewska-Rosołowska, Katarzyna Mitrosz, Tomasz Hryszko

II Klinika Nefrologii z Oddziałem Leczenia Nadciśnienia Tętniczego i Pododdziałem Dializoterapii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Leczenie nerkozastępcze w ostrym uszkodzeniu nerek

Renal replacement therapy in acute kidney injury

ABSTRACT

Acute kidney injury is a frequent complication in hospitalized patients and is associated with high mortality. The management of acute kidney injury is supportive with renal replacement therapy but whether to provide continuous renal replacement therapies or intermittent

hemodialysis and when to initiate it are unclear. This article reviews the current literature presenting optimal method and timing to start of renal replacement therapy in acute kidney injury.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 1, 5–10

Key words: dialysis, acute kidney injury, renal replacement therapy

WSTĘP

Mimo stałego postępu, jaki dokonuje się w intensywnej terapii, nefrologii oraz dializoterapii, śmiertelność w ostrym uszkodzeniu nerek (AKI, *acute kidney injury*) nadal pozostaje duża i sięga nawet 30% [1]. Wystąpienie AKI wydłuża czas hospitalizacji, zwiększa ryzyko rozwoju przewlekłej choroby nerek oraz wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością, zarówno w trakcie hospitalizacji, jak i po wypisie ze szpitala [2]. Z tego względu poszukuje się różnych metod poprawy wyników leczenia. U wielu chorych z AKI konieczne jest rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (RRT, *renal replacement therapy*) w celu korekcji zaburzeń metabolicznych oraz wodno-elektrolitowych, wynikających z upośledzonej funkcji nerek własnych. Jednak kilka zagadnień dotyczących m.in. właściwego momentu włączenia terapii nerkozastępczej oraz jej rodzaju wśród pacjentów oddziałów intensywnej terapii pozostaje nadal niewyjaśnionych.

KIEDY ROZPOCZĄĆ LECZENIE NERKOZASTĘPCZE?

Powszechnie przyjęte wskazania do pilnego rozpoczęcia RRT w AKI obejmują:

- przewodnienie niereagujące na leczenie diuretykami;
- oporną na leczenie hiperkaliemię (stężenie potasu w surowicy $> 6,5$ mmol/l lub niższe przy współwystępowaniu zmian w EKG);
- kwasicę metaboliczną ($\text{pH} < 7,1$), w sytuacji gdy podawanie wodorowęglanu sodu jest nieskuteczne;
- kliniczne objawy mocznicy (mocznicowe zapalenie osierdzia, encefalopatia mocznicowa, mocznicowa skaza krwotoczna);
- zatrucie substancją toksyczną, która podlega dializie [3].

W celu poprawy rokowania u chorych z AKI postuluje się rozpoczynanie RRT przed wystąpieniem wyżej wymienionych powikłań metabolicznych. Podstawę do tego stanowi hipoteza, zgodnie z którą ścisła kontrola za-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Katarzyna Kakareko
II Klinika Nefrologii z Oddziałem Leczenia Nadciśnienia Tętniczego i Pododdziałem Dializoterapii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Skłodowskiej 24A, 15–276 Białystok
tel.: 85 8317885
e-mail: katarzyna.kakareko@umb.edu.pl

▶▶Badanie AKIKI nie wykazało korzyści z wczesnego rozpoczęcia RRT w odniesieniu do śmiertelności 60-dniowej. Dodatkowo pokazało, że wczesne rozpoczęcie RRT skutkuje opóźnieniem powrotu funkcji nerek◀◀

▶▶Strategia odroczonej terapii nerkozastępczej pozwala w wielu przypadkach na jej uniknięcie, ze względu na samoistną poprawę funkcji nerek◀◀

burzeń kwasowo-zasadowych, elektrolitowych oraz bilansu płynów przyczyni się do lepszego rokowania pacjenta. Nie istnieją jednak badania, które by wykazywały, że przekłada się to na lepsze rezultaty kliniczne. W związku z tym optymalny moment rozpoczęcia RRT w AKI nadal pozostaje niejasny.

Dwa duże badania randomizowane opublikowane w 2016 roku, dotyczące tego zagadnienia, przedstawiły rozbieżne wyniki. Jednoośrodkowe badanie ELAIN (*Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury*), wykazało korzystny wpływ na przeżycie w grupie wczesnego rozpoczęcia RRT (ciągła hemodializacja) [4]. Do badania włączono 231 chorych ze stopniem 2 AKI według kryteriów *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) (2-krotny wzrost stężenia kreatyniny w stosunku do wartości wyjściowych lub diureza poniżej 0,5 ml/kg/h). Wczesna interwencja obejmowała rozpoczęcie RRT w ciągu 8 godzin od spełnienia kryteriów. W grupie późnej interwencji dializy odroczone do momentu osiągnięcia stopnia 3 AKI według KDIGO (diureza < 0,3 ml/kg/h przez ≥ 24 godziny i/lub 3-krotny wzrost stężenia kreatyniny w surowicy bądź wzrost ≥ 4 mg/dl) lub pojawienia się pilnych wskazań do RRT (stężenie mocznika w surowicy > 100 mg/dl, hiperkalemia > 6 mmol/l, hipermagnezemia > 8 mEq/l, diureza 200 ml przez 12 godzin lub przewodnienie niereagujące na leczenie diuretykami). Badanie wykazało korzystny wpływ wczesnej interwencji, polegający na zmniejszeniu śmiertelności 90-dniowej, poprawie funkcji nerek oraz skróceniu czasu RRT i hospitalizacji. Należy zauważyć, że odstęp czasowy pomiędzy grupami był bardzo krótki i wynosił poniżej 24 godzin. Dodatkowo, w obu grupach około 70% pacjentów było masywnie przewodnionych/z obrzękiem płuc. Można więc stwierdzić, że badanie to odpowiedziało na pytanie, czy odroczenie RRT w przypadku chorych ze wskazaniami klinicznymi jest bezpieczne. Wynik ten jest zgodny z wcześniejszymi badaniami obserwacyjnymi, które wykazały bezpośrednią zależność pomiędzy stopniem przewodnienia w momencie rozpoczynania RRT a ryzykiem zgonu [5, 6].

W drugim ze wspomnianych badań — wieloośrodkowym randomizowanym badaniu AKIKI (*The Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury*) — także porównano dwie strategie rozpoczynania RRT: wczesną lub późną, otrzymując odmienne rezultaty [7]. Do bada-

nia włączono 620 chorych z AKI wymagających wentylacji mechanicznej i/lub presorów, którzy nie mieli pilnych wskazań do dializoterapii [kryteria wyłączenia: stężenie potasu w surowicy > 6 mmol/l, pH < 7,15, obrzęk płuc, stężenie azotu mocznika (BUN, *blood urea nitrogen*) > 112 mg/dl]. Ostre uszkodzenie nerek było definiowane zgodnie z kryteriami KDIGO, jako 3-krotny wzrost stężenia kreatyniny w porównaniu z wartością wyjściową lub wzrost stężenia kreatyniny ≥ 4,0 mg/dl, lub redukcja diurezy poniżej 0,3 ml/kg/h przez 24 godziny, lub anuria od co najmniej 12 godzin. Pacjenci byli randomizowani do grupy wczesnej interwencji (do 6 godzin od rozpoznania AKI) bądź grupy odroczonego RRT, w której dializy były rozpoczynane w momencie wystąpienia znacznej hiperkalemii, kwasicy metabolicznej lub obrzęku płuc. Badanie nie wykazało korzyści z wczesnego rozpoczynania RRT w odniesieniu do śmiertelności 60-dniowej. Dodatkowo pokazało, że wczesne rozpoczęcie RRT skutkuje opóźnieniem powrotu funkcji nerek. W analizie *post hoc* stwierdzono, że wczesne rozpoczęcie RRT powoduje redukcję diurezy, co może odzwierciedlać niekorzystny wpływ terapii nerkozastępczej na funkcję nerek własnych [8]. Ponadto strategia odroczonego RRT pozwoliła w wielu przypadkach na jego uniknięcie, ze względu na samoistną poprawę funkcji nerek. Autorzy badania spekulują, że w niewyjaśnionym mechanizmie dochodzi do „ostrego uszkodzenia nerek indukowanego dializami”, co w nawiązaniu do tytułu badania zostało określone jako AKIKI (*artificial kidney induced kidney injury*). Tak więc wczesne wdrożenie RRT nie zmniejsza przypuszczalnie ryzyka zgonu, a jednocześnie wiąże się z późniejszym powrotem funkcji nerek. Podobne wnioski sformułowali autorzy metaanalizy, która wykazała, że większa intensywność dializ w AKI znacznie opóźniała poprawę czynności nerek, nie wpływając jednocześnie na rokowanie [9].

Niedawno opublikowane wyniki badania IDEAL-ICU (*The Initiation of Dialysis Early Versus Delayed in the Intensive Care Unit*) zawierają wnioski zbieżne z badaniem AKIKI [10]. Badanie obejmowało 488 chorych ze wstrząsem septycznym oraz AKI, u których nie były obecne pilne wskazania do RRT. Ostre uszkodzenie nerek zdefiniowano według klasyfikacji RIFLE (*risk, injury, failure, loss of function, end stage*) jako stopień *failure*, co odpowiada stopniu 3 AKI według KDIGO. We wczesnej interwencji RRT rozpoczynano przed upływem

12 godzin od rozpoznania. Kontrolę stanowiła grupa, w której RRT rozpoczynano po 48 godzinach, jeśli nie doszło do samoistnej poprawy funkcji nerek lub wystąpiły pilne wskazania do dializoterapii. Badanie zostało zakończone przed czasem ze względu na małe szanse uzyskania statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami. Nie udowodniono korzystnego wpływu strategii wczesnego rozpoczęcia RRT na 90-dniową śmiertelność, liczbę dni bez wentylacji mechanicznej oraz konieczności stosowania leków wazopresyjnych. Ponadto wykazano, że znaczna część pacjentów (30%) w grupie strategii odroczonej nie rozpoczęła RRT z uwagi na spontaniczną poprawę funkcji nerek, co pozwoliło na uniknięcie potencjalnych powikłań leczenia nerkozastępczego. Jest to obserwacja warta podkreślenia, gdyż podobne wnioski przedstawiono w badaniu AKIKI, w którym u około 50% osób z grupy odroczonego RRT doszło do samoistnego powrotu funkcji nerek i nie było konieczności wdrożenia terapii nerkozastępczej [7].

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek są szczególnie narażeni na wystąpienie AKI oraz wszelkiego rodzaju powikłań związanych z tym zespołem chorobowym. W niedawno opublikowanej analizie *post hoc* badania AKIKI rozważano wpływ wczesnego RRT na śmiertelność w tej grupie chorych [11]. Okazało się, że wczesne RRT było istotnie statystycznie związane ze zwiększeniem ryzyka śmiertelności 60-dniowej. W tej grupie pacjentów, niezwykle czulej na wszelakie negatywne konsekwencje interwencji terapeutycznych, odroczenie RRT przekładało się na poprawę rokowania pacjentów z AKI. Oczywiście należy zauważyć, że jest to analiza *post hoc*, obejmująca niewielką liczbę chorych i wymagająca potwierdzenia w kolejnych badaniach.

KIEDY NIE ROZPOCZYNAĆ LECZENIA NERKOZASTĘPCZEGO?

W chwili obecnej większość lekarzy w celu oceny funkcji nerek posługuje się oszacowanym wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*). Niestety parametr ten nie nadaje się do oceny funkcji nerek w przypadku AKI ze względu na brak stabilnego stężenia kreatyniny [np. u 30-letniego chorego z anurią i stężeniem kreatyniny 2 mg/dl oszacowany eGFR według CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) wynosi 44 ml/min/1,73 m², podczas gdy w rzeczywistości jego GFR równy jest 0].

Kolejnym parametrem często stosowanym przy ocenie wskazań do rozpoczęcia RRT jest stężenie mocznika. Klasycznie wartości powyżej 200 mg/dl były traktowane jako krytyczne. Retrospektywne badanie obejmujące kilkuset pacjentów leczonych nerkozastępczo w warunkach oddziału intensywnej terapii nie potwierdziło przydatności stężenia mocznika (zakres 75–336 mg/dl) w ustaleniu momentu rozpoczęcia dializoterapii w kontekście zmniejszenia śmiertelności [12].

Za nierozpoczynaniem dializ bez wskazań klinicznych przemawiają też następujące przesłanki:

- ryzyko powikłań związanych z dostępem naczyniowym;
- działania niepożądane antykoagulacji;
- potencjalny efekt prozapalny związany z kontaktem krwi z membraną dializatora;
- nasilony lub nieznany klirens leków, w tym antybiotyków;
- utrata mikroelementów;
- ryzyko związane z krążeniem pozaustrojowym;
- konieczność zaangażowania większej ilości personelu oraz zwiększenie kosztów [13].

Możliwe, że na definitywną odpowiedź na pytanie, czy wczesna interwencja poprawia rokowanie, będziemy musieli jeszcze poczekać. Obecnie większość dostępnych danych z badań randomizowanych nie wykazała korzyści z wczesnego wdrożenia RRT. Duże nadzieje wiąże się z wynikami badania STARRT-AKI (*Standard versus Accelerated Initiation of RRT in AKI*), które ma obejmować ponad 2500 pacjentów ze stopniem 2 i 3 AKI według KDIGO, którzy nie mają pilnych wskazań do RRT i zostaną przypisani do grupy wczesnej (< 12 godzin) lub późnej interwencji [14].

RODZAJE LECZENIA NERKOZASTĘPCZEGO W OSTRYM USZKODZENIU NEREK

W leczeniu AKI stosuje się wszystkie techniki leczenia nerkozastępczego: ciągłe (CRRT, *continuous renal replacement therapy*, hemodializa, hemodiafiltracja) i przerywane (IHD, *intermittent hemodialysis*, hemodializa) oraz hybrydowe, takie jak powolna niskoprzepływowa dializa (SLED, *slow low-efficiency daily dialysis*) czy wydłużona hemodializa (EDD, *extended-duration dialysis*). W razie konieczności możliwe jest także rozpoczęcie dializy otrzewnowej.

Teoretyczna przewaga technik ciągłych nad przerywanymi wynika z prostoty zabiegu,

►►Retrospektywne badanie obejmujące leczonych nerkozastępczo w warunkach oddziału intensywnej terapii nie potwierdziło przydatności stężenia mocznika w ustaleniu momentu rozpoczęcia dializoterapii w kontekście zmniejszenia śmiertelności◀◀

wolniejszego tempa usuwania płynów oraz niewielkiej hipotermii, co pozwala na większą stabilność hemodynamiczną. Do wad tych metod zaliczają się konieczność długiego unieruchomienia pacjenta, ciągła antykoagulacja oraz wyższy koszt. Z kolei techniki przerywane umożliwiają szybsze usuwanie toksyn, więc w przypadku znacznej hiperkaliemii, zatruc czy zespołu lizy guza korzyść z ich zastosowania jest teoretycznie większa. Techniki hybrydowe łączą zalety CRRT i IHD, jednocześnie minimalizując wady tych metod. Ze względu na wydłużenie czasu dializy umożliwiają one wolniejsze usuwanie wody z organizmu, a jednocześnie dzięki ograniczonemu czasowi zabiegu pozwalają na zredukowanie antykoagulacji oraz swobodne przeprowadzanie różnego rodzaju badań diagnostycznych w momencie odłączenia pacjenta od aparatury. Aktualne wytyczne KDIGO podkreślają równoważność zarówno ciągłych, jak i przerywanych metod RRT w leczeniu AKI. Natomiast w przypadku pacjentów niestabilnych hemodynamicznie zalecenie KDIGO sugeruje wybór CRRT [15]. Ewentualna próba wyboru metody ze względu na różny mechanizm usuwania toksyn (hemofiltracja–konwekcja; hemodializa–dyfuzja) nie wpływa na poprawę rokowania chorych z AKI [16]. Ze względu na wspomnianą teoretyczną przewagę CRRT wśród pacjentów w ciężkim stanie z dużym zainteresowaniem śledzono, czy zastosowanie tych technik poprawi rokowanie, zmniejszy śmiertelność oraz przyspieszy poprawę funkcji nerek. Do tej pory jednak nie wykazano takiego związku.

Zarówno w badaniu HemoDial [17], jak i CONVINT (*The Clinical Trial Comparing Continuous versus Intermittent Hemodialysis in Intensive Care Unit Patients*) [18] porównanie obu metod RRT wykazało, że wiążą się one z podobnym rokowaniem i szansą poprawy funkcji nerek. Warto podkreślić, że w pierwszym z wymienionych, które jest jak dotąd największym randomizowanym badaniem w tym zakresie, nie wykazano większego ryzyka wystąpienia hipotonii w przypadku zastosowania przerywanej hemodializy u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie [17]. Dowodzi to, że przy wykorzystaniu IHD spadki ciśnienia tętniczego występują równie często jak przy CRRT.

W związku z tym w wypadku większości chorych decyzja odnośnie do rodzaju metody RRT powinna zostać podjęta na podstawie doświadczenia ośrodka oraz możliwości technicznych. Warto także zaznaczyć, że można skutecznie przeprowadzać IHD u pacjentów,

u których stosuje się presory, i nie powinno to ich dyskwalifikować z tej metody leczenia. Ponadto należy podkreślić, że według KDIGO zalecenie sugerujące wykorzystanie CRRT u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie ma siłę 2B, co oznacza, iż autorzy wytycznych uważają swoje zalecenie za słabe i mają świadomość, że alternatywne postępowanie może być równie skuteczne bądź nawet lepsze.

W przypadku zastosowania IHD w AKI należy pamiętać, aby rutynowo oceniać Kt/V w celu określenia adekwatności dawki hemodializy, co niestety jest często pomijane w codziennej praktyce klinicznej [15]. W badaniu ATN średni czas zabiegu wynosił 4 godziny z wykorzystaniem przepływu krwi 360 ml/min [19]. Wynika to z faktu, że pacjenci są często w stanie katabolizmu i niezwykle istotne jest dostarczenie odpowiedniej dawki dializy. Zaleca się, aby chory z AKI był dializowany co najmniej 3 razy w tygodniu, a wskaźnik Kt/V wynosił powyżej 1,2 [15].

KIEDY PRZERWAĆ LECZENIE NERKOZASTĘPCZE?

U części pacjentów konsekwencją AKI będzie trwałe upośledzenie funkcji nerek (jednocześnie będzie to początek ich przewlekłej choroby). Szacuje się, że około 5% chorych, którzy przeżyli AKI, będzie wymagało stałego leczenia dializami [20]. Co więcej, niepotrzebne przedłużanie RRT może niekorzystnie wpłynąć na powrót funkcji nerek [21]. Istotne zatem jest określenie momentu, w którym należy podjąć próbę zaprzestania dializoterapii.

Leczenie nerkozastępcze kontynuuje się do czasu powrotu funkcji nerek, co w większości przypadków ocenia się empirycznie. Jeżeli mamy do czynienia z pacjentem z oligurią, jedną z pierwszych przesłanek będzie zwiększenie ilości oddawanego moczu. W wieloośrodkowym obserwacyjnym badaniu BEST *Kidney* dobowy diureza rzędu 400 ml (bez stosowania diuretyków) była dobrym czynnikiem prognostycznym skutecznego zaprzestania dializ [22]. Podobne kryterium stosowano w badaniu AKIKI (> 500 ml/24 h) [7] oraz ELAIN (> 400 ml/24 h) [4]. U pacjentów, u których stosowano leki moczopędne, w obu badaniach punktem odcięcia była diureza dobowy około 2000 ml.

W przypadku chorych bez oligurii poprawę funkcji nerek ocenia się na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, które będzie malejące w porównaniu z wcześniejszym stabilnym

►►Można skutecznie przeprowadzać IHD u pacjentów, u których stosuje się presory, i nie powinno to ich dyskwalifikować z tej metody leczenia◀◀

stężeniem w trakcie CRRT lub IHD (w tym przypadku konieczna jest ocena dynamiki stężenia kreatyniny po zabiegu i przed kolejną dializą). Pomocne może być także wyliczenie klirensu kreatyniny [15]. W badaniu ATN, w momencie gdy diureza przekraczała 30 ml/h, przeprowadzano 6-godzinną zbiórkę moczu w celu oceny tego parametru. Co prawda brak jest jednoznacznie określonej wartości klirensu kreatyniny, od której można zdecydować się na przerwanie leczenia nerkozastępczego, jednak we wspomnianym badaniu za wartość taką uznano 20 ml/min. Klirens poniżej 12 ml/min jest z dużym prawdopodobieństwem niewystarczający, aby zaspokoić potrzeby organizmu. Z kolei wartości w zakresie 12–20 ml/min są dyskusyjne i możliwość podjęcia próby zaprzestania RRT zależy w dużej mierze od oceny lekarza [19].

WNIOSKI

Mimo szerokiego arsenału metod RRT w AKI nasza wiedza nadal jest niepełna. Wciąż brak jednoznacznych odpowiedzi na pytania: kiedy rozpoczynać RRT, jaką metodą i kiedy zakończyć terapię. W chwili obecnej za wskazania do rozpoczęcia RRT w AKI można przyjąć:

- przewodnienie niereagujące na leczenie diuretykami;
- oporną na leczenie hiperkaliemię (stężenie potasu w surowicy > 6,5 mmol/l lub niższe przy współwystępowaniu zmian w EKG);
- kwasicę metaboliczną (pH < 7,1), w sytuacji gdy podawanie wodorowęglanu sodu jest nieskuteczne;
- kliniczne objawy mocznicy (mocznicowe zapalenie osierdza, encefalopatia mocznicowa, mocznicowa skaza krwotoczna);
- zatrucie substancją toksyczną, która podlega dializie.

Zakończenie RRT należy rozważyć u chorych z oligurią, gdy:

- diureza wynosi powyżej 500 ml/24 h lub powyżej 2000 ml/24 h w przypadku stosowania leków diuretycznych.

W przypadku nieoligurycznej postaci AKI przesłanką do zakończenia terapii nerkozastępczej jest spadek stężenia kreatyniny w okresie bez RRT lub sytuacja, gdy wyliczony klirens kreatyniny z 6-godzinnej zbiórki moczu przekracza 20 ml/min.

Należy także podkreślić, że w chwili obecnej brak jest dowodów, by konieczność stosowania leków wazopresyjnych stanowiła przeciwwskazanie do IHD.

▶▶Zakończenie RRT należy rozważyć u chorych z oligurią, gdy diureza wynosi powyżej 500 ml/24 h lub powyżej 2000 ml/24 h w przypadku stosowania leków diuretycznych◀◀

STRESZCZENIE

Utrzymująca się wysoka śmiertelność wśród chorych z ostrym uszkodzeniem nerek sprawia, że od lat poszukuje się sposobów poprawy wyników leczenia. Jedną z metod wspomagających leczenie ostrego uszkodzenia nerek jest dializoterapia, której zasady za-

stosowania w tej grupie pacjentów nadal są niejasne. W niniejszej pracy przedstawiono wyniki aktualnych badań dotyczących czasu rozpoczęcia oraz wyboru metody dializoterapii w ostrym uszkodzeniu nerek.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 1, 5–10

Słowa kluczowe: dializa, ostre uszkodzenie nerek, terapia nerkozastępcza

Piśmiennictwo

1. Hoste E., Clermont G., Kersten A. i wsp. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit. Care* 2006; 10: R73.
2. Moore P.K., Hsu R.K., Liu K.D. Management of acute kidney injury: core curriculum 2018. *Am. J. Kidney Dis.* 2018; 72: 136–148.
3. Hryszko T., Myśliwiec M. Ostre uszkodzenie nerek. W: Myśliwiec M. (red.) *Nefrologia*. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009; 269.
4. Zarbock A., Kellum J.A., Schmidt C. i wsp. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 2190–2199.
5. Payen D., de Pont A.C., Sakr Y. i wsp. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit. Care* 2008; 12: R74.
6. Bouchard J., Soroko S.B., Chertow G.M. i wsp. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2009; 76: 422–427.
7. Gaudry S., Hajage D., Schortgen F. i wsp. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 122–133.
8. Gaudry S., Hajage D., Schortgen F. i wsp. Timing of renal support and outcome of septic shock and acute respiratory distress syndrome. A post hoc analysis of the AKIKI Randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198: 58–66.
9. Wang Y., Gallagher M., Li Q. Renal replacement therapy intensity for acute kidney injury and recovery to dialysis independence: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 33: 1017–1024.

10. Barbar S.D., Clere-Jehl R., Bourredjem A. i wsp. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379: 1431–1442.
11. Gaudry S., Verney C., Hajage D. i wsp. Hypothesis: early renal replacement therapy increases mortality in critically ill patients with acute on chronic renal failure. A post hoc analysis of the AKIKI trial. *Intensive Care Med.* 2018; 44: 1360–1361.
12. De Corte W., Vanholder R., Dhondt A.W. i wsp. Serum urea concentration is probably not related to outcome in ICU patients with AKI and renal replacement therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 3211–3218.
13. Forni L.G., Joannidis M. IDEAL timing of renal replacement therapy in critical care. *Nat. Rev. Nephrol.* 2019; 15: 5–6.
14. Smith O.M., Wald R., Adhikari N.K. i wsp. Standard versus accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury (STARRT-AKI): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14: 320.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2 (supl. 1).
16. Friedrich J.O., Wald R., Bagshaw S.M., Burns K.E., Adhikari N.K. Hemofiltration compared to hemodialysis for acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *Crit. Care* 2012; 16: R146.
17. Vinsonneau C., Camus C., Combes A. i wsp. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006; 368: 379–385.
18. Schefold J.C., von Haehling S., Pischowski R. i wsp. The effect of continuous versus intermittent renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT): a prospective randomized controlled trial. *Crit. Care* 2014; 18: R11.
19. Overberger P., Pesacreta M., Palevsky P.M. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Management of renal replacement therapy in acute kidney injury: a survey of practitioner prescribing practices. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2: 623–630.
20. Schiff H., Lang S.M., Fischer R. Long-term outcomes of survivors of ICU acute kidney injury requiring renal replacement therapy: a 10-year prospective cohort study. *Clin. Kidney J.* 2012; 5: 297–302.
21. Romagnoli S., Clark W.R., Ricci Z., Ronco C. Renal replacement therapy for AKI: When? How much? When to stop? *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2017; 31: 371–385.
22. Wu V., Ko W., Chang H. i wsp. Risk factors of early redialysis after weaning from postoperative acute renal replacement therapy. *Int. Care Med.* 2008; 34: 101–108.

Marcin Kosmański¹, Ilona Kurnatowska^{1, 2}¹Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Zakład Farmakologii Klinicznej, I Katedra Chorób Wewnętrznych²Oddział Nefrologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi

Cukrzyca u chorego po przeszczepieniu nerki — spojrzenie nefrodiabetologiczne

Diabetes in a patient after kidney transplantation — nephro-diabetology look

ABSTRACT

A transplant physician often has under his care a kidney recipient with end-stage kidney disease due to diabetes mellitus (DM) or DM developed after transplantation (posttransplantation diabetes mellitus — PTDM). The presence of DM is associated with a deterioration in quality of life and worse prognosis both for the transplanted kidney and the patient survival. Such patients should be provided with combined and coordinated nephrology/diabetes care. The diagnostic procedures for PTDM do not differ from those generally accepted, the basic one being an oral glucose load test. An important role in the control of treatment is played by glycated haemoglobin, sometimes used as a diagnostic support tool. Until now, no unambigu-

ous standards of therapeutic treatment in PTDM have been established and both in the diagnosis and the therapeutic regimens apply the guidelines established for diabetic patients without a transplanted organ. The basis of treatment should be a diet combined with appropriate physical exercise. There are many hypoglycemic medications available, including new ones with wide spectrum pharmacokinetic and pharmacodynamic properties that vary in efficacy and safety profile. Graft function and also possible interactions with other medications, especially immunosuppressants, should be taken into account before implementing hypoglycemic treatment in transplanted patients.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 1, 11–22

Key words: kidney transplantation, diabetes mellitus, diagnostic, hypoglycemic treatment

WSTĘP

Cukrzyca (DM, *diabetes mellitus*) u chorego po przeszczepieniu nerki (KTx, *kidney transplantation*) jest często spotykanym problemem [1]. Cukrzycowa choroba nerek stanowi jedną z głównych przyczyn schyłkowej niewydolności tego narządu (ESRD, *end stage renal disease*) i leczenia nerkozastępczego [2]. Właśnie z tego powodu u około 24% pacjentów dochodzi do przeszczepienia nerki [3]. Chorzy ci zostają włączeni do programu transplantacji z powikłaniami DM sprzed przeszczepienia i od początku wymagają opieki diabetologicznej. Kolejną grupą diabetyków są chorzy,

u których cukrzyca rozwija się *de novo* po przeszczepieniu — tzw. cukrzyca potransplantacyjna (PTDM, *post-transplant diabetes mellitus*) [4]. Czynnikiem ryzyka rozwoju tego powikłania jest między innymi stosowane leczenie immunosupresyjne z zastosowaniem, wywierających szczególnie negatywny wpływ na gospodarkę węglowodanową, glikokortykosteroidów (GKS), inhibitorów kalcyneuryny (CNI, *calcineurin inhibitors*) oraz leków z grupy inhibitorów szlaku mTOR (sirolimus — SIR, ewerolimus — EVR) [5–8].

Jednak PTDM nie rozwija się u wszystkich chorych po KTx. Obecność czynników ryzyka, zarówno modyfikowalnych, jak i niepoddają-

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med., prof. nadzw.
Ilona Kurnatowska
Oddział Nefrologii
Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1
im. N. Barlickiego w Łodzi
ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź
tel.: 42 291 95 50, faks: 42 678 21 29
e-mail: ilona.kurnatowska@umed.lodz.pl

►►Cukrzyca
potransplantacyjna jest
często spotykanym
problemem
występującym
u pacjentów
po przeszczepieniu
nerki. Jej obecność
wiąże się nie tylko
z pogorszeniem jakości
życia, ale również
z pogorszeniem
rokowania co do
przeżycia zarówno
chorego, jak
i przeszczepionego
narządu. Do czynników
ryzyka jej rozwoju
należą między innymi
stosowane leki
immunosupresyjne◄◄

cych się interwencjom, zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej w okresie poprzyszczepieniowym. Do czynników niemodyfikowalnych należą: wiek biorcy (biorca powyżej 45. rż. cechuje się 2,9-krotnie wyższym ryzykiem rozwoju PTDM w porównaniu z biorcą młodszym), liczba antygenów zgodności tkankowej (HLA, *human leukocyte antigens*), rasa (Amerykanie pochodzenia afrykańskiego i osoby pochodzenia hiszpańskiego), wywiad rodzinny cukrzycy typu 2 (T2DM), torbielowate zwyrodnienie nerek jako przyczyna ESRD oraz nieprawidłowa tolerancja glukozy (IFG, *impaired fasting glycaemia*) stwierdzana przed przeszczepieniem. Do czynników modyfikowalnych, oprócz leków immunosupresyjnych, należą: otyłość u biorcy, wywiad zakażeń wirusowych, zwłaszcza wirusem wywołującym zapalenie wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) i wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*), hiperglikemia w okresie okołoperacyjnym oraz obecność zaburzeń lipidowych [9–11].

Wystąpienie PTDM nie tylko pogarsza jakość życia oraz wiąże się z koniecznością stosowania odpowiedniego postępowania nefarmakologicznego i przyjmowania leków hipoglikemizujących, ale przede wszystkim jest obarczone ryzykiem krótszego przeżycia biorcy, związanego przede wszystkim z rozwojem powikłań sercowo-naczyniowych, częstszymi zakażeniami, a także gorszą czynnością i krótszym funkcjonowaniem przeszczepionego narządu [12, 13].

Skoordynowana opieka nad pacjentem po KTx, u którego DM była przyczyną ESRD lub też pojawiła się *de novo*, obejmuje współpracę lekarza nefrologa/transplantologa, lekarza rodzinnego, diabetologa oraz dietetyka.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie praktycznych wskazówek dla lekarzy zaangażowanych w opiekę nad chorym po KTx ze współistniejącą DM, opartych na analizie najnowszego piśmiennictwa, w zakresie prowadzenia prawidłowej diagnostyki cukrzycy, określenia celów terapeutycznych, modyfikacji stylu życia oraz stosowania odpowiednich leków hipoglikemizujących.

PRAWIDŁOWA DIAGNOSTYKA I CEL LECZENIA CUKRZYCY

Według światowych wytycznych PTDM rozpoznaje się zgodnie z takimi samymi zasadami jak w przypadku cukrzycy typu 1 lub typu 2, przy czym diagnostykę powinno się przepro-

wadzić w okresie stosowania stabilnych dawek leków immunosupresyjnych i przy braku cech zakażenia (dotyczy to odległego okresu po przeszczepieniu). Cukrzycę potransplantacyjną rozpoznaje się niekiedy już we wczesnym okresie po zabiegu (najczęściej w ciągu pierwszego miesiąca) na podstawie wyników dobowego profilu glikemii i konieczności stosowania leków hipoglikemizujących.

W codziennej praktyce lekarskiej w diagnostyce PTDM w pierwszej kolejności wykonuje się oznaczenie glukozy na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) w osoczu krwi żyłnej. Tę metodę dość często się kwestionuje, wskazując na jej nieadekwatność, zwłaszcza w ciągu pierwszych 6 tygodni od przeszczepienia, związaną między innymi z obecnością szczytowego stężenia glukozy po 7–8 godzinach od podania steroidów. Zaleca się, aby głównym narzędziem diagnostycznym był doustny test obciążenia 75 g glukozy rozpuszczonej w wodzie (OGTT, *oral glucose tolerance test*) [14].

W Polsce oznaczenie odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) wykorzystuje się wyłącznie jako wskaźnik kontroli cukrzycy, natomiast w Stanach Zjednoczonych badanie to i/lub glikemia na czczo traktowane są jako badania umożliwiające identyfikację chorych wysokiego ryzyka [15]. Należy jednak podkreślić, że ze względu na skróconą przeżywalność krwinek czerwonych po przeszczepieniu oraz pooperacyjną niedokrwistość, HbA_{1c} nie jest wiarygodnym badaniem identyfikującym pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej w ciągu pierwszych 12 miesięcy po zabiegu [16].

W tabeli 1 przedstawiono kryteria upoważniające do rozpoznania cukrzycy. Należy podkreślić, że w momencie stwierdzenia u pacjenta w osoczu krwi żyłnej FPG pomiędzy 100–125 mg/dl (IFG), a także wówczas, gdy FPG wynosi < 100 mg/dl, ale istnieje uzasadnione podejrzenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, należy wykonać OGTT. Warto jednak pamiętać o konieczności poinformowania pacjenta, aby przed wykonaniem tego badania nie ograniczał spożywania węglowodanów, a do pobrania krwi przystąpił na czczo (minimum 8 godzin od ostatniego posiłku), wypoczęty, po przespanej nocy. Pomiędzy kolejnymi pobraniami krwi nie należy podejmować wysiłku fizycznego. Należy również zaznaczyć obecność kontrowersji dotyczących porę dnia przeprowadzania testów diagnostycznych w kierunku cukrzycy, uwzględniających wyższe wartości glikemii w godzinach popołudnio-

Tabela 1. Kryteria rozpoznania cukrzycy [15, 18]

1	2-krotny pomiar FPG w osoczu krwi żyłnej ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l), bez względu na obecność objawów nadmiaru glukozy we krwi. Pomiar musi być wykonany minimum 8 godzin od ostatniego posiłku, każde oznaczenie innego dnia
2	Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) 2 godziny po obciążeniu równoważnikiem zawierającym 75 g glukozy rozpuszczonej w wodzie (OGTT)
3	Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) przy oznaczeniu wykonanym przygodnie u pacjentów z klasycznymi objawami hiperglikemii (polidypsja, poliuria, redukcja masy ciała, osłabienie)
4	HbA _{1c} $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol). Oznaczenie powinno być wykonane w laboratorium stosującym metodę NGSP (www.ngsp.org) (Obecnie metoda ta jest stosowana jedynie w Stanach Zjednoczonych)

FPG (*fasting plasma glucose*) — stężenie glukozy na czczo; OGTT (*oral glucose tolerance test*) — doustny test obciążenia 75 g glukozy; HbA_{1c} — hemoglobina glikowana

wych i wieczornych u pacjentów przyjmujących złożoną immunosupresję [17]. Z praktycznego punktu widzenia warto podkreślić, że badanie wykonywane glukometrem (pomiar przeprowadzany w ramach samokontroli) nie powinno być wykorzystywane w celach diagnostycznych [12].

Obecnie w wytycznych brakuje ścisłych zaleceń dotyczących zarówno wartości docelowych w zakresie glikemii przed- i poposiłkowych oznaczanych w ramach samokontroli, jak i wartości odsetka HbA_{1c} u chorych z PTDM. Należy zatem przyjąć zasady ogólne, polegające na utrzymaniu HbA_{1c} $\leq 7\%$ (≤ 53 mmol/mol), a u osób w zaawansowanym wieku i/lub z powikłaniami o typie makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu) i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi $< 8\%$ [18]. W opublikowanym w ubiegłym roku konsensusie (COMMIT, *Consensus On Managing Modifiable risk In Transplantation*) za cel terapii hipoglikemizującej uznano utrzymanie HbA_{1c} w przedziale 7,0–7,5%. Jednocześnie przytoczone wytyczne zwracają szczególną uwagę na optymalizację terapii, polegającą również na unikaniu epizodów hipoglikemii (tj. glikemii < 70 mg/dl) [19].

Warto zaznaczyć, że na wynik HbA_{1c} wpływa wiele czynników, takich jak: niedokrwistość, przetoczenia krwi, niedobór żelaza i witaminy B12, długotrwałe stosowanie salicylanów, witaminy C lub E, hemoglobinopatie, hipertriglicydemia, przewlekłe choroby wątroby oraz niewydolność nerek. Wartość HbA_{1c} zależy również od wieku i jest większa o 0,4% u osób w wieku 40–70 lat niż u osób młodszych, mimo takiego samego stężenia glukozy [20]. Kierując się oznaczeniem tego parametru jako wskaźnikiem kontroli PTDM, należy pamiętać, że jest to wartość średnia, z którą mogą się wiązać epizody zarówno

hiper-, jak i hipoglikemii, stanowiące istotne ryzyko dla pacjenta. Hermayer i wsp. udowodnili, że zbyt intensywne obniżanie glikemii w okresie okołozabiegowym przy użyciu insuliny dożylniej (utrzymanie glikemii w przedziale 70–110 mg/dl w ciągu 3 dni od zabiegu) wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia epizodów hipoglikemii, a w dłuższej perspektywie — wystąpienia działań niepożądanych, w porównaniu z utrzymywaniem glikemii na poziomie < 180 mg/dl [21]. Zgodnie z powyższymi obserwacjami i proponowanymi standardami uważa się, że w okresie okołozabiegowym wskazane jest zastosowanie insulinoterapii w momencie wystąpienia glikemii ≥ 180 mg/dl i podawanie takich dawek, aby utrzymać glikemię w zakresie 140–180 mg/dl. Pacjentów z PTDM w odleglejszym okresie po KTx powinno się zachęcać do samodzielnego wykonywania pomiarów glukometrem już od chwili rozpoznania choroby (tzw. samokontrola). Za optymalne sugeruje się utrzymywanie stężenia glukozy we krwi włosniczkowej na czczo w przedziale 80–130 mg/dl (4,4–7,2 mmol/l), a po posiłkach < 180 mg/dl (10,0 mmol/l) [15].

Omawiając cele terapeutyczne z chorym na PTDM, należy także określić częstość wykonywania pomiarów glikemii w ramach samokontroli. Trzeba poinformować pacjenta, że osoba stosująca jedynie postępowanie nefarmakologiczne powinna wykonywać oznaczenia stężenia glukozy raz w tygodniu o różnych porach dnia i raz w miesiącu przeprowadzić tzw. skrócony profil (pomiar glikemii na czczo i 2 godziny po głównych posiłkach). Pacjent przyjmujący doustne leki hipoglikemizujące lub analogi GLP-1 (glukagonopodobny peptyd typu 1) powinien ten profil wykonać raz w tygodniu, a pomiarów glikemii dokonywać codziennie o różnych porach dnia. Częstość kontroli glikemii u pacjenta stosującego insuli-

Czas po zabiegu	0–7 dni	8–45 dni	od 46 dni do 1 roku	> 1 roku
Diagnoza	Nie diagnozuj	Nie diagnozuj	OGTT, FPG, przygodna glikemia, HbA _{1c}	OGTT, FPG, przygodna glikemia, HbA _{1c}
Terapia	Insulina	Insulina lub DLH	Insulina lub DLH	Zmiana stylu życia, DLH lub insulina

Rycina 1. Zasady postępowania przeciwhiperglikemicznego po przeszczepieniu nerki [22]. OGTT (*oral glucose tolerance test*) — doustny test obciążenia glukozą; FPG (*fasting plasma glucose*) — glikemia na czczo; HbA_{1c} — hemoglobina glikowana; DLH — doustne leki hipoglikemizujące

►► Diagnostykę cukrzycy potransplantacyjnej wykonuje się podobnie jak w innych typach cukrzycy, wykorzystując oznaczanie glukozy na czczo i OGTT. W celu określenia wyrównania metabolicznego wykorzystuje się równocześnie oznaczenie wartości odsetka HbA_{1c} i pomiarów glikemii w ramach samokontroli ◀◀

nę w różnych schematach terapeutycznych jest uzależniona od częstości jej wstrzyknięć (zawsze przed podaniem insuliny). Wdrożenie insuliny jest wskazaniem do okresowego wykonywania, nie tylko skróconego profilu glikemii, ale również okresowo pełnego (badanie glikemii na czczo, przed głównymi posiłkami, 2 godziny po trzech głównych posiłkach, przed snem, o godzinie 24.00 oraz między 2.00 a 4.00) [18].

Mimo braku ścisłych diabetologicznych rekomendacji dotyczących postępowania przeciwhiperglikemicznego po przeszczepieniu nerki można przypuszczać, że optymalny jest schemat zaproponowany w 2014 roku przez Scharifa i wsp. (ryc. 1) [22].

LECZENIE CUKRZYCY POTRANSPLANTACYJNEJ

W terapii przewlekłej hiperglikemii mamy do dyspozycji wiele leków, różniących się właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi. Brak ostatecznego ustalenia etiopatogenezy tego typu cukrzycy, a także wystarczających danych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leków hipoglikemizujących, czynność przeszczepionej nerki oraz wielochorobowość w tej grupie pacjentów sprawiają, że wybór sposobu leczenia PTDM nie jest łatwy. W pierwszej kolejności należy wziąć pod uwagę postulowane patomechanizmy wystąpienia tego typu cukrzycy. Sugeruje się, że podobnie jak w przypadku T2DM, jest to głównie efekt połączenia insulinooporności (IR, *insulin resistance*) z upośledzeniem wydzielania insuliny. Pod uwagę bierze się przede wszystkim ten ostatni czynnik. Sugeruje się także zwią-

zek między PTDM a wariantami genetycznymi zaangażowanymi w funkcję komórek beta trzustki. Ostatnie dane wskazują, że oprócz upośledzonej funkcji komórek beta patogeneza PTDM wiąże się z upośledzoną supresją glukagonu indukowaną glukozą [23]. Powyższe mechanizmy wskazują na konieczność zachowania funkcji trzustki jako jeden z kluczowych, poza utrzymaniem normoglikemii, celów terapeutycznych oraz zwalczanie IR [4]. Według aktualnych wytycznych w postępowaniu farmakologicznym w okresie okołozabiegowym należy zastosować insulinę. W leczeniu przewlekłego nadmiaru glukozy, oprócz skuteczności i bezpieczeństwa leków hipoglikemizujących, należy wziąć pod uwagę również interakcje z lekami immunosupresyjnymi przyjmowanymi przez pacjenta [24]. Warto jednak podkreślić, że zgodnie z niedawno opublikowanym przeglądem Cochrane dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leków hipoglikemizujących u chorych na PTDM są ograniczone i mają niską jakość, co ogranicza ich kliniczne wykorzystanie [25].

Mimo dostępności leków przeciwhiperglikemizujących podstawę leczenia powinna stanowić modyfikacja stylu życia oparta na odpowiedniej diecie i wysiłku fizycznym, dopasowanych do indywidualnego pacjenta. Leczenie nefarmakologiczne powinno uwzględniać między innymi konieczność osiągnięcia prawidłowej masy ciała, prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego oraz wyrównanie zaburzeń gospodarki lipidowej. Należy podkreślić, że do tej pory nie ustalono standardów postępowania nefarmakologicznego dla pacjentów z PTDM.

Tabela 2. Potencjalne mechanizmy działania leków immunosupresyjnych związane z rozwojem PTDM [5, 7, 8, 27]

Glikokortykosteroidy	• Zwiększenie glukoneogenezy wątrobowej • Zwiększenie insulinooporności • Zmniejszenie wydzielania insuliny • Zmniejszenie glikogenezy • Indukcja apoptozy komórek beta trzustki • Stymulacja apetytu i zwiększenie masy ciała Uwaga: efekt zależny od dawki!
Inhibitory kalcyneuryny (TAC, CsA)	• Zmniejszenie uwalniania insuliny • Zmniejszenie ekspresji genów insuliny • Bezpośredni toksyczny wpływ na komórki beta trzustki • Hipomagnezemia • Zwiększenie insulinooporności Uwaga: działanie TAC jest w tym zakresie silniejsze od CsA!
Inhibitory mTOR: SIR, EVR	• Hipertriglicerydemia • Zmniejszenie proliferacji komórek beta trzustki • Hamujący wpływ na transdukcję sygnału insuliny Uwaga: efekt diabetogeny, zwłaszcza w połączeniu z inhibitorami kalcyneuryny!

TAC — takrolimus; CsA — cyklosporyna; SIR — sirolimus; EVR — ewerolimus

DIETA I WYSIŁEK FIZYCZNY

Postępowanie nefarmakologiczne powinno stanowić pierwszą linię terapii u chorego na PTDM, a także profilaktyki rozwoju tego powikłania. Udowodniono bowiem, że odpowiednia zmiana stylu życia pacjenta z PTDM (skierowanie do dietetyka, porady żywieniowe, w tym na temat odchudzania) oraz odpowiednio stopniowany program ćwiczeń fizycznych, składający się z minimum 2-godzinnych ćwiczeń wytrzymałościowych, takich jak chodzenie, bieganie, pływanie (wykonywanych w ciągu tygodnia), zmniejszają o około 15% wartości glikemii mierzone 2 godziny po posiłku (PPG, *post-prandial glucose*) [26].

Światowe wytyczne nie uwzględniają szczególnych zaleceń dietetycznych dla chorych na PTDM. W związku z tym preferuje się dietę cukrzycową opartą na normalizacji masy ciała (jeśli pacjent tego wymaga — redukcja o ok. 0,5–1 kg/tydz.), prawidłowym rozkładzie kaloryczności posiłków w ciągu dnia (częste i regularne spożywanie), zbilansowanej ilości węglowodanów (25–60% całkowitej ilości energii w zależności od zawartości w jadłospisie produktów o niskim indeksie glikemicznym), błonnika (owoce, warzywa), tłuszczów (25–40% energii dobowej, w tym tłuszcze nasycone < 10%, jednonienasycone ≤ 20%, wielonienasycone 6–10%, bez izomerów trans kwasów tłuszczowych oraz < 300 mg/dobę cholesterolu), białka (15–20% energii z uwzględnieniem redukcji do około 0,8–1,0 g/kg mc/dobę w razie obecności wskazań nefrologicznych, preferowane mięso, ryby, fasola), witamin, minerałów i fitozwiązków. W zaleceniach należy

uwzględnić wiek, płeć, status socjoekonomiczny pacjenta oraz obecność powikłań cukrzycy i chorób współistniejących, aktywność fizyczną, a przede wszystkim czynność przeszczepionej nerki (wskaźnik przesączania kłębuszkowego — GFR, *glomerular filtration rate*) [18].

ZMIANA SCHEMATU IMMUNOSUPRESJI

Jak już wspomniano, do czynników ryzyka rozwoju PTDM należy stosowanie GKS, CNI (przede wszystkim takrolimusu — TAC) oraz inhibitorów mTOR. W tabeli 2 przedstawiono potencjalne diabetogenne mechanizmy działania tych leków.

Glikokortykosteroidy niewątpliwie wywierają efekt diabetogeny, a zmniejszenie ich dawki poprawia profil glikemiczny [28]. Dane dotyczące rzadszego występowania PTDM u pacjentów, u których stosowano protokoły bezsteroidowe, są sprzeczne. Część autorów opisuje zmniejszenie częstości PTDM u biorców, u których nie stosuje się steroidów (często jednak kosztem zwiększenia ryzyka ostrego odrzucania) [29]. Dostępne są jednak dane, według których stosowanie protokołów bezsteroidowych nie zmniejsza częstości PTDM w porównaniu z pacjentami, którzy długotrwale przyjmują prednizon w dawce 5 mg (obserwacja 5-letnia). Długotrwale stosowanie prednizonu w małej dawce nie ma więc prawdopodobnie większego wpływu na rozwój PTDM [30].

Biorąc pod uwagę diabetogenne właściwości TAC, u chorych, u których rozwinęła się PTDM, sugeruje się konwersję tego leku do CsA, mimo że dane z literatury również — pozostają niejednoznaczne [22]. W ubiegłym roku

▶▶W chwili obecnej brak jest konsensusu dotyczącego ewentualnej zmiany protokołu immunosupresyjnego u chorych, u których doszło do rozwoju PTDM. Podkreśla się konieczność wzięcia pod uwagę różnych czynników, w tym immunologicznych, przy podejmowaniu decyzji o konwersji/stosowaniu protokołów bez steroidów i wyważenia ryzyka z potencjalnymi korzyściami wynikającymi z takiego postępowania◀◀

ukazała się praca, w której autorzy wykazali korzyści z konwersji leczenia TAC do CsA w zakresie poprawy profilu glikemicznego u pacjentów, u których PTDM rozwinęła się podczas stosowania TAC. Chorych obserwowano przez 12 miesięcy po zmianie leczenia: 34% (14/41) osób z grupy, którą poddano konwersji do CsA, nie spełniało kryteriów rozpoznania PTDM (u 90% pacjentów, którzy byli leczeni jedynie dietą, polepszyła się kontrola glikemii, u 10% odstawiono leczenie hipoglikemizujące), PTDM wycofała się zaś tylko u 10% chorych, którzy pozostali na terapii TAC. Trzeba jednak podkreślić, że po konwersji na CsA pogorszyła się kontrola lipidów, ciśnienia tętniczego oraz — nieistotnie klinicznie — zmniejszyła się dodatkowo wartość eGFR. Nie obserwowano zwiększenia częstości ostrych odrzuceń po konwersji [31].

Sprzeczne są również obserwacje dotyczące poprawy profilu glikemicznego u chorych na PTDM, u których TAC zamieniono na inhibitor mTOR. Inhibitory mTOR wywierają jednak raczej efekt diabetogenny [8, 32, 33].

Jak dotąd nie wykazano diabetogennych właściwości mykofenolanów ani azatiopryny [30].

W chwili obecnej brak jest konsensusu dotyczącego ewentualnej zmiany protokołu immunosupresyjnego u chorych, u których doszło do rozwoju PTDM. Podkreśla się konieczność wzięcia pod uwagę różnych czynników, w tym immunologicznych, przy podejmowaniu decyzji o konwersji/stosowaniu protokołów bez steroidów i wyważenia ryzyka z potencjalnymi korzyściami wynikającymi z takiego postępowania.

LEKI HIPOGLIKEMIZUJĄCE

Obecnie mamy do dyspozycji wiele grup leków przeciwcukrzycowych, które różnią się skutecznością i bezpieczeństwem. W tabeli 3 przedstawiono główne mechanizmy działania hipoglikemizującego dostępnych grup leków.

METFORMINA (MET)

Metformina jest obecnie podstawowym lekiem w terapii T2DM. Udowodniono, że stosowanie tej substancji wiąże się z poprawą zarówno FPG, jak i PPG, a tym samym ze zmniejszeniem odsetka HbA_{1c} (o ok. 0,9–1,2%), przy małym ryzyku wystąpienia incydentów hipoglikemii i neutralnym wpływie na masę ciała. Decydując się na terapię tym lekiem, należy pamiętać o dużym, 20–30-procentowym ryzyku wystąpienia objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (najczęściej nudności, wymioty, biegunka), niedoboru witaminy

B12 oraz kwasu foliowego i towarzyszących im symptomów, a także o możliwości wystąpienia kwasicy mleczanowej (1/30 tys. pacjentów stosujących lek), zwłaszcza przy współistnieniu zaburzeń czynności wątroby (MET jest przeciwwskazana u osób nadużywających alkoholu oraz z niewydolnością wątroby) i nerek (MET nie powinno się stosować, jeśli wartość eGFR < 30 ml/min/1,73 m², a przy wartości 30–59 ml/min/1,73 m² należy dostosować jej dawkę do czynności wydalniczej nerek) [18, 34]. Nie stwierdzono natomiast istotnych klinicznie interakcji pomiędzy MET a lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem interakcji w zakresie wchłaniania leków w momencie wystąpienia niepożądanych objawów ze strony przewodu pokarmowego, które można zmniejszyć, stosując preparaty o powolnym uwalnianiu [35]. Należy również zaznaczyć, że czasem trudno odróżnić, po którym leku występują objawy dyspeptyczne — po MET czy mykofenolanach.

Ze względu na istotną rolę IR w rozwoju PTDM uzasadnionym może być więc rozpoczęcie leczenia właśnie od MET. Badania przeprowadzone przez amerykańskich naukowców dowodzą bezpieczeństwa stosowania MET u pacjentów po KTx. Stwierdzono, że około 9,8% pacjentów po KTx przyjmuje ten lek, mimo że aż 37,6% stosuje go pomimo upośledzonej czynności nerki przeszczepionej [36]. Wielomiesięczna obserwacja leczenia MET chorych po KTx wykazała, że jest to lek bezpieczny i skuteczny w tej grupie pacjentów. Nie stwierdzono, aby jego stosowanie, w porównaniu z innymi lekami hipoglikemizującymi, wiązało się z pogorszeniem wydolności przeszczepu lub gorszym rokowaniem co do przeżycia chorych [37]. Obecnie trwa badanie Transdiab, którego założeniem jest ustalenie wskazań i bezpieczeństwa stosowania MET u pacjentów po KTx z upośledzoną tolerancją glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) w celu zmniejszenia częstości występowania i ciężkości przebiegu cukrzycy [38].

POCHODNE SULFONYLOMOCZNIKA (PSU)

Stosowanie leków z tej grupy u chorych na T2DM pozwala zmniejszyć wartość HbA_{1c} o 1,0–1,25%. Mimo możliwości wystąpienia epizodów hipoglikemii, w tym ciężkich, oraz innych objawów niepożądanych, takich jak przyrost masy ciała, bóle i zawroty głowy, PSU należą do najczęściej stosowanych doustnych leków hipoglikemizujących. Wykazano, że zastosowanie glikwidonu u pacjentów z PTDM jest bezpieczne i skuteczne, a jego efekt hi-

Tabela 3. Główne mechanizmy działania leków hipoglikemizujących [27]

Grupa leków hipoglikemizujących	Mechanizm hipoglikemizujący
Biguanidy (metformina)	• Zwiększenie insulinowrażliwości • Supresja glukoneogenezy wątrobowej związana z pobudzeniem AMPK • Zmniejszenie wchłaniania glukozy w jelicie • Poprawa obwodowego wychwytu glukozy • Obniżenie aktywności insuliny we krwi na czczo
Pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd, glikwidon)	• Zwiększenie sekrecji insuliny z komórek beta trzustki, wynikające z pobudzenia kanałów potasowych zależnych od ATP • Ograniczenie glukoneogenezy wątrobowej
Tiazolidynediony (pioglitazon)	• Stymulacja receptorów gamma aktywowanych przez proliferatory peroksysomów, będących receptorami jądrowymi zmieniającymi transkrypcję genów zaangażowanych w metabolizm glukozy • Zwiększenie insulinowrażliwości adipocytów, mięśni i hepatocytów
Inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna, alogliptyna, wildagliptyna)	• Hamowanie uwalniania glukagonu • Zwiększenie sekrecji insuliny • Opóźnienie opróżniania żołądka związane ze zwiększeniem stężenia enzymu DPP-4, odpowiedzialnego za rozkład GLP-1 produkowanego w jelitach pod wpływem pokarmu
Inkretynomimetyki (eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd)	• Większa oporność na działanie hormonu DPP-4 • Efekt plejotropowy naturalnego GLP-1 • Zmniejszenie stężenia glukozy poprzez zmniejszenie sekrecji glukagonu i wątrobowej produkcji glukozy • Zwiększenie syntezy glikogenu i utleniania glukozy w mięśniach • Zwiększenie syntezy i sekrecji insuliny, syntezy somatostatyny, insulinowrażliwości i stymulacji proliferacji komórek beta • Zmniejszenie masy ciała przez spowolnienie opróżniania żołądka, zwiększenie termogenezy oraz hamowanie ośrodka głodu
Inhibitory SGLT-2 (dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna)	• 90-procentowe zmniejszenie wchłaniania glukozy poprzez hamowanie SGLT-2 w proksymalnych kanalikach kłębuszków nerkowych • Rozwój glikozurii, przez co obniża się stężenie glukozy w osoczu
Inhibitor alfa-glukozydazy (akarboza)	• Konkurencyjne hamowanie enzymu alfa-glukozydazy w jelicie • Hamowanie wchłaniania polisacharydów i metabolizmu sacharozy do glukozy i fruktozy

AMPK (adenosine monophosphate kinase) — kinaza białkowa aktywowana przez adenozynomonofosforan; ATP (adenosine triphosphate) — adenozyntrifosforan; DPP-4 — dipeptydylopeptydaza 4; GLP-1 (glucagon-like peptide 1) — peptyd glukagonopodobny 1; SGLT-2 (sodium-glucose co-transporter 2) — kotransporter sodowo-glukozowy 2

poglikemizujący jest porównywalny ze stosowaniem roziglitazonu (nieдоступny w Polsce) [39]. Należy podkreślić, że leki należące do tej grupy (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd), z wyjątkiem glikwidonu, są przeciwwskazane w przypadku ciężkiej dysfunkcji nerek, a ich stosowanie wiąże się u tych pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia przedłużonej hipoglikemii [33]. Są one metabolizowane głównie w wątrobie przez CYP2C9 i 2C19, wskutek czego mogą wchodzić w interakcje z lekami stosowanymi u pacjentów po KTx. Terapia trimetoprimem, metronidazolem czy też flukonazolem może skutkować nasileniem działania PSU i wystąpieniem hipoglikemii. Podobny efekt może spowodować łączne stosowanie CNI i glikwidonu (substrat dla CYP3A4) [34]. Nie stwierdzono natomiast, aby zastosowanie glipizydu w znaczący sposób zmieniało profil farmakokinetyczny CsA [40].

IAZOLIDYNEIONY (TZD)

Leki z tej grupy powodują zmniejszenie HbA_{1c} o 0,5–1,5%, przy czym możliwe jest ich stosowanie u chorych z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny > 4 ml/min — dane z charakterystyki leku) [41]. Ze względu na istotne ryzyko retencji płynów podczas stosowania TZD, obrzęków obwodowych i niewydolności serca, przyrostu masy ciała, a także zmniejszenia mineralizacji kości nie są one chętnie stosowane u pacjentów z PTDM współistniejącą z obniżonym eGFR i/lub chorobami układu sercowo-naczyniowego [42, 43]. Należy jednak podkreślić, że nie wykazano istotnych interakcji pomiędzy jedynym dostępnym lekiem tej grupy — pioglitazonem (metabolizowany przez CYP2C8) — a TAC lub CsA [35].

INIBITORY DIPETYDYLOPEPTYDAZY 4 (DPP-4)

Biorąc pod uwagę sposób działania, skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów DPP-4,

►►Biorąc pod uwagę sposób działania, skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów DPP-4, można stwierdzić, że mogą one stanowić obecnie preferowaną grupę leków hipoglikemizujących u chorych z PTDM. Linagliptyna jako jedyna z tej grupy leków jest usuwana z żółcią i może być stosowana nawet u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek◀◀

można stwierdzić, że mogą one stanowić obecnie preferowaną grupę leków hipoglikemizujących u chorych z PTDM [15]. Podobnie jak opisane w dalszej części pracy inkretynomimetyki, należą do związków ingerujących w tzw. oś jelitowo-trzustkową. Stosowanie tych leków pozwala na zmniejszenie HbA_{1c} o 0,6–1,1%, przy małym ryzyku hipoglikemii i neutralnym wpływie na masę ciała. Należy podkreślić, że wszystkie gliptyny, poza linagliptyną usuwaną wraz z żółcią, są wydalone przez nerki i wymagają modyfikacji dawek w przypadku zmniejszenia eGFR [40, 44].

Wykazano, że stosowanie linagliptyny u chorych z PTDM wiązało się z poprawą FPG średnio o około 26,2 mg/dl, PPG — o 58,1 mg/dl, a HbA_{1c} — o 0,6%, bez wpływu na stężenie TAC i czynność przeszczepu [45]. Ström Halden i wsp., stosując u pacjentów po KTx sitagliptynę w dawce 50 mg, jak również 100 mg/d., zaobserwowali istotne zwiększenie wydzielania insuliny. Wykazano ponadto istotną poprawę w zakresie FPG, PPG i OGTT, bez istotnego wpływu na funkcję śródbłonna oraz ryzyko działań niepożądanych (jedynie dwa łagodne incydenty hipoglikemii podczas stosowania terapii skojarzonej z glipizydem) [46].

Z kolei w badaniu II fazy u chorych z PTDM, u których przez 3 miesiące stosowano wildagliptynę, jej włączenie wiązało się z istotnym zmniejszeniem wartości glikemii w 2. godzinie OGTT, a także odsetka HbA_{1c} . Nie stwierdzono istotnie większego wpływu na FPG. Analiza przeprowadzona po 4 miesiącach terapii nie wykazała już tak istotnych różnic w zakresie wartości glikemii w 2. godzinie OGTT i odsetka HbA_{1c} , przy małym ryzyku wystąpienia łagodnych działań niepożądanych (wzrost aktywności enzymów wątrobowych, zapalenie spojówek i zakażenie dróg moczowych) [47].

Przydatność terapii wildagliptyną wykazano natomiast u pacjentów po KTx, u których stwierdzono IGT. Jej zastosowanie istotnie zmniejszyło glikemię po obciążeniu glukozą i wartość HbA_{1c} . Nie stwierdzono różnicy we wpływie na FPG i średnie stężenie insuliny na czczo, w przeciwieństwie do terapii opartej na pioglitazonie, w przypadku której różnice te były istotnie korzystne. Analiza działań niepożądanych nie wykazała różnic w częstości ich występowania, a one same miały charakter łagodny i odwracalny. Nie odnotowano również w tym badaniu niekorzystnego wpływu na czynność nerki przeszczepionej oraz stężenie TAC [48]. Uwzględniając jednak przesłan-

ki o możliwościach interakcji pomiędzy TAC a wildagliptyną (niższe stężenie TAC w 3. miesiącu stosowania tego leku) [47] oraz zwiększeniu siły działania gliptyn w czasie terapii CsA, sugeruje się konieczność monitorowania stężenia TAC i CsA podczas stosowania leków z tej grupy [4, 35].

INKRETYNOMIMETYKI (ANALOGI GLP-1)

Efekt hipoglikemizujący tych leków wynika z wielokierunkowego działania hormonów inkretynowych i wiąże się między innymi ze zwiększoną sekrecją insuliny w zależności od spożytego pokarmu (małe ryzyko hipoglikemii), opóźnionego opróżniania żołądka (ryzyko wystąpienia interakcji z lekami immunosupresyjnymi) oraz hamowania apetytu (możliwe istotne obniżenie masy ciała) [49]. Z drugiej strony u chorych z PTDM w stanie hiperglikemii stwierdzono upośledzone hamowanie wydzielania glukagonu, które może być częściowo odwracalne przez podanie GLP-1 [23]. Należy podkreślić, że w codziennej praktyce klinicznej ograniczeniami stosowania tych leków są wysoka cena oraz konieczność iniekcji podskórnych, mimo że eksestatyd o przedłużonym działaniu można przyjmować raz w tygodniu. Większość agonistów receptora GLP-1 (eksestatyd, liksysenatyd) wydalają się przez nerki, co może utrudniać ich stosowanie u pacjentów po KTx z upośledzoną czynnością nerki przeszczepionej. Liraglutyd ma jednak minimalny klirens nerkowy i dostosowanie dawki nie jest wymagane u pacjentów z niewydolnością nerek. W literaturze dostępne są tylko opisy przypadków klinicznych chorych po KTx bez DM, u których stosowano liraglutyd w celu redukcji masy ciała oraz profilaktyki DM [50]. Nie zgłaszano hipoglikemii ani poważnych działań niepożądanych związanych z tym lekiem, ani też jego istotnego wpływu na stężenie TAC. Spowodowane opóźnionym opróżnianiem żołądka działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego mogą jednak stanowić problem dla chorych otrzymujących leczenie immunosupresyjne [35].

INSULINOTERAPIA

Według schematów terapii okołozabiegowej insulina stanowi podstawę leczenia zaburzeń glikemii w okresie co najmniej 1. tygodnia po przeszczepieniu. Jej podawanie zaleca się aż do czasu stabilizacji czynności przeszczepionego narządu. Nie oznacza to, że chory z PTDM będzie musiał ją stosować długotrwale [27]. W niedawno opublikowanym artykule Werzowa i wsp. opisali schemat postępowania

Tabela 4. Rodzaje insulin dostępnych w Polsce oraz ich czas działania

Typ	Początek działania	Szczyt działania	Czas trwania działania
Analogi szybkodziałające: lispro, aspart, glulizyna	5–15 minut	1–2 godziny	4–6 godzin
Insulina krótkodziałająca regular	30–60 minut	2–4 godziny	6–8 godzin
Insulina o pośrednim czasie działania izofanowa (NPH)	2–4 godziny	5–6 godzin	10–16 godzin
Analogi długodziałające: detemir, glargina	30–90 minut	8 godzin Bez szczytu	16–20 godzin 24 godziny
Analog ultradługodziałający degludec	30–90 minut	Bez szczytu	42 godziny
Mieszanki insulinowe zawierające insulinę regular i NPH	30–45 minut	2–3/4–8 godzin	10–16 godzin
Mieszanki analogowe zawierające insulinę lispro albo aspart z NPH albo lispro protaminowaną	15 minut	1–2/4–8 godzin	10–16 godzin

NPH — *neutral protamine Hagedorn*

w przypadku hiperglikemii zaraz po wykonaniu zabiegu. Zgodnie z przedstawionym przez autorów algorytmem stosowanie pompy insulinowej jest łatwe, skuteczne, a przede wszystkim bezpieczne w porównaniu ze stosowaniem insuliny izofanowej [51]. Przeprowadzone do tej pory badania sugerują, że wczesne wdrożenie insulinoterapii bazalnej (do 3 tygodni po przeszczepieniu) istotnie zmniejsza częstość rozwoju PTDM, a także konieczność przyjmowania insuliny w ciągu roku od przeprowadzenia zabiegu. U podłoża tego zjawiska leży przypuszczalnie ochronny wpływ insuliny egzogennej na komórki beta trzustki [52]. Warto podkreślić, że głównym działaniem niepożądanym podczas insulinoterapii jest ryzyko wystąpienia hipoglikemii i przyrostu masy ciała. Podejmując decyzję co do schematu podawania insuliny, należy pamiętać, że wdrażanie intensywnej terapii zwiększa możliwość wystąpienia epizodów hipoglikemii. Wciąż brakuje silnych danych oceniających związek między występowaniem epizodów niedocukrzeń a wystąpieniem ostrego odrzucania przeszczepu [53, 54]. W przypadku zastosowania długodziałającego analogu insuliny ludzkiej — glarginy — jako terapii wspomagającej przyjmowanie MET nie stwierdzono, aby ryzyko hipoglikemii było istotnie większe w porównaniu z sitagliptyną, przy istotnym poinśulinowym zwiększeniu masy ciała [55].

U chorego z PTDM możliwe jest zastosowanie każdej spośród insulin dostępnych na polskim rynku, w tym analogów i insulin ludzkich, różniących się między sobą czasem, szczytem i długością działania (tab. 4), a także stężeniem w fiole (możliwe 100 lub 300 j. w 1 ml).

Schematy insulinoterapii są dobierane pod kątem konkretnego pacjenta, jego wieku, masy ciała, nawyków żywieniowych, aktywności fizycznej, obecności powikłań, chorób współistniejących, zdolności radzenia sobie z wykonywaniem wstrzyknień, a także możliwości finansowych. Obejmują one monoterapię lub skojarzenie z lekami doustnymi. Najprostszym algorytmem inicjującym insulinoterapię jest zastosowanie insuliny NPH (*neutral protamine Hagedorn*) lub analogu długodziałającego, podawanych raz dziennie (przy hiperglikemii porannej zaleca się iniekcje wieczorem), mieszanki insulinowej lub analogowej (podawana najczęściej przed kolacją). Jego zaletą jest stopniowe przyzwyczajanie pacjenta do samodzielnego wykonywania wstrzyknień podskórnych i ułatwienie akceptacji insulinoterapii (obawa przed samym nakłuciem, hipoglikemia i przyrostem masy ciała). Przy wyborze konkretnego preparatu należy się kierować względami ekonomicznymi (analogi są droższe), ryzykiem wystąpienia epizodów niedocukrzeń (niższe w przypadku analogów) oraz wpływem na masę ciała (najmniejszy w przypadku insuliny detemir). Schemat wielokrotnych wstrzyknień insuliny w ciągu dnia obejmuje metodę konwencjonalną (preferowaną u osób ze stabilnym trybem życia i nawykami żywieniowymi), polegającą na podawaniu mieszanek insulin ludzkich o krótkim i pośrednim czasie działania lub preparatów zawierających dwufazowe szybkodziałające analogi insulin, oraz metodę intensywnej insulinoterapii (najbardziej zbliżonej do symulowania stanu fizjologicznego; metoda *basal-bolus*, w której bolusy posiłkowe wykonywane są przy użyciu insuliny krótkodziałającej

►►Insulina stanowi podstawę leczenia zaburzeń glikemii w okresie co najmniej 1. tygodnia po przeszczepieniu. Jej podawanie zaleca się aż do czasu stabilizacji czynności przeszczepionego narządu◀◀

▶▶ Podstawę terapii hipoglikemizującej stanowi odpowiednie postępowanie nefarmakologiczne (dieta i wysiłek fizyczny). Przy wyborze leku hipoglikemizującego bierze się pod uwagę mechanizm rozwoju PTDM, czynność nerki, przeszczepionej, interakcje lekowe oraz indywidualne preferencje pacjenta (kwestie finansowe, możliwości podawania insuliny, choroby współistniejące) ▶▶

lub analogu szybko działającego, a podstawowe stężenie insuliny jest zapewnione przez wstrzyknięcia preparatów o pośrednim lub długim okresie działania) lub za pomocą osobistej pompy insulinowej. Metoda intensywna jest preferowana u osób młodych, zmotywowanych, współpracujących z diabetologiem. Mimo istotnych obaw pacjenta przed jej wdrożeniem daje ona większą elastyczność w zakresie doboru posiłków, ich składu a także aktywności fizycznej. Należy pamiętać, że analogi szybko działające i ich mieszaniki umożliwiają wykonywanie wstrzyknięć bezpośrednio przed posiłkiem (w przypadku insuliny ludzkiej wymagana jest około 20–30-minutowa przerwa pomiędzy podaniem a posiłkiem). Jak dotąd, brakuje danych pozwalających rekomendować konkretny rodzaj insuliny oraz schematów jej podawania u chorych z PTDM [16, 18]. W codziennej praktyce należy pamiętać, że wraz z postępującą utratą czynności nerek okres półtrwania insuliny staje się przedłużony z powodu zmniejszenia jej klirensu, co zwiększa ryzyko hipoglikemii [56].

INNE LEKI

Obecnie brakuje danych oceniających skuteczność, a przede wszystkim bezpieczeństwo inhibitorów SGLT-2 u pacjentów po KTx. Sięgając po tę grupę leków, należy pamiętać

o zwiększonym ryzyku wystąpienia zakażenia dróg moczowo-płciowych, ostrego uszkodzenia nerek, wpływie CNI na stężenie kanagliflozyny (udowodniony 23-procentowy wzrost pola powierzchni pod krzywą) i przeciwwskazaniu do ich stosowania przy eGFR < 45–60 ml/min/1,73 m² [4]. U chorych z PTDM nie zaleca się również stosowania akarbozy ze względu na brak danych oceniających bezpieczeństwo, a także możliwe zaburzenia wchłaniania leków immunosupresyjnych [4, 33].

PODSUMOWANIE

Pod opieką lekarza transplantologa znajdują się chorzy po przeszczepieniu nerki, u których cukrzyca była przyczyną schyłkowej niewydolności nerek lub też rozwinęła się po przeszczepieniu. Chorzy ci powinni zostać objęci skoordynowaną opieką nefrologiczno-diabetologiczną. Wśród leków hipoglikemizujących znajduje się wiele preparatów, które mogą być bezpieczne i skuteczne w terapii PTDM. Przed ich włączeniem należy wziąć pod uwagę nie tylko czynność przeszczepionego narządu, ale też możliwe interakcje z innymi przyjmowanymi lekami, szczególnie immunosupresyjnymi, a także indywidualne obciążenia i preferencje chorego.

STRESZCZENIE

Pod opieką lekarza transplantologa często znajdują się chorzy po przeszczepieniu nerki, u których cukrzyca jest przyczyną schyłkowej niewydolności nerek lub też rozwinęła się po przeszczepieniu (cukrzyca potransplantacyjna — PTDM). Współistnienie cukrzycy wiąże się z pogorszeniem jakości życia oraz gorszym rokowaniem co do przeżycia zarówno nerki, jak i chorego. Tacy pacjenci powinni zostać objęci skoordynowaną opieką nefrologiczno-diabetologiczną. Zasady rozpoznawania PTDM nie odbiegają od ogólnie przyjętych; podstawą diagnostyki jest doustny test obciążenia glukozą. Istotną rolę w kontroli leczenia odgrywa hemoglobina glikowana, czasami wykorzystywana jako narzędzie wspomagające diagnostykę. Do tej pory nie

ustalono jednoznacznych standardów postępowania terapeutycznego w PTDM; zarówno w diagnostyce, jak i w celach terapeutycznych obowiązują zasady ustalone dla chorych na cukrzycę bez przeszczepionego narządu. Podstawę leczenia powinna stanowić dieta połączona z odpowiednim wysiłkiem fizycznym. Do dyspozycji jest wiele leków hipoglikemizujących, w tym nowych, o różnych właściwościach farmakodynamicznych i farmakodynamicznych, różniących się skutecznością i profilem bezpieczeństwa. Przed włączeniem leków hipoglikemizujących należy wziąć pod uwagę nie tylko czynność przeszczepionego narządu, ale też ich możliwe interakcje z innymi przyjmowanymi lekami, szczególnie immunosupresyjnymi.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 1, 11–22

Słowa kluczowe: przeszczepienie nerki, cukrzyca, diagnostyka, leczenie hipoglikemizujące

1. Romagnani P, Remuzzi G., Glasscock R. i wsp. Chronic kidney disease. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2017; 3: 17088.
2. Koye D.N., Magliano D.J., Nelson R.G., Pavkov M.E. The global epidemiology of diabetes and kidney disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2018; 25: 121–132.
3. Kramer A., Pippias M., Stel V.S. i wsp. Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2013 ERA-EDTA Registry Annual Report with a focus on diabetes mellitus. *Clin. Kidney J.* 2016; 9: 457–469.
4. Conte C., Secchi A. Post-transplantation diabetes in kidney transplant recipients: an update on management and prevention. *Acta Diabetol.* 2018; 55: 763–779.
5. Heisel O., Heisel R., Balshaw R., Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 583–595.
6. Vergès B. mTOR and cardiovascular diseases: diabetes mellitus. *Transplantation* 2018; 102 (2S suppl. 1): S47–S49.
7. Penforis A., Kury-Paulin S. Immunosuppressive drug-induced diabetes. *Diabetes Metab.* 2006; 32: 539–546.
8. Johnston O., Rose C.L., Webster A.C., Gill J.S. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 1411–1418.
9. Goldmannova D., Karasek D., Krystynik O., Zadrzil J. New-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacký Olomouc Czech Repub.* 2016; 160: 195–200.
10. de Mattos A.M., Olyaei A.J., Prather J.C. i wsp. Autosomal-dominant polycystic kidney disease as a risk factor for diabetes mellitus following renal transplantation. *Kidney Int.* 2005; 67: 714–720.
11. Sinangil A., Celik V., Barlas S. i wsp. The incidence of new onset diabetes after transplantation and related factors: Single center experience. *Nefrologia* 2017; 37: 181–188.
12. Sheu A., Depczynski B., O'Sullivan A.J. i wsp. Effect of different glycaemic states on renal transplant outcomes. *J. Diabetes Res.* 2016; 2016: 8735782.
13. Langsford D., Dwyer K. Dysglycemia after renal transplantation: definition, pathogenesis, outcomes and implications for management. *World J. Diabetes* 2015; 6: 1132–1151.
14. Yates C.J., Fourlanos S., Colman P.G., Cohnsey S.J. Screening for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: limitation of fasting glucose and advantages of afternoon glucose and glycated hemoglobin. *Transplantation* 2013; 96: 726–731.
15. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes — 2018. *Diabetes Care* 2018; 41: S13–S27.
16. Shivaswamy V., Boerner B., Larsen J. Post-transplant diabetes mellitus: causes, treatment, and impact on outcomes. *Endocr. Rev.* 2016; 37: 37–61.
17. Aouad L.J., Clayton P., Wyburn K.R. i wsp. Evolution of glycaemic control and variability after kidney transplant. *Transplantation* 2018; 102: 1563–1568.
18. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. *Diabetol. Prakt.* 2018; 4: 1–8.
19. Neuberger J.M., Bechstein W.O., Kuypers D.R. i wsp. Practical Recommendations for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant Recipients: A Guidance Report and Clinical Checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group. *Transplantation* 2017; 101: S1–S56.
20. Wenclewska S., Drzewoski J. Glycated hemoglobin in the diagnosis and treatment of disorders of glucose homeostasis — the highs and low. *Diabet. Klin.* 2014; 2: 167–175.
21. Hermayer K.L., Egidi M.F., Finch N.J. i wsp. A randomized controlled trial to evaluate the effect of glycemic control on renal transplantation outcomes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 4399–4406.
22. Sharif A., Hecking M., de Vries A.P. i wsp. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am. J. Transplant.* 2014; 14: 1992–2000.
23. Halden T.A., Egeland E.J., Asberg A. i wsp. GLP-1 restores altered insulin and glucagon secretion in posttransplantation diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39: 617–624.
24. Wallia A., Illuri V., Molitch M.E. Diabetes care after transplant: definitions, risk factors, and clinical management. *Med. Clin. North Am.* 2016; 100: 535–550.
25. Lo C., Jun M., Badve S.V. i wsp. Glucose-lowering agents for treating pre-existing and new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 2: CD009966.
26. Sharif A., Moore R., Baboolal K. Influence of lifestyle modification in renal transplant recipients with postprandial hyperglycemia. *Transplantation* 2008; 85: 353–358.
27. Palepu S., Prasad G.V. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: current status and future directions. *World J. Diabetes* 2015; 6: 445–455.
28. Hjelmestaeth J., Hartmann A., Kofstad J. i wsp. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 1997; 64: 979–983.
29. Pascual J., Galeano C., Royuela A. i wsp. A systematic review on steroid withdrawal between 3 and 6 months after kidney transplantation. *Transplantation* 2010; 90: 343–349.
30. Pirsch J.D., Henning A.K., First M.R. i wsp. New-onset diabetes after transplantation: results from a double-blind early corticosteroid withdrawal trial. *Am. J. Transplant.* 2015; 15: 1982–1990.
31. Wissing K.M., Abramowicz D., Weekers L. i wsp. Prospective randomized study of conversion from tacrolimus to cyclosporine A to improve glucose metabolism in patients with posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 2018; 18: 1726–1734.
32. Veroux M., Tallarita T., Corona D. i wsp. Conversion to sirolimus therapy in kidney transplant recipients with new onset diabetes mellitus after transplantation. *Clin. Dev. Immunol.* 2013; 2013: 496974.
33. Teutonico A., Schena P.F., Di Paolo S. Glucose metabolism in renal transplant recipients: effect of calcineurin inhibitor withdrawal and conversion to sirolimus. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 3128–3135.
34. Chaudhury A., Duvoor C., Reddy Dendi V.S. i wsp. Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. *Front Endocrinol. (Lausanne)* 2017; 8: 6.
35. Vanhove T., Remijsen Q., Kuypers D., Gillard P. Drug-drug interactions between immunosuppressants and antidiabetic drugs in the treatment of post-transplant diabetes mellitus. *Transplant. Rev. (Orlando)* 2017; 31: 69–77.
36. Stephen J., Anderson-Haag T.L., Gustafson S. i wsp. Metformin use in kidney transplant recipients in the United States: an observational study. *Am. J. Nephrol.* 2014; 40: 546–553.

37. Kurian B., Joshi R., Helmuth A. Effectiveness and long-term safety of thiazolidinediones and metformin in renal transplant recipients. *Endocr. Pract.* 2008; 14: 979–984.
38. Alnasrallah B., Pilmore H., Manley P. Protocol for a pilot randomised controlled trial of metformin in pre-diabetes after kidney transplantation: the Transplantation and Diabetes (Transdiab) study. *BMJ Open* 2017; 7: e016813.
39. Tuerk T.R., Bandur S., Nuernberger J. i wsp. Gliquidone therapy of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Clin. Nephrol.* 2008; 70: 26–32.
40. Sagedal S., Asberg A., Hartmann A., Bergan S., Berg K.J. Glipizide treatment of post-transplant diabetes does not interfere with cyclosporine pharmacokinetics in renal allograft recipients. *Clin Transplant.* 1998; 12: 553–556.
41. Thrasher J. Pharmacologic management of type 2 diabetes mellitus: available therapies. *Am. J. Cardiol.* 2017; 120: S4–S16.
42. Budde K., Neumayer H.H., Fritsche L. i wsp. The pharmacokinetics of pioglitazone in patients with impaired renal function. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 55: 368–374.
43. Luther P., Baldwin D. Jr. Pioglitazone in the management of diabetes mellitus after transplantation. *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 2135–2138.
44. Coppolino G., Leporini C., Rivoli L. i wsp. Exploring the effects of DPP-4 inhibitors on the kidney from the bench to clinical trials. *Pharmacol. Res.* 2018; 129: 274–294.
45. Sanyal D., Gupta S., Das P. A retrospective study evaluating efficacy and safety of linagliptin in treatment of NODAT (in renal transplant recipients) in a real world setting. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2013; 17: S203–S250.
46. Strøm Halden T.A., Åsberg A., Vik K., Hartmann A., Jensen T. Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29: 926–933.
47. Haidinger M., Werzowa J., Hecking M. i wsp. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation — a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Transplant.* 2014; 14: 115–123.
48. Werzowa J., Hecking M., Haidinger M. i wsp. Vildagliptin and pioglitazone in patients with impaired glucose tolerance after kidney transplantation: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Transplantation* 2013; 95: 456–462.
49. Meier J.J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012; 8: 728–742.
50. Pinelli N.R., Patel A., Salintri F.D. Coadministration of liraglutide with tacrolimus in kidney transplant recipients: a case series. *Diabetes Care* 2013; 36: e171–e172.
51. Werzowa J.M., Säemann M.D., Mohl A. i wsp. A randomized controlled trial-based algorithm for insulin-pump therapy in hyperglycemic patients early after kidney transplantation. *PLoS One* 2018; 13: e0193569.
52. Hecking M., Haidinger M., Döller D. i wsp. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23: 739–749.
53. Hermayer K.L., Egidi M.F., Finch N.J. i wsp. A randomized controlled trial to evaluate the effect of glycemic control on renal transplantation outcomes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 4399–4406.
54. Li P., Hunt K.J., Taber D.J. i wsp. Inflammatory biomarkers, glycemic variability, hypoglycemia, and renal transplant outcomes: results of a randomized controlled trial. *Transplantation* 2014; 98: 632–639.
55. Soliman A.R., Fathy A., Khashab S., Shaheen N., Soliman M.A. Sitagliptin might be a favorable antiobesity drug for new onset diabetes after a renal transplant. *Exp. Clin. Transplant.* 2013; 11: 494–498.
56. Mak R.H. Impact of end-stage renal disease and dialysis on glycemic control. *Semin. Dial.* 2000; 13: 4–8.

Michał Chmielewski

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Statyny u chorych dializowanych otrzewnowo — za i przeciw

Statins in PD patients — pros and cons

ABSTRACT

HMG-CoA reductase inhibitors (statins) have proven their efficacy in improving the prognosis of patients with increased cardio-vascular risk. This risk is specifically high in end-stage renal failure patients undergoing peritoneal dialysis (PD). Moreover, these patients are characterized by atherogenic lipid disturbances, caused by the kidney disease itself as well as the glucose load from dialysis fluids. Therefore, statins ought

to constitute a perfect group of drugs in reducing the cardio-vascular risk in PD subjects. However, results of the hitherto studies are far from being unequivocal in this respect. Moreover, the current guidelines do not recommend initializing statins in PD patients. This article aims at presenting the current knowledge on the use of these drugs in the course of PD.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 1, 23–27

Key words: statins, peritoneal dialysis, atherosclerosis

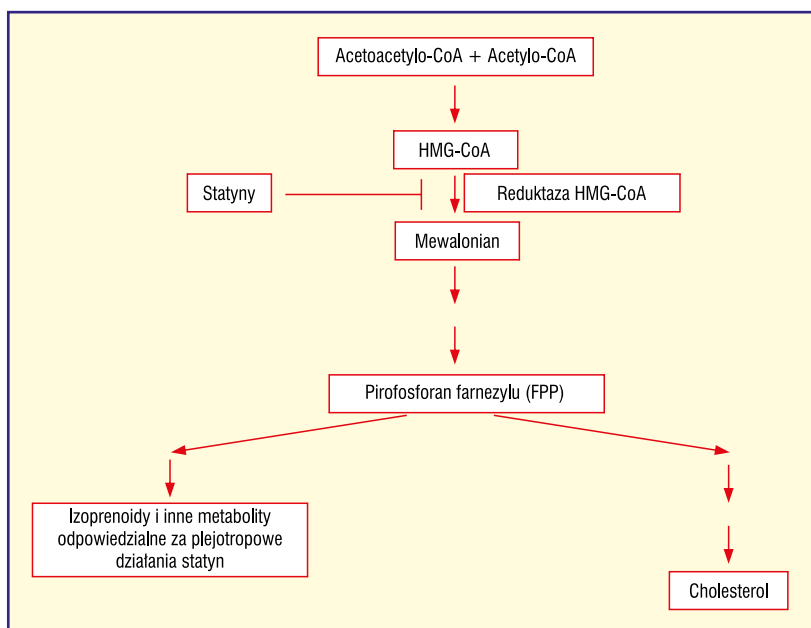
WSTĘP — STATYNY

Inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutaryloCoA (HMG-CoA), popularnie zwane statynami, stanowią jedną z najpowszechniej stosowanych na świecie grup leków. Wprowadzone na rynek farmaceutyczny w latach 80. XX wieku, stały się podstawą pierwotnej i wtórnej prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ich działanie opiera się na konkurencyjnym łączeniu się z reduktazą HMG-CoA. Enzym ten jest odpowiedzialny w organizmie za konwersję HMG-CoA w mewalonian, stanowiącą jeden z początkowych etapów syntezy cholesterolu, a aktywność reduktazy HMG-CoA uznaje się za czynnik regulujący cały proces cholesterologenezy. Statyny, charakteryzując się wielokrotnie wyższym powinowactwem do reduktazy w porównaniu z naturalnym substratem, skutecznie blokują przemianę HMG-CoA w mewalonian, hamując syntezę cholesterolu i zmniejszając jego stężenie w komórce. Aby skompensować ten spadek, komórka pobiera cholesterol z krą-

żenia, doprowadzając do obniżenia stężenia cholesterolu we krwi. W ten sposób statyny są w stanie obniżyć stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) w surowicy nawet o 70%. Okazuje się jednak, że synteza cholesterolu nie jest jedynym procesem hamowanym poprzez blokadę reduktazy HMG-CoA, mewalonian jest bowiem prekursorem również innych związków. Statyny, blokując także ich syntezę, wywierają określone efekty biologiczne. Te tzw. plejotropowe działania statyn obejmują przede wszystkim ich wpływ przeciwzapalny i antyproliferacyjny (ryc. 1).

Dowody na korzystny wpływ statyn na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego pojawiły się niemal równocześnie z ich wprowadzeniem do leczenia. Obecnie wiadomo, że w określonych grupach pacjentów ich stosowanie wiąże się z 20–30-procentową redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [1, 2]. Wyniki badań obejmujących chorych z prawidłowym stężeniem cholesterolu i z podwyższonymi markerami stanu zapalnego wskazują, że

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Michał Chmielewski,
prof. nadzw.
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
e-mail: chmiel@gumed.edu.pl



Rycina 1. Mechanizm hipolipemizującego i pleiotropowego działania statyn

efekt ten związany jest nie tylko z hipolipemizującym działaniem statyn, ale również z ich właściwościami pleiotropowymi [3].

RYZIKO SERCOWO-NACZYNIOWE U CHORYCH DIALIZOWANYCH OTRZEWNOWO

▶▶ Pacjenci poddawani dializie otrzewnowej stanowią grupę znacznie podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego ◀◀

Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek poddawani leczeniu nerkozastępczemu, w tym również dializoterapii otrzewnowej, charakteryzują się wielokrotnie wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym w porównaniu z populacją ogólną [4]. Za ten stan częściowo odpowiedzialne są zaburzenia lipidowe, stanowiące powszechne powikłanie schyłkowej niewydolności nerek. Nieprawidłowości w obrębie profilu lipidowego zaczynają się rozwijać z reguły na dość wczesnych etapach przewlekłej choroby nerek (PChN) i narastają wraz z jej progresją [5]. Do najbardziej typowych można zaliczyć hipertriglicerydemię i obniżone stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high density lipoprotein*). Dodatkowym czynnikiem nasilającym dyslipidemię u pacjentów dializowanych otrzewnowo jest ładunek glukozy wchłaniany z płynów dializacyjnych. Podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe u dializowanych chorych to także efekt przewlekłego stanu zapalnego, wywołanego przez chorobę podstawową, mocznicę, a także przez zabiegi dializy [6]. Można by przypuszczać, że statyny, zarówno poprzez swój efekt hipolipemizujący, jak i przeciwzapalny, powin-

ny stanowić w grupie pacjentów dializowanych otrzewnowo idealne leki w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, przyczyniające się do poprawy rokowania w tej grupie chorych.

SKUTECZNOŚĆ (?) STATYN U CHORYCH DIALIZOWANYCH OTRZEWNOWO

Wytyczne z 2003 roku, opracowane przez grupę ekspertów z K/DOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Group*), zalecały traktować pacjentów z PChN jako chorych o podwyższonym ryzyku sercowo-naczyniowym i adekwatnie redukować to ryzyko poprzez poprawę aterogennej profilu lipidowego [7]. Celem, do którego należało dążyć u każdego chorego z PChN, było obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 100 mg/dl, natomiast cholesterolu frakcji nie-HDL — poniżej 130 mg/dl. Cel ten należało osiągać poprzez tzw. terapeutyczną zmianę stylu życia (dieta, wysiłek fizyczny itp.), a jeśli postępowanie takie okazałoby się nieskuteczne — poprzez wdrożenie terapii statynami. W związku z tym, że niemal wszyscy chorzy — poza niedożywionymi — charakteryzują się stężeniem cholesterolu frakcji LDL powyżej 100 mg/dl, a niemal żadnego z nich nie daje się namówić do efektywnej zmiany stylu życia, zalecenia dotyczące stosowania statyn dotyczyły znaczącej większości pacjentów z PChN, w tym również chorych dializowanych otrzewnowo. W rzeczy samej zalecenia te wydawały się ze wszech miar słuszne. Poza powyższe przedstawionymi teoretycznymi przesłankami dla stosowania statyn u pacjentów dializowanych wytyczne opierały się na udokumentowanej skuteczności tych leków w populacjach o podwyższonym ryzyku sercowo-naczyniowym, jak również na wynikach badań przeprowadzonych wśród chorych z PChN, w tym wśród pacjentów dializowanych otrzewnowo.

Dla przykładu, w retrospektywnym badaniu przeprowadzonym przez badaczy koreańskich analizie poddano dane ponad 1000 chorych rozpoczynających dializoterapię otrzewnową [8]. Ponad 1/3 z nich otrzymywała statyny. W analizie *propensity score matching*, w której każdemu pacjentowi leczonemu statyną przyporządkowany został pacjent porównywalny pod względem płci, wieku i schorzeń towarzyszących, który statyny nie stosował, utworzono w sumie 355 par. Ryzyko zgonu okazało się o niemal 40% niższe w grupie chorych leczonych statynami. Praca ta, jak również inne jej podobne, miała charakter retrospektywny.

Trudno na jej podstawie wyciągać daleko idące wnioski. Istnieje jednak także prospektywne badanie randomizowane, w którym badano wpływ statyn na ryzyko sercowo-naczyniowe pacjentów dializowanych otrzewnowo. Jest to badanie SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) [9]. W analizie tej udział wzięło 9270 pacjentów z PChN, z czego 3023 było dializowanych. Zostali oni zrandomizowani albo do grupy placebo, albo do grupy, w której zastosowano simwastatinę z ezetymibem. Podczas okresu obserwacji, którego mediana wynosiła niemal 5 lat, punktami końcowymi były: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, niedokrwienny udar mózgu lub jakakolwiek procedura sercowo-naczyniowa. Badanie wykazało znamienne, 17-procentową redukcję ryzyka wystąpienia punktu końcowego, na którą w głównej mierze złożyła się skuteczność leków w grupie pacjentów na wcześniejszych etapach PChN, którzy stanowili większość badanej populacji. Jednak o ile wśród chorych poddawanych hemodializie nie stwierdzono praktycznie żadnej korzyści związanej z zastosowanym leczeniem, o tyle w grupie pacjentów dializowanych otrzewnowo zaobserwowano aż 30-procentową redukcję ryzyka wystąpienia punktu końcowego, która nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej głównie z powodu małej liczebności analizowanej populacji. Jest to zresztą częsty problem dotyczący prowadzenia badań wśród chorych dializowanych otrzewnowo. Stosunkowo niewielkie liczebności badanych grup nie pozwalają niejednokrotnie na wyciągnięcie ostatecznych wniosków. Należy jednak podkreślić, że dotychczas przeprowadzone analizy — jak te przedstawione powyżej — wskazują na potencjalne korzyści z zastosowania statyn w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego wśród pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej.

Jednak statyny w dializoterapii otrzewnowej to nie tylko kwestia zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. To także wpływ na samo leczenie nerkozastępcze. Wiadomo, że w toku dializoterapii w strukturze otrzewnej zachodzą głębokie zmiany, na które składają się: ekspansja tkanki łącznej, szklwienie naczyń krwionośnych i zwiększenie ich zagęszczenia oraz degeneracja komórek mezotelialnych, z których część przekształca się w fibroblasty, nasilając proces tworzenia macierzy pozakomórkowej. Zjawiska te prowadzą do jednego z najczęstszych i najpoważniejszych powikłań dializy otrzewnowej — niewydolności ultrafiltracji. Statyny przypuszczalnie mogą hamować te procesy, poprzez zarówno swój potencjał hi-

polipemizujący, jak i właściwości pleiotropowe. Liczne prace doświadczalne na liniach komórkowych, a także na modelach zwierzęcych wskazują, że stosowanie tych leków może się przełożyć na wydłużenie żywotności otrzewnej i jej funkcjonowania jako błony półprzepuszczalnej. Wykazano między innymi: zmniejszanie ekspresji fibronektyny w komórkach mezotelialnych otrzewnej przy zwiększanych stężeniach fluwastatyny [10], ograniczenie stresu oksydacyjnego mezotelium wywołanego glukozą poprzez dodanie atorwastatyny [11] czy hamowanie procesu przemiany mezenchymalnej komórek śródbłonna otrzewnej poprzez zastosowanie simwastatyny [12]. Trzeba pamiętać, że zjawiska te zostały dowiedzione jedynie w modelach doświadczalnych. Świadczą jednak o potencjalnych korzyściach z zastosowania statyn, mogących się przełożyć na dłuższe i bardziej efektywne prowadzenie dializoterapii otrzewnowej.

OBOWIĄZUJĄCE WYTYCZNE

Biorąc pod uwagę powyższe dane, można by przypuszczać, że statyny zajmą stałe stabilne miejsce w leczeniu chorych poddawanych dializoterapii otrzewnowej. W 2013 roku na łamach „Kidney International” opublikowano wytyczne grupy ekspertów pod auspicjami KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), poświęcone zaburzeniom lipidowym w toku PChN [13]. W rozdziale dotyczącym farmakologicznego leczenia dyslipidemii u pacjentów z niewydolnością nerek eksperci sugerują, aby nie wdrażać terapii statynami u chorych rozpoczynających dializoterapię. Natomiast u chorych, którzy w momencie rozpoczęcia dializ już przyjmują statyny, leków tych nie trzeba odstawiać. Dlaczego zalecenia te są tak powściągliwe wobec powyższych dowodów na skuteczność statyn u pacjentów dializowanych otrzewnowo? Otóż po pierwsze dlatego, że są to dowody niewystarczające. Badania wykazujące korzyści z terapii statynami, czy to w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, czy w hamowaniu przemian błony otrzewnowej, mają charakter doświadczalny bądź obserwacyjny. W jedynym prospektywnym badaniu z randomizacją (SHARP) różnica w ryzyku sercowo-naczyniowym, choć duża, nie osiągnęła znamienności statystycznej. Współczesne wytyczne opierają się na dowodach (*evidence based medicine*), a w omawianej kwestii brak twardych przesłanek. Drugą przyczyną takich, a nie innych rekomendacji jest wspólne potraktowanie wszystkich dializowa-

►► Statyny wykazały wpływ na poprawę rokowania wśród chorych cechujących się podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym ◀◀

►►Dializoterapia
sama w sobie nie
stanowi wskazania
do rozpoczęcia terapii
statynami◀◀

nych chorych, poddawanych zarówno hemodializie, jak i dializie otrzewnowej. Tymczasem w rzeczywistości w odniesieniu do pacjentów hemodializowanych dysponujemy dowodami na brak skuteczności statyn w poprawie rokowania (badania 4D, AURORA czy wzmiankowane badanie SHARP) [9, 14, 15]. Dializa otrzewnowa, mimo innej charakterystyki metabolicznej i odmiennego profilu lipidowego, została niejako „wrzucona do jednego worka” z hemodializą, być może niesłusznie.

Omówienia wymaga też pozorna sprzeczność zaleceń KDIGO z wytycznymi towarzystw kardiologicznych (*American College of Cardiology/ American Heart Association*). Występują w nich liczne wskazania do rozpoczęcia terapii statynami, poczynając od wywiadu choroby układu sercowo-naczyniowego, poprzez stężenia cholesterolu frakcji LDL powyżej 190 mg/dl, po wyliczone ryzyko zgonu z przyczyn sercowych przekraczające 7,5%. Czy również u takich pacjentów nie należy włączać statyn, tylko dlatego że są dializowani? Otóż wytyczne KDIGO dotyczą wyłącznie momentu rozpoczynania dializoterapii. Według omawianych zaleceń dializa sama w sobie nie powinna stanowić wskazania do leczenia hipolipemizującego, mimo omówionego wcześniej wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego u tych chorych. Jeżeli dializowany pacjent przejdzie zawał serca, to oczywiście statynę otrzyma, zgodnie z wytycznymi kardiologicznymi. Tak więc zalecenia nefrologiczne nie stoją w kontrze do zaleceń kardiologicznych, stanowią natomiast niejako ich uzupełnienie.

KTÓRĄ STATYNĘ WYBRAĆ?

Jeśli stosujemy statyny u chorych poddawanych dializie, powinniśmy się zastanowić, który lek wybrać i w jakiej dawce go podawać. W tej mierze należy się kierować zaleceniami producentów leków, zawartymi w charaktery-

stykach produktu leczniczego (chpl). Spośród najpowszechniej stosowanych statyn jedynie atorwastatyna jest całkowicie dozwolona w niewydolności nerek, również tej dializozależnej. Stosowanie simwastatyny w dawce dobowej większej niż 10 mg należy — według chpl — starannie rozważyć u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i w razie konieczności ostrożnie rozpocząć jej podawanie. Natomiast rozuwastatyna w jakiegokolwiek dawce jest przeciwwskazana u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, tzn. przy klirensie kreatyniny poniżej 30 ml/min. W stosunku do rzadziej stosowanych statyn (fluwastatyna, prawastatyna) producenci zalecają ostrożność w ich stosowaniu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, w tym również u chorych dializowanych. W większości wypadków zalecenia te nie wynikają z obecności dowodów na kumulację leków i/lub na toksyczne działania niepożądane, a jedynie z braku badań nad farmakokinetyką statyn w przebiegu PChN.

PODSUMOWANIE

Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek poddawani dializie otrzewnowej stanowią grupę znacznie podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego. W populacji ogólnej statyny wykazały swoją skuteczność w redukcji tego ryzyka, poprzez zarówno efekt hipolipemizujący, jak i tzw. właściwości plejotropowe. Jednak dowody na korzyści wynikające ze stosowania statyn u chorych dializowanych otrzewnowo oparte są jak dotąd na słabych przesłankach. Stąd dializoterapia sama w sobie nie stanowi wskazania do rozpoczęcia terapii tymi lekami według obowiązujących wytycznych. Natomiast u licznej grupy chorych dializowanych otrzewnowo istnieją wskazania do leczenia statynami wynikające z podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego, zgodnie z zaleceniami towarzystw kardiologicznych.

STRESZCZENIE

Inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny) udowodniły swoją skuteczność w poprawie rokowania chorych z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ryzyko to jest znacznie nasilone wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializoterapii otrzewnowej. Jest to również grupa chorych charakteryzujących się aterosennymi zaburzeniami gospodarki lipidowej, spowodowanymi zarówno samą chorobą nerek, jak i ładunkiem glukozy wchłanianym z płynu dializacyjnego. Statyny

powinny więc stanowić idealne leki w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie pacjentów. Wyniki dotychczasowych badań nie są jednak w tym względzie jednoznaczne. Również aktualne wytyczne nie zalecają wdrażania terapii statynami u chorych dializowanych otrzewnowo. Niniejszy artykuł stanowi próbę podsumowania dotychczasowej wiedzy na temat stosowania tych leków w dializoterapii otrzewnowej.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 1, 23–27

Słowa kluczowe: statyny, dializa otrzewnowa, miażdżyca

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
2. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97: 1440–1445.
3. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. i wsp. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2195–2207.
4. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32 (5 supl. 3): S112–S119.
5. Chmielewski M., Carrero J.J., Nordfors L., Lindholm B., Stenvinkel P. Lipid disorders in chronic kidney disease: reverse epidemiology and therapeutic approach. *J. Nephrol.* 2008; 21: 635–644.
6. Stenvinkel P., Heimbürger O., Paultre F. i wsp. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999; 55: 1899–1911.
7. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41 (4 supl. 3): S11–S21.
8. Lee J.E., Oh K.H., Choi K.H. i wsp. Statin therapy is associated with improved survival in incident peritoneal dialysis patients: propensity-matched comparison. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 4090–4094.
9. Baigent C., Landray M.J., Reith C. i wsp.; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–2192.
10. Zhang L., Liu J., Liu Y. i wsp. Fluvastatin inhibits the expression of fibronectin in human peritoneal mesothelial cells induced by high-glucose peritoneal dialysis solution via SGK1 pathway. *Clin. Exp. Nephrol.* 2015; 19: 336–342.
11. Carrion B., Perez-Martinez F.C., Monteagudo S. i wsp. Atorvastatin reduces high glucose toxicity in rat peritoneal mesothelial cells. *Perit. Dial. Int.* 2011; 31: 325–331.
12. Chang T.I., Kang H.Y., Kim K.S. i wsp. The effect of statin on epithelial-mesenchymal transition in peritoneal mesothelial cells. *PLoS One* 2014; 9: e109628.
13. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3: 259–305.
14. Fellstrom B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E. i wsp. AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1395–1407.
15. Wanner C., Krane V., Marz W. i wsp. Dialysis Study I. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 238–248.

Natalia Szupryczyńska¹, Sylwia Małgorzewicz², Alicja Dębska-Ślizień³

¹Zakład Biochemii Żywności, Katedra Żywności Klinicznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Zakład Żywności Klinicznej i Dietetyki, Katedra Żywności Klinicznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny

³Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny

Interwencja żywieniowa w przypadku niedożywienia u pacjentki hemodializowanej — opis przypadku

Feeding intervention in a hemodialysis patient suffering from malnutrition — case report

ABSTRACT

Many patients undergoing hemodialysis are at risk of developing malnutrition. A case study of dialyzed elderly patient with diagnosed malnutrition, suggests how to assess nutritional status and implement a nu-

tritional intervention in practice. It presents the prognostic importance of early action taken to prevent and treat malnutrition in hemodialyzed patients.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 1, 28–32

Key words: malnutrition, hemodialysis, feeding intervention

▶▶W czasie leczenia za pomocą hemodializy może współwystępować wiele mechanizmów zwiększających ryzyko rozwoju niedożywienia◀◀

WSTĘP

W roku 2016 roku w Polsce było 19 192 pacjentów przewlekle hemodializowanych i stanowili oni większość (95,3%) spośród osób poddawanych dializoterapii. Połowa z nich to chorzy po 65. r.ż. Niedożywienie rozpoznaje się u 1/4–3/4 chorych hemodializowanych [1, 2].

W czasie leczenia za pomocą hemodializy może współwystępować wiele mechanizmów zwiększających ryzyko rozwoju niedożywienia. Jedną z jego przyczyn może być nieodpowiednia dieta, bowiem w okresie dializoterapii zapotrzebowanie na energię i białko jest zwiększone, obowiązują natomiast ograniczenia dotyczące spożycia potasu i fosforu. Połączenie tych zaleceń wymaga przeprowadzenia edukacji żywieniowej pacjentów i jej okresowego powtarzania. Do niedożywienia i utraty masy ciała mogą prowadzić: obecność procesów zapalnych, wpływ toksyn mocznicowych, niedodializowanie i powikła-

nia dializy, choroby współistniejące (schorzenia przewodu pokarmowego, depresja), utrata aminokwasów podczas sesji dializy, sytuacja socjoekonomiczna pacjenta, a także hormonalne podłoże braku apetytu. Wszystkie czynniki łącznie mogą spowodować wyniszczenie białko-energetyczne (PEW, *protein-energy wasting*), skutkujące pogorszeniem jakości życia chorego, jak również skróceniem długości jego życia [3–5].

W celu rozpoznania niedożywienia stosuje się kilka kryteriów:

- badanie antropometryczne — pomiar masy ciała, oszacowanie niezamierzonej utraty masy ciała, obliczenie wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), zastosowanie bioimpedancji elektrycznej BIA (*bioelectrical impedance analysis*) w celu analizy składu ciała;
- badania laboratoryjne — stężenie albuminy lub prealbuminy oraz białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*);

Adres do korespondencji:

mgr Natalia Szupryczyńska
Zakład Biochemii Żywności
Katedra Żywności Klinicznej,
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel./faks: 58 349 27 23
e-mail:
natalia.szupryczynska@gumed.edu.pl

Tabela 1. Wartości spożycia składników odżywczych z dzienniczka żywieniowego chorej (opracowanie własne)

Składnik	Średnia spożycia	Dzień 1. (z dializą)	Dzień 2. (bez dializy)	Dzień 3. (bez dializy)
Energia [kcal]	956,9	395,1	1708,1	767,7
Białko [g]	34,6	12,3	61,1	30,4
Tłuszcz [g]	33,5	3,7	70	26,9
Węglowodany, ogółem [g]	134	81,5	216	104,6
Potas [mg]	1820	1140	2934,7	1385,4
Fosfor [mg]	523,7	217,7	851,2	502,2

- ocena diety — w formie 24-godzinnego wywiadu żywieniowego lub 3-dniowego dzienniczka spożycia, który jest weryfikowany i analizowany przez wykwalifikowanego dietetyka;
- ocena kliniczna — rekomendowaną metodą jest subiektywna globalna ocena stanu odżywienia (SGA, *subjective global assessment*) [6, 7].

Wczesne rozpoznanie niedożywienia i odpowiednia interwencja żywieniowa mogą być dla chorego szansą na przedłużenie życia i uniknięcie powikłań zdrowotnych, mogących wynikać ze złego stanu odżywienia, współistniejących chorób i dializoterapii [8, 9].

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka w wieku 88 lat z wielotorbielowatością nerek i wątroby (ADPKD, *autosomal dominant polycystic kidney disease*), z nadciśnieniem tętniczym, rozpoczęła leczenie powtarzanymi hemodializami w 1991 roku. Zabiegi, trwające po 3,5 godziny, przeprowadzano 3 razy w tygodniu, początkowo za pomocą przetoki tętniczo-żylnej, usuniętej w 2013 roku z powodu jej zakażenia, a następnie przy użyciu cewnika tunelizowanego. W okresie dializoterapii obserwowano u chorej nawracające zakażenia torbieli nerkowych, wymagające usunięcia lewej nerki w marcu 1994 roku, i zapalenie torbieli w wątrobie (w latach 2001 i 2002). W 1998 roku stwierdzono chorobę wrzodową żołądka. W czerwcu 2005 roku chora uległa wypadkowi komunikacyjnemu (potrącenie przez samochód) — doszło do złamania prawego obojczyka, miednicy, prawej kości strzałkowej oraz wstrząśnienia mózgu. Zastosowano leczenie zachowawcze i rehabilitację, zakończoną po 4 latach od wypadku. Od tego czasu u pacjentki cały czas były obecne dolegliwości bólowe, przede wszystkim miednicy i obojczyka, a także stwierdzono osteoporozę i zwyrodnienia kręgosłupa. Chora

pozostaje pod opieką poradni leczenia bólu, reumatologicznej oraz ortopedycznej. Ponadto zgłasza skargi na silne dolegliwości bólowe kończyn górnych, w tym drobnych stawów rąk, co prowadzi do podejrzenia występowania reumatoidalnego zapalenia stawów. W lipcu 2010 roku u pacjentki wykonano protezowanie dróg żółciowych, a protezy zostały dwukrotnie wymienione w czasie kolejnych 2 lat. Od 2013 roku chora pozostaje w znacznym stopniu unieruchomiona z powodu złamania szyjki kości udowej lewej, leczonego zachowawczo. Pacjentka oprócz wspomnianych dolegliwości bólowych zgłaszała złe samopoczucie i brak apetytu.

W związku ze współistniejącym u chorej niedożywieniem zaplanowano oraz przeprowadzono interwencję żywieniową, mającą na celu poprawienie stanu odżywienia i samopoczucia pacjentki. Przeprowadzono pomiary antropometryczne, ocenę stanu odżywienia i sposobu żywienia. Pacjentka ważyła 34 kilogramy przy wzroście 155 cm. Wartość BMI wynosiła 14,5 kg/m². W ocenie klinicznej przy użyciu 7-punktowej SGA chora otrzymała 4 punkty, czyli wynik wskazujący na niedożywienie.

Oceny diety dokonano na podstawie 3-dniowego dzienniczka żywieniowego. Podczas przeprowadzania weryfikacji dzienniczka nie było możliwości uszczegółowienia wszystkich spożywanych przez pacjentkę produktów, w związku z czym wartości otrzymane podczas analizy żywienia można traktować jedynie jako uśrednione i pozwalające szacunkowo ocenić spożycie. Do analizy dzienniczka spożycia wykorzystano program komputerowy ALIANT.

Wartości spożycia składników odżywczych z 3 dni — piątku (dzień z dializą), soboty i niedzieli (dni bez dializy) — zostały przedstawione w tabeli 1. W dniu dializy spożycie było najmniejsze, następnego dnia wzrosło do zadowalającego poziomu, a w kolejnym dniu się pogorszyło. Średnia ilość spożywanej energii wynosiła 28 kcal/kg aktualnej m.c./d., a ilość białka

►►Wczesne rozpoznanie niedożywienia i odpowiednia interwencja żywieniowa mogą być dla chorego szansą na przedłużenie życia i uniknięcie powikłań zdrowotnych◄◄

Tabela 2. Wartości parametrów laboratoryjnych przed wprowadzeniem interwencji żywieniowej i po niej (opracowanie własne)

Parametr (wartość referencyjna)	Wartość przed interwencją	Wartość po interwencji
Hemoglobina (12,0–15,0 g/dl)	11,2	10,9
RBC (3,8–4,8 mln/mm ³)	3,78	3,67
MCV (80–96 fl)	94,4	94,0
PLT (150–410 tys./mm ³)	214	219
CRP (0–5 mg/dl)	39	22
BUN (9,8–20,1 mg/dl)	44,8	
Kreatynina (0,55–1,02 mg/dl)	4,01	3,6
Białko całkowite (62–81 g/l)	59	62
Albumina (34–48 g/l)	20	22
Wapń (8,9–10,0 mg/dl)	6,8	7,8
Fosfor (2,3–4,7 mg/dl)	6,5	5,9
PTH (10–62 pg/ml)	69,6	–
Sód (136–145 mmol/l)	139	141
Potas (3,5–5,1 mmol/l)	5,0	5,5

— 1 g/kg aktualnej m.c./d., co wraz z pozostałymi czynnikami wskazuje na potrzebę wdrożenia interwencji żywieniowej. W dotychczasowym żywieniu nie zostało pokryte zapotrzebowanie na żadną z witamin ani na mikrośkładniki (poza cynkiem). W diecie zdecydowanie dominowały tłuszcze nasycone. Ilość przyjmowanych płynów wyniosła 950 ml dziennie.

Przed rozpoczęciem interwencji żywieniowej wyniki badań laboratoryjnych wskazywały przede wszystkim na zbyt niskie stężenie albuminy (20 g/l w stosunku do normy laboratoryjnej 34–48 g/l), co potwierdziło rozpoznanie niedożywienia. Podwyższone były stężenia kreatyniny (4,01 mg/dl), azotu mocznika (BUN, *blood urea nitrogen*) (44,8 mg/dl), fosforu (6,5 mg/dl), parathormonu (PTH) (69,6 pg/ml) i CRP (39 mg/dl). Nieznacznie poniżej normy były stężenia hemoglobiny (11,2 g/dl), erytrocytów (RBC, *red blood cells*) (3,78) i białka całkowitego (59 g/l), znacząco obniżone było natomiast stężenie wapnia (6,8 mg/dl). W normie były wartości średniej objętości krwinek czerwonych (MCV, *mean corpuscular volume*), płytek krwi (PLT, *platelet count*), sodu i potasu (górna granica normy) (tab. 2).

W przypadku opisywanej pacjentki wskazane było zwiększenie podaży energii do około 1700 kcal dziennie (ok. 500 kcal więcej od aktualnego spożycia). Szczególnie ważne było zwiększenie ilości energii w dni dializ. Należało również zwiększyć spożycie białka ze względu na leczenie nerkozastępcze i postępujące w czasie niedożywienie.

W ramach interwencji żywieniowej zalecono chorej zwiększenie spożycia energii poprzez podaż doustną w postaci diety i doustnych suplementów diety oraz wprowadzenie farmakoterapii w celu poprawy apetytu i leczenia depresji.

Poza zwiększeniem podaży energii za pomocą codziennego konwencjonalnego żywienia, tj. produktów spożywczych, zaproponowano preparaty ONS (*oral nutrition support*) — 2 razy dziennie po 1 opakowaniu 125 ml preparatu Renilon 7.5 (dodatkowe 500 kcal i 18 g białka) lub 125 ml Nutridrink Protein (dodatkowe 600 kcal i 24 g białka), a następnie 3 razy dziennie po 3 miarki preparatu Protifar (dodatkowe 20 g białka).

W celu poprawy apetytu zalecono włączenie octanu megesterolu w dawce 2–4 ml/d. (80–160 mg/d.) (dawka ograniczona ze względu na wydzielanie przez nerki), jednak pacjentka nie wykupiła leku. Chora nie zgodziła się na założenie zgłębnika do żywienia dojelitowego lub na żywienie pozajelitowe. Ponadto włączono leczenie przeciwdepresyjne w postaci mianseryny (30 mg/d.).

Po okresie 4 tygodni obserwacji stwierdzono niewielką poprawę apetytu i nastroju oraz wzrost stężeń albuminy i wapnia całkowitego w surowicy. Pozostałe wyniki po 4 tygodniach były stabilne (tab. 2). Pacjentka zadeklarowała chęć dalszego przyjmowania preparatów w proszku, odmówiła zaś dalszego przyjmowania płynnych suplementów ze względu na koszty oraz smak preparatu.

DYSKUSJA

Jednym z głównych celów terapii żywieniowej u pacjentów hemodializowanych jest zapobieganie niedożywieniu, a jeżeli już ono wystąpi — jego leczenie.

W przypadku omawianej pacjentki zaobserwowano zmniejszenie masy ciała w ciągu ostatnich 3 miesięcy o około 3% masy ciała wyjściowej (chora wymagała zmniejszenia „suchej masy ciała” z powodu narastających obrzęków kończyn dolnych). W związku z utratą masy ciała dokonano oceny stanu odżywienia za pomocą SGA, wykonano badania laboratoryjne (albumina) oraz zebrano wywiad żywieniowy.

W celu szybkiego rozpoznania rozwijającego się niedożywienia zalecane jest regularne i cykliczne stosowanie wcześniej opisanych metod rozpoznawania niedożywienia. Zalecane są:

- ocena masy ciała — raz w miesiącu (oraz porównanie do należnej masy ciała co 4 miesiące);
- ocena parametrów biochemicznych, przede wszystkim stężenia albuminy — co 3 miesiące;
- ocena SGA — raz na pół roku lub raz w roku;
- ocena dietetyczna na podstawie wywiadu żywieniowego lub dzienniczka spożycia — przynajmniej raz w roku, a w przypadku pacjentów powyżej 50. r.ż. lub dializowanych ponad 5 lat — nawet co 3 miesiące. Istotne jest określenie spożycia energii na kg m.c. (interwencję należy rozpocząć przy 30 i zintensyfikować przy 20 kcal/kg m.c./d.) oraz ilości spożywanego białka (wartość graniczna — 1,2 g/kg m.c./d.) [10–12].

Na podstawie przeprowadzonej oceny stwierdzono u omawianej pacjentki niedożywienie, po konsultacji dietetycznej zalecono zwiększenie spożycia kalorii i białka oraz włączono ONS (Renilon 7.5 2 × dziennie 1 opakowanie). Ponadto zastosowano leczenie przeciwdepresyjne.

Po rozpoznaniu niedożywienia należy pomóc pacjentowi we wprowadzeniu modyfikacji diety. Jeżeli jego stan odżywienia się nie poprawia lub spożycie energii nadal jest bardzo niskie, zaleca się wprowadzenie suplementacji doustnej ONS. Na rynku polskim dostępnych jest kilka produktów przeznaczonych dla pacjentów z chorobami nerek, charakteryzujących się obniżoną zawartością potasu, fosforu,

sodu oraz witaminy A, np. Renilon 4.0, Renilon 7.5 oraz Fresubin Renal. U chorego niedożywionego można również rozważyć zastosowanie preparatów standardowych, powinny one jednak zostać indywidualnie dostosowane z uwzględnieniem stężeń potasu i fosforu we krwi pacjenta i zawartości tych składników mineralnych w produkcie. Dodatkową możliwością jest wprowadzenie preparatów zawierających tylko białko, jak np. Protifar lub Protein Powder, czy też aminokwasów o rozgałęzionym łańcuchu (BCAA, *branched chain amino acids*). W przypadku preparatów białkowych wskazana jest kontrola stężeń wapnia i fosforu w surowicy ze względu na ich znaczną zawartość w tych produktach. Jeśli żywienie doustne okaże się niewystarczające, należy rozważyć żywienie dojelitowe (np. przez zgłębnik lub przetokę odżywczą) albo pozajelitowe — w tym śródodializacyjne żywienie pozajelitowe (IDPN, *intradialytic parenteral nutrition*). Ponadto poza opieką dietetyczną niezbędna może się okazać odpowiednio dobrana farmakoterapia w celu poprawy apetytu i leczenia zaburzeń nastroju (depresji). W leczeniu braku apetytu można rozważyć octan megestrolu (w zmniejszonej dawce 80–160 mg/d.). Leczenie zaburzeń nastroju wymaga konsultacji psychiatrycznej i odpowiedniej terapii.

Jak przedstawiono w wynikach, po 4 tygodniach interwencji żywieniowej oraz leczenia przeciwdepresyjnego uzyskano niewielki wzrost stężenia albuminy w surowicy, pacjentka zgłosiła poprawę apetytu oraz nastroju. Wyniki wskazują na skuteczność zaleceń, a jednocześnie na konieczność kontynuacji leczenia żywieniowego, które w konsekwencji powinno doprowadzić do normalizacji stężenia albuminy i wzrostu masy ciała.

Skuteczność prowadzonej interwencji jest uzależniona od współpracy z chorym, stopnia realizacji zaleceń przez pacjenta, a przypadku osób starszych — dobrej opieki rodziny/opiekunów. Istotnym elementem są również koszty doustnych suplementów diety, które chory musi zakupić.

W omawianym przypadku stwierdzony stan zapalny (stężenie CRP wynosiło 39 mg/dl, a następnie 22 mg/dl), wynikający z obecności pourazowej, trudno gojącej się zmiany skórnej na podudziu lewym, był istotnym elementem pogarszającym apetyt i stan odżywienia pacjentki oraz utrudniającym uzyskanie znaczącej poprawy.

►►W celu szybkiego rozpoznania rozwijającego się niedożywienia zalecane jest regularne i cykliczne stosowanie metod rozpoznawania niedożywienia◄◄

►►Po rozpoznaniu niedożywienia należy pomóc pacjentowi we wprowadzeniu modyfikacji diety◄◄

PODSUMOWANIE

Dzięki rutynowej ocenie stanu odżywienia i odpowiednio zaplanowanej terapii żywieniowej możliwe są poprawa rokowania pacjentów oraz

odsuniecie w czasie lub zapobieganie powikłaniom dializoterapii, w tym niedożywieniu [6, 9]. Bardzo istotnym warunkiem powodzenia podjętego schematu interwencji jest dobra współpraca z chorym i/lub jego rodziną [11, 13].

STRESZCZENIE

Wielu pacjentów przewlekle hemodializowanych jest zagrożonych wystąpieniem niedożywienia. Studium przypadku hemodializowanej przez wiele lat chorej w zaawansowanym wieku, u której rozpoznano niedożywienie, prezentuje, w jaki sposób przeprowadzić ocenę stanu odżywienia i praktycz-

nie wdrożyć interwencji żywieniową. Przedstawia znaczenie rokownicze odpowiednio wcześniej podjętych działań mających na celu prewencję i leczenie niedożywienia u pacjentów hemodializowanych.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 1, 28–32

Słowa kluczowe: niedożywienie, hemodializa, interwencja żywieniowa

Piśmiennictwo

1. Dębska-Ślizień A., Rutkowski B., Rutkowski P. i wsp. Stan terapii nerkozastępczej w Polsce — 2016. *Nefrol. Dial. Pol.* 2018; 22: 1–8.
2. Czekalski S., Więcek A. Leczenie uzupełniające jako część standardu hemodializy. *Forum Nefrol.* 2010; 3: 193–200.
3. Bach A., Janicka G. Ocena wiedzy pacjentów hemodializowanych na temat preferowanej diety. *Forum Nefrol.* 2014; 7: 54–60.
4. Tokarska A., Bidas K. Zachowania żywieniowe u chorych leczonych hemodializą. *Probl. Hig. Epidemiol.* 2011; 92: 77–82.
5. Borek P., Duszyńska A., Małgorzewicz S. i wsp. Ryzyko utraty masy ciała i stan odżywienia pacjentów hemodializowanych. *Nefrol. Dial. Pol.* 2014; 18: 123–127.
6. Alp Ikizler T. Optimal nutrition in hemodialysis patients. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2013; 20: 181–189.
7. Małgorzewicz S., Lichodziejewska-Niemierko M. Niedożywienie i otyłość u chorych dializowanych otrzewnowo. *Forum Nefrol.* 2009; 2: 216–221.
8. Kopple J.D., T. Greene T., Chumlea W.C. i wsp. Modification of Diet in Renal Disease Study Group: relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD Study. *Kidney Int.* 2000; 57: 1688–1703.
9. Kang S.S., Won Chang J., Park Y. Nutritional status predicts 10-year mortality in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Nutrients.* 2017; 9: 399.
10. NKF KDOQI Guidelines: KDOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure; http://kidneyfoundation.org/cache/flynet/professionals/KDOQI/guidelines_nutrition/nut_a02.html (dostęp: 12.12.2018).
11. Rutkowski B., Małgorzewicz S., Łysiak-Szydłowska W. z Grupą Ekspertów. Stanowisko dotyczące rozpoznawania oraz postępowania w przypadku niedożywienia dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek. *Forum Nefrol.* 2010; 3: 138–142.
12. Fouque D., Vennegoor M., Ter Wee P. i wsp. EBPG Guideline in Nutrition. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2007; 22 (supl. 2), S45–S87.
13. Pietrzyk J.A. Żywnienie chorych z niewydolnością nerek. *Prosperius, Koszalin* 2010.

Maciej Goździk^{1,2}, Patrycja Grzejszczak², Ilona Kurnatowska^{1,2}¹Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Zakład Farmakologii Klinicznej, I Katedra Chorób Wewnętrznych²Oddział Nefrologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi

Zastosowanie linagliptyny u chorych na cukrzycę potransplantacyjną. Ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia na podstawie opisu serii przypadków klinicznych

Treatment of posttransplant diabetes with linagliptin, evaluation of effectiveness and safety
— a series of clinical cases

ABSTRACT

Post-transplantation diabetes (PTDM) is a frequent problem in patients after solid organ transplantation. PTDM is more common in recipients with risk factors of diabetes mellitus, may also be associated with the immunosuppressive regimen used. No specific guidelines for diagnosis and pharmacotherapy of this type of diabetes have been established, therefore those for the treatment of diabetes in general population are followed. The basis of non-pharmacological treatment are diet, weight loss, regular

physical exercise. In the choice of antidiabetic therapy in PTDM, additionally graft function and possible drug interactions (especially with immunosuppressive therapy) should be considered. Linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor belonging to a relatively new group of diabetic drugs, appears to be an effective and safe drug in monotherapy, but also in combination with other hypoglycemic medications in patients with PTDM.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 1, 33–40

Key words: post-transplant diabetes mellitus, pharmacotherapy, linagliptin

WSTĘP

Nowo rozpoznana cukrzyca u pacjentów po przeszczepieniu nerki, czyli tzw. cukrzyca potransplantacyjna (PTDM, *post-transplant diabetes mellitus*), rozwija się u około 5–24% chorych [1]. Czynniki predysponującymi do wystąpienia PTDM są: starszy wiek biorcy, oty-

łość, rodzinny wywiad występowania cukrzycy, współistniejące zaburzenia lipidowe oraz przebyte zakażenia wirusowe, w szczególności cytomegalowirusowe (CMV) oraz zapalenie wątroby typu C; ryzyko wzrasta wraz z liczbą niezgodnych antygenów zgodności tkankowej (HLA, *human leukocyte antigens*) [2–4]. Czynnikiem ryzyka wystąpienia PTDM jest

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med., prof. nadzw.
Ilona Kurnatowska
Oddział Nefrologii
Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1
im. N. Barlickiego w Łodzi
ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź
tel.: 42 291 95 50, faks: 42 291 95 51
e-mail: ilona.kurnatowska@umed.lodz.pl

►► Dotychczas nie ustalono oddzielnych standardów rozpoznawania i leczenia PTDM. Doświadczenia w leczeniu chorych na PTDM przy użyciu nowych leków przeciwcukrzycowych, w tym linagliptyny, są niewielkie◄◄

również rodzaj stosowanego leczenia immunosupresyjnego, m.in. przyjmowanie glikokortykosteroidów (GKS), inhibitorów kalcyneuryny, szczególnie takrolimusu (TAC), oraz leków z grupy inhibitorów szlaku mTOR (sirolimus, ewerolimus) [5–8]. Dotychczas nie ustalono oddzielnych standardów rozpoznawania i leczenia PTDM oraz nie przeprowadzono odpowiednich badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo doustnych leków hipoglikemizujących u chorych po przeszczepieniu nerki, zwłaszcza nowych leków przeciwcukrzycowych, wprowadzonych do leczenia stosunkowo niedawno. Doświadczenia w leczeniu PTDM przy użyciu tych leków są niewielkie. W niniejszej pracy zaprezentowano przypadki chorych z PTDM, u których uzyskano kontrolę glikemii dzięki zastosowaniu linagliptyny.

PRZYPADK KLINICZNY 1

Czterdziestoczteroletni pacjent ze schyłkową niewydolnością nerek o nieznanym etiologii, hemodializowany 3 lata przed przeszczepieniem, z nadciśnieniem tętniczym i łuszczycą w wywiadzie, z przeszczepioną nerką (KTx, *kidney transplantation*), pochodzącą od dawcy zmarłego, w lutym 2014 roku. Liczba niezgodnych antygenów HLA (*mismatch*) wynosiła 2, chory cechował się niskim ryzykiem immunologicznym, w teście cytotoksycznym PRA (*panel reactive antibody*) maksymalne i ostatnie wynosiło 3. Pacjent był leczony trójkowym schematem immunosupresji: prednizon, TAC (Advagraf®, Astellas, Pharma, Canada Inc.), mykofenolan mofetylu (MMF). Okres popoperacyjny przebiegł bez powikłań, chory nie wymagał dializoterapii. Nie stwierdzono cech ostrego odrzucania ani zakażenia CMV. Chorego w stanie ogólnym dobrym, z dobrą czynnością nerki przeszczepionej [stężenie kreatyniny 1,3 mg/dl; szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) 66 ml/min/1,73 m²] wypisano do domu w 14. dobie po zabiegu. U pacjenta zredukowano dawki leków immunosupresyjnych zgodnie z zaleceniami, utrzymując stężenia TAC adekwatne do okresu po KTx. Stopniowo obniżano dawkę GKS, osiągając docelowe 5 mg/d. w 6. tygodniu po KTx.

W 2. miesiącu po KTx wysunięto pierwsze podejrzenie wystąpienia PTDM: stężenie glukozy na czczo w osoczu krwi żyłnej (FPG, *fasting plasma glucose*) wynosiło 132 mg/dl i obecna była glukozuria — zalecono monitorowanie glikemii w warunkach samokontroli

i standardowe postępowanie nefarmakologiczne, w tym dietę cukrzycową i regularny wysiłek fizyczny. Podczas kolejnej wizyty pacjent podawał prawidłowe wartości glikemii mierzone w warunkach domowych, jednak w rutynowych badaniach kontrolnych FPG nadal było wysokie — 142 mg/dl, przy prawidłowym odsetku hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) 5,6% — zalecono dalsze monitorowanie. Trzy miesiące po KTx w pomiarach domowych utrzymywały się podwyższone glikemie (ponadto FPG 148 mg/dl; z tego powodu nie wykonywano testu z obciążeniem glukozą), na tej podstawie ustalono więc rozpoznanie PTDM i włączono do leczenia metforminę o przedłużonym działaniu, w dawce 750 mg raz dziennie wieczorem, na kolejnych wizytach dawkę leku zwiększono zaś do 1000 mg. Mimo wdrożonej edukacji dietetycznej chory nie stosował diety z ograniczeniem węglowodanów; od czasu przeszczepienia w ciągu 2 lat masa ciała chorego zwiększyła się około 15 kg, obecnie od 2 lat wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) wynosi 29 kg/m². Dwa lata po KTx z powodu hiperlipidemii włączono do leczenia rozuwastatynę. Podczas regularnych wizyt w poradni odbywających się w latach 2014–2017 obserwowano wahania FPG, z tendencją do wyższych wartości (ok. 132 mg/dl), przy zadowalającym odsetku HbA_{1c} (5,6–6,2%). Cztery lata po KTx zaobserwowano zwiększenie FPG do wartości 151 mg/dl, która utrzymywała się na stałym poziomie mimo zwiększenia dawki metforminy do 1500 mg. W sierpniu 2018 roku choremu dołączono do leczenia linagliptynę w dawce 5 mg/d. Analiza pomiarów glikemii wykonywanych w domu oraz podczas kolejnych badań FPG w trakcie tak skojarzonego leczenia wykazała znaczącą poprawę (FPG spadło do 115 mg/dl), utrzymującą się przez 3 miesiące. Włączenie linagliptyny nie wpłynęło na czynność przeszczepu, utrzymuje się dobra, stabilna funkcja nerki (kreatynina 0,98 mg/dl, eGFR 111,5 ml/min/1,73 m²). Pacjent jest leczony według schematu immunosupresji trójkowej (prednizon 5 mg/d., Advagraf®, MMF), a włączenie linagliptyny początkowo nie wpłynęło na stężenia TAC. Dopiero po 4 miesiącach od włączenia leku konieczne było niewielkie zwiększenie dawki TAC o 0,5 mg/d. (5%). Pacjent nie zgłosił żadnych objawów niepożądanych po zmianie leczenia.

PRZYPADK KLINICZNY 2

Sześćdziesięciodwuletni pacjent po KTx od dawcy zmarłego w lutym 2012 roku, z powodu schyłkowej niewydolności nerek w prze-

biegu kłębuszkowego zapalenia nerek — ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych (w wywiadzie 3 lata steroidoterapii), hemodializowany od listopada 2010 roku, z nadciśnieniem tętniczym i upośledzoną tolerancją glukozy przed przeszczepieniem oraz nadwagą w momencie zabiegu [wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) 29,3 kg/m²]. Liczba niezgodnych antygenów HLA (*mismatch*) wynosiła 4, maksymalne i ostatnie PRA wynosiło 0. Pacjent został zakwalifikowany do trójkowego schematu immunosupresji: GKS, TAC (Advagraf®, Astellas, Pharma, Canada Inc.), mykofenolan sodu. Obserwowano opóźnioną czynność nerki przeszczepionej — w ciągu pierwszych 2 tygodni chory wymagał 9 zabiegów hemodializ; nie stwierdzono objawów ostrego odrzucania ani zakażenia CMV. Pacjent został wypisany do domu z suboptymalną, ale poprawiającą się czynnością przeszczepu, 6 miesięcy po przeszczepieniu stężenie kreatyniny wynosiło 1,4 mg/dl (eGFR 52 ml/min/1,73 m²). Już w okresie pooperacyjnym stwierdzano u chorego wysokie glikemie — stosowano intensywną insulinoterapię wobec poprawiającej się czynności nerki (choć eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), w 3. tygodniu po zabiegu włączono gliklazyd w dawce 60 mg/d., z dobrym efektem. U pacjenta zredukowano dawki leków immunosupresyjnych zgodnie z zaleceniami, utrzymując stężenia TAC adekwatne do okresu po KTx. Stopniowo obniżano dawkę GKS do 5 mg/d. w 10. tygodniu po KTx. Ponadto chory wymagał leczenia hipotensyjnego (amlodypina, bisoprolol, doksazosyna); od lipca 2012 roku przyjmuje atorwastatinę w dawce 20 mg.

W trakcie regularnych wizyt w poradni odbywających się w latach 2012–2018 obserwowano wahania FPG w zakresie 85–127 mg/dl, odsetek HbA_{1c} < 6,0%, przy dobrej czynności nerki przeszczepionej (stężenie kreatyniny 1,06–1,3 mg/dl). Sześć lat po KTx zaobserwowano pogorszenie kontroli glikemii w warunkach samokontroli (około 200 mg/dl na czczo), FPG 142–150 mg/dl. Do dotychczasowego leczenia dołączono więc metforminę w dawce 3 × 500 mg. Pacjent odstawił lek ze względu na objawy dyspeptyczne: silne, kurczowe bóle brzucha oraz biegunkę. Nie wyraził zgody na włączenie insulinoterapii. Wobec tego do gliklazynu dołączono linagliptynę w dawce 5 mg/d., uzyskując poprawę kontroli glikemii (FPG maksymalnie do 128 mg/dl, prawidłowe glikemie w warunkach samokontroli) już w pierwszych 2 tygodniach zastosowanego

leczenia. Trzy miesiące po modyfikacji leczenia hipoglikemizującego utrzymywała się dobra kontrola gospodarki węglowodanowej, przy prawidłowej, stabilnej czynności przeszczepu (stężenie kreatyniny 1,1 mg/dl, eGFR 68 ml/min/1,73 m²). Zbliżone do prawidłowych glikemie utrzymują się pomimo niezadowalającego stosowania się chorego do zaleceń dietetycznych i okresowego nadużywania alkoholu. Od czasu przeszczepienia masa ciała chorego wzrosła o 2,5 kg — ale chory miał nadwagę już przed transplantacją (obecnie BMI wynosi 30 kg/m²). Pacjent jest leczony z użyciem trójkowej immunosupresji (prednizon 5 mg/d., Advagraf®, MPA). Dołączenie linagliptyny nie wpłynęło na stężenie TAC, nie wymagał korekty dawkowania leku. Nie zgłaszał również żadnych objawów niepożądanych po włączeniu nowego leku.

PRZYPADEK KLINICZNY 3

Pięćdziesięcioletnia pacjentka ze schyłkową niewydolnością nerek własnych w przebiegu wielotorbielowatego zwyrodnienia nerek (ADPKD, *autosomal dominant polycystic kidney disease*), po nefrektomii prawostronnej, przewlekłe hemodializowana 2 lata przed przeszczepieniem nerki, z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, jaskrą oraz współistniejącą torbielowatością wątroby. W grudniu 2017 roku pacjentka otrzymała nerkę od dawcy zmarłego. Liczba niezgodnych antygenów HLA (*mismatch*) wynosiła 4, chora cechowała się niskim ryzykiem immunologicznym, PRA maksymalne i ostatnie wynosiło 0. Pacjentka została zakwalifikowana do trójkowego schematu immunosupresji: prednizon, TAC, MMF. Wartość BMI w dniu przeszczepienia wynosiła 22,5 kg/m². Okres pooperacyjny był powikłany opóźnioną czynnością przeszczepu — w pierwszych 12 dobach wykonano 6 zabiegów hemodializy (biopsja nerki uwidoczniła zmiany niedokrwienne bez cech odrzucania), następnie obserwowano stopniową poprawę parametrów nerkowych; chora została wypisana do domu w 33. dobie po KTx, z suboptymalną czynnością nerki przeszczepionej, eGFR 20 ml/min/1,73 m². Podczas cotygodniowych wizyt w poradni transplantacyjnej zredukowano dawkę prednizonu do docelowej 5 mg/d. w 3. miesiącu po przeszczepieniu, dokonywano też konwersji leczenia z TAC przyjmowanego 2 razy dziennie (Prograf®, Astellas, Pharma, Canada Inc.) do preparatu stosowanego raz dziennie (Envarsus®, Chiesi

►►U opisywanych chorych czynnikami ryzyka rozwoju PTDM były: nadwaga i nieprawidłowa glikemia na czczo obecne przed przeszczepieniem, torbielowate zwyrodnienie nerek jako przyczyna ich niewydolności, zakażenie CMV oraz stosowany schemat immunosupresji zawierający steroidy w połączeniu z takrolimusem◀◀

SAS, Nanterre, France), w dawkach utrzymujących stężenie TAC odpowiednie do czasu po przeszczepieniu. W związku z postępującą leukopenią u chorej odstawiono MMF. Podczas kolejnych wizyt obserwowano stopniową poprawę parametrów nerkowych do eGFR 38 ml/min/1,73 m². W 5. miesiącu po KTx stwierdzono dwukrotnie FPG > 140 mg/dl. U chorej rozpoznano PTDM; wówczas do leczenia włączono gliklazyd o przedłużonym działaniu w dawce 60 mg/d. Ponadto pacjentka przyjmowała długotrwale furosemid w dawce 40 mg/d. i — w związku ze zgłaszanymi objawami dyspeptycznymi — pantoprazol w dawce 20 mg/d.; nie wymagała leków hipotensyjnych. Od czasu przeszczepienia obserwowano u chorej zwiększenie masy ciała o 11 kg. Wobec niezadowolającej kontroli glikemii (w samokontroli glikemii około 140 mg/dl na czczo i często powyżej 200 mg/dl 2 godziny po posiłku) do terapii dołączono metforminę o przedłużonym działaniu. Nie uzyskano jednak zadowolającej kontroli glikemii; dodatkowo w wykonanej w tym okresie biopsji nerki przeszczepionej stwierdzono cechy śródmiąższowego zapalenia (bez danych na BK nefropatię). Włączono pulsy steroidowe (metyloprednizolon łącznie 750 mg), z kontynuacją stosowania prednizonu w dawkach stopniowo redukowanych do docelowej 10 mg/d. (wobec stosowanej dwulekowej immunosupresji). Ponadto u pacjentki rozpoznano zakażenie CMV — chora była leczona przez 6 tygodni do uzyskania dwóch ujemnych wyników CMV-DNA. W tym czasie okresowo stosowano insulinoterapię, której chora nie akceptowała emocjonalnie. Wobec tego odstawiono metforminę (pacjentka zgłaszała liczne dolegliwości związane z tym lekiem, głównie bóle brzucha), a do stosowanego gliklazydu (60 mg/d.) dołączono linagliptynę w dawce 5 mg/d. Po tygodniu od modyfikacji leczenia zaobserwowano dobrą kontrolę glikemii (stężenie glukozy we krwi włosniczkowej < 100 mg/dl na czczo i < 140 mg/dl po posiłkach). Po 1 oraz 2 miesiącu od dołączenia linagliptyny zaobserwowano niższe stężenia TAC (odpowiednio: 4,4 ng/ml oraz 4,6 ng/ml), zwiększono dawkę leku ze stosowanej początkowo 1,75 mg/d. (Envarsus®) do 2,0 mg/d, a następnie 2,25 mg/d. (dawkę zwiększono o 30% dawki wyjściowej). Po tej modyfikacji stężenie TAC od 3 miesięcy (kontrola raz w miesiącu) utrzymuje się w zakresie 5–8 ng/ml. W 3-miesięcznym okresie obserwacji przy zastosowaniu takiego leczenia hipoglikemizującego stwierdza się prawidłowy odsetek HbA_{1c}

(5,5%), dobrą kontrolę glikemii w warunkach samokontroli oraz stabilną czynność nerki przeszczepionej (eGFR 35 ml/min/1,73 m²). Pacjentka nie zgłasza żadnych objawów niepożądanych związanych z przyjmowaniem linagliptyny.

DYSKUSJA

U opisanych pacjentów obecne były czynniki rozwoju PTDM, takie jak nadwaga/otyłość [9], cechy zespołu metabolicznego [10] i nieprawidłowa tolerancja glukozy w okresie przed przeszczepieniem. U wszystkich chorych obserwowano wzrost masy ciała po przeszczepieniu od 2,5 do nawet 15 kg, przy czym najmniejszy przyrost masy ciała zaobserwowano u pacjenta wyjściowo z nadwagą oraz cukrzycą rozpoznaną w bezpośrednim okresie po zabiegu. Średni przyrost masy ciała w populacji objętej opieką tej samej poradni w ciągu 3 lat po KTx wynosił średnio około 5 kg i nie stwierdzano zależności między zmianą masy ciała po KTx a pojawieniem się PTDM [11], choć niewątpliwie wzrost masy ciała obserwowany u omawianych 2 biorców mógł się przyczynić do pogorszenia kontroli glikemii. U pacjentki prezentowanej jako przypadek 3 rozwinęło się zakażenie CMV, które również jest uznanym czynnikiem ryzyka PTDM [12]. Ponadto schyłkowa niewydolność nerek u tej pacjentki była spowodowana ADPKD, związanym także ze zwiększonym ryzykiem rozwoju PTDM [13]. W analizie pochodzącej z ośrodka gdańskiego czynnikami ryzyka rozwoju PTDM (porównywano pary biorców od jednego dawcy) były: starszy wiek, duża współchorobowość, większy BMI oraz incydenty ostrego odrzucania [14]. U żadnego z opisanych w niniejszej pracy chorych nie rozpoznawano cech ostrego odrzucania przed stwierdzeniem PTDM.

Stosowany schemat leczenia immunosupresyjnego również może się przyczynić do rozwoju PTDM. Dotyczy to zarówno steroidów [15], jak i inhibitorów kalcyneuryny (CNI, *calcineurin inhibitors*) [16]. Uważa się, że silniejsze działanie prodiabetogenne wykazuje TAC [5], jednak i cyklosporyna A (CsA) może promować hiperglikemię [16]. Najistotniejszym czynnikiem leżącym u podłoża procukrzycowego działania CNI jest upośledzenie sekrecji insuliny, ale sprzyja temu również zwiększenie insulinooporności, a w przypadku TAC zwraca się też uwagę na zmniejszenie ilości komórek beta i nasiloną apoptozę komórek wysp trzustkowych [17, 18]. Jednak zmiana schematu im-

munosupresji u chorego na cukrzycę nie jest jednoznacznie rekomendowana.

Cukrzyca potransplantacyjna może się rozwinąć w różnym okresie po zabiegu — zwykle w ciągu 3–6 miesięcy [19], ale ryzyko wzrasta wraz z upływem czasu [20]. Cukrzyca potransplantacyjna jest jedną z przyczyn zwiększonej chorobowości i śmiertelności u osób po przeszczepieniu, przede wszystkim z powodu promowania rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych i negatywnego wpływu na czynność przeszczepionego narządu [21]. Wczesne wykrycie PTDM oraz wdrożenie optymalnego leczenia pozwala na zmniejszenie ryzyka wystąpienia jej zarówno wczesnych, jak i późnych powikłań.

Diagnostykę należy prowadzić czynnie u wszystkich pacjentów, zwłaszcza z grup ryzyka wystąpienia tego powikłania. Zasady rozpoznawania PTDM nie różnią się od zasad rozpoznawania cukrzycy typu 1 czy 2; zaleca się, aby głównym narzędziem był doustny test obciążenia 75 g glukozy rozpuszczonej w wodzie (OGTT, *oral glucose tolerance test*). Należy jednak pamiętać, aby te diagnostykę przeprowadzać w trakcie stosowania stabilnych dawek leków immunosupresyjnych i po wykluczeniu aktywnego zakażenia. Ostra hiperglikemia stwierdzana jest bowiem u około 90% pacjentów w pierwszych tygodniach po przeszczepieniu; w większości przypadków wycofuje się wraz ze zmniejszeniem dawek leków immunosupresyjnych, jej wystąpienie jest jednak czynnikiem ryzyka PTDM [22]. Trzeba mieć na uwadze, że w identyfikacji chorych z PTDM mogą być przydatne popołudniowe pomiary glikemii we krwi włosniczkowej, które zwracają uwagę na hiperglikemię związaną z poranną dawką steroidów, występującą około 7–8 godzin po zażyciu leku [23]. U opisywanych chorych PTDM rozpoznano na podstawie przede wszystkim nieprawidłowych FPG, jednakże w piśmiennictwie podkreśla się małe znaczenie przesiewowego oznaczania FPG w wykrywaniu PTDM (mylące mogą być zwłaszcza prawidłowe wartości), choć badanie to powinno się wykonywać podczas rutynowych wizyt w poradni transplantacyjnej. Opieranie się tylko na wyniku FPG może być przyczyną niewykrycia znacznej liczby przypadków cukrzycy, zwłaszcza w 1. roku po KTx [23]. U opisywanych chorych badanie było wykonywane rutynowo w pakiecie badań laboratoryjnych podczas wizyt w poradni i stanowiło pierwszy sygnał zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

U opisywanych chorych odsetek HbA_{1c} był niski, mimo wysokich glikemii, choć — jak

wynika z literatury — u około 7% pacjentów z cukrzycą rozpoznaną na podstawie OGTT HbA_{1c} wynosi < 5,7% [24]. Sugeruje się, że rozpoznanie PTDM można ustalić przy wartości HbA_{1c} > 6,5%, z zastrzeżeniem, że badanie jest wykonywane u stabilnych chorych, bez znacznej niedokrwistości oraz powyżej 3. miesiąca po przeszczepieniu — jednak nie jest to metoda uznawana i zalecana przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne [25].

Po zdiagnozowaniu PTDM leczenie należy prowadzić w sposób stopniowany, decydując się na intensyfikację, jeśli docelowy odsetek HbA_{1c} nie zostanie osiągnięty. Formy terapii są następujące: leczenie niefarmakologiczne, monoterapia lekami doustnymi, terapia złożona oraz insulinoterapia. W leczeniu niefarmakologicznym najważniejszą rolę odgrywa zmniejszenie i utrzymanie prawidłowej, należynej masy ciała, osiągnięte przez prozdrowotne sposoby odżywiania oraz regularną aktywność fizyczną. Jeśli na drodze takiego postępowania nie uzyska się kontroli glikemii, należy wdrożyć leczenie farmakologiczne.

W postępowaniu farmakologicznym pojawiają się jednak pewne odrębności. Metformina, będąca pochodną biguanidu, oprócz działania hipoglikemizującego poprzez zmniejszenie wytwarzania glukozy w wątrobie w wyniku hamowania glukoneogenezy, zwiększenia wrażliwości tkanek na insulinę i hamowania wchłaniania glukozy wykazuje działanie pleiotropowe. Poprawia profil lipidowy [26], w odróżnieniu od insuliny nie powoduje przyrostu masy ciała [27], a także zmniejsza ryzyko nowotworów [28], na które chorzy w trakcie leczenia immunosupresyjnego są bardziej narażeni. Głównym ograniczeniem jej stosowania i powodem, dla którego była pierwszym wyborem w leczeniu w przedstawionych przypadkach jedynie u jednego chorego, a dopiero drugim u pozostałych, jest sposób jej usuwania z organizmu. Metformina nie jest metabolizowana w wątrobie i w niezmienionej postaci zostaje wydalana przez nerki (głównie kanaliki nerkowe); u chorych z upośledzoną funkcją wydalniczą nerek jej stężenie zwiększa się w istotnym stopniu [29]. Dodatkowo, najczęściej obserwowane powikłania związane z jej stosowaniem, takie jak biegunki i prokinetyczne działanie na mięśniówkę jelit, mogą prowadzić w pośredni sposób do zaburzeń wchłaniania innych przyjmowanych leków (w tym immunosupresyjnych). To właśnie nietolerancja pokarmowa była powodem odstawienia leku u dwóch chorych. Jednym z najmniejbezpiecznych

►► W identyfikacji chorych z PTDM mogą być przydatne popołudniowe pomiary glikemii we krwi włosniczkowej, które zwracają uwagę na hiperglikemię związaną z poranną dawką steroidów, występującą około 7–8 godzin po zażyciu leku. Diagnostykę powinno się opierać na wykonaniu doustnego testu obciążenia glukozą◀◀

▶▶Metformina powinna być lekiem pierwszego rzutu wykorzystywanym w leczeniu PTDM u chorych bez przeciwwskazań.

Może jednak powodować objawy niepożądane uniemożliwiające jej stosowanie (zwłaszcza dyspeptyczne)◀◀

powikłań stosowania metforminy jest kwasica mleczanowa (obserwowana rzadko, w około 1% przypadków) [30], do której wystąpienia predysponują upośledzona czynność nerek oraz niewydolność serca i wątroby (a więc powikłania dość często spotykane u chorych po KTx). Nie ma dużych badań oceniających bezpieczeństwo stosowania metforminy w PTDM. Obecnie nie zaleca się jej podawania w przypadku GFR < 30 ml/min/1,73 m² [31]. Dodatkowo należy pamiętać, że nierzadko po przeszczepieniu nerki funkcja wydalinicza narządu pozostaje suboptymalna, stąd obawa przed stosowaniem leku we wczesnym okresie po zabiegu. Ponadto, ryzyko wystąpienia poważnych powikłań może być również związane z większą podatnością biorców na infekcje, w tym te prowadzące do posocznicy (metformina zwiększa ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej), a same zakażenia w obrębie układu moczowego mogą być przyczyną pogorszenia czynności wydaliniczej nerki przeszczepionej.

Z tego powodu w praktyce klinicznej, aby uniknąć insulinoterapii, dość często jako leki pierwszego wyboru wykorzystuje się pochodne sulfonilomocznika. Są to leki stosunkowo bezpieczne, które można podawać przy znacznym upośledzeniu funkcji wydaliniczej nerek [32]; dodatkowo gliklazyd ma przypuszczalnie działanie nefroprotektoryjne [33]. Do niekorzystnych efektów ich stosowania należą jednak zwiększenie masy ciała oraz epizody hipoglikemii. W prezentowanych przypadkach mimo podawania dużych dawek pochodnych sulfonilomocznika nie udało się osiągnąć celu terapeutycznego w kontroli glikemii.

Wobec braku akceptacji insulinoterapii ze strony chorych podjęto decyzję o włączeniu do leczenia inhibitora dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) — linagliptyny. Działanie leków z tej grupy polega na hamowaniu DPP-4, który bierze z kolei udział w inaktywacji hormonów inkretynowych: peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) i żołądkowego peptydu hamującego (GIP, *glucose-dependent insulinotropic peptide*). Odpowiadają one za zwiększenie biosyntezy insuliny i jej wydzielania, nie hamując jednocześnie wydzielania glukagonu [34]. Linagliptyna wydaje się szczególnie atrakcyjnym rozwiązaniem w leczeniu PTDM. Jest wydzielana przez nerki w minimalnym stopniu (5%), a jej metabolizm nerkowy ma niewielkie znaczenie [35]. Dzięki temu może być podawana bez modyfikowania dawki nawet w schyłkowej niewydolności nerek◀◀

▶▶Linagliptyna wydaje się szczególnie atrakcyjnym rozwiązaniem w leczeniu PTDM. Jest wydzielana przez nerki w minimalnym stopniu (5%), a jej metabolizm nerkowy ma niewielkie znaczenie. Dzięki temu może być podawana bez modyfikowania dawki nawet w schyłkowej niewydolności nerek◀◀

Istotnym czynnikiem, na który należy zwrócić uwagę, włączając nowe preparaty u chorego po przeszczepieniu, jest możliwość interakcji z lekami dotychczas stosowanymi, zwłaszcza immunosupresyjnymi, w tym przede wszystkim CNI, które należą do leków o wąskim oknie terapeutycznym. W metabolizmie CNI uczestniczą izoenzymy cytochromu P450 oraz glikoproteina P [37, 38]. Linagliptyna jest słabym inhibitorem i substratem o małym powinowactwie do cytochromu P450 (CYP) 3A4 i glikoproteiny P, nie wpływa z kolei na pozostałe izoenzymy CYP [39]. Wykazano, że linagliptyna w bardzo małym stopniu zmienia stężenie CsA u chorych po przeszczepieniu [40], nie wpływając na stężenie TAC we krwi [41]. W jednym z opisywanych przypadków chora wymagała znaczącej korekty (zwiększenia o 30%) dawki stosowanego preparatu TAC. Należy przy tym nadmienić, że chora otrzymywała lek o przedłużonym, zmodyfikowanym uwalnianiu z wykorzystaniem technologii MeltDose (Envarsus®). U pozostałych dwóch pacjentów, którzy nie wymagali zmiany dawkowania lub minimalnej korekty dawki, również stosowano lek o przedłużonym, ale standardowym uwalnianiu (Advagraf®). Jest to jedynie obserwacja kliniczna; dotąd interakcje linagliptyny z TAC w zależności od stosowanej formy leku nie były badane, ale ponieważ we wchłanianiu i metabolizmie jelitowym obu leków bierze udział glikoproteina P, interakcja może być uwarunkowana stosowaną formą wchłaniania i stężeniem leku immunosupresyjnego powinno być uważnie kontrolowane w nieodległym okresie po włączeniu linagliptyny. Linagliptyna okazała się lekiem dobrze tolerowanym przez opisywanych chorych, bezpiecznym, niepowodującym dalszego zwiększenia masy ciała, niewpływającym na funkcję wydalinczą przeszczepionej nerki. Z literatury wiadomo, że lek ten powoduje istotną redukcję odsetka HbA_{1c} i poprawę glikemii w profilu dobowym [40–42]. W zaprezentowanych przypadkach włączenie do leczenia linagliptyny spowodowało uzyskanie docelowych wartości terapeutycznych w zakresie kontroli glikemii na czczo i popołudniowych; nie obserwowano epizodów hipoglikemii. Lek był bardzo dobrze tolerowany przez chorych, nie odnotowano żadnych działań niepożądanych.

PODSUMOWANIE

Cukrzyca potransplantacyjna stanowi częste powikłanie po przeszczepieniu nerki. W diagnostyce i leczeniu chorych z PTDM nie ma jednoznacz-

nych wytycznych, obowiązują zasady jak w leczeniu cukrzycy w populacji ogólnej. Linagliptyna wydaje się skutecznym i bezpiecznym lekiem w monoterapii, ale również w przypadku, gdy dołączy się ją

do już stosowanych leków hipoglikemizujących u chorych z PTDM. W bezpośrednim okresie po dołączeniu do leczenia inhibitora DPP-4 powinno się monitorować stężenie stosowanego CNi.

STRESZCZENIE

Cukrzyca potransplantacyjna (PTDM) jest częstym problemem towarzyszącym chorym po przeszczepieniu narządów mięszowych. Cukrzyca potransplantacyjna występuje częściej u biorców z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy; może również być związana ze stosowanym schematem immunosupresji. W diagnostyce i leczeniu chorych z PTDM nie ma jednoznacznych wytycznych, obowiązują zasady jak w leczeniu cukrzycy w populacji ogólnej. Podstawy postępowania nefarmakologicznego obejmują dietę, zmniejszenie masy ciała i regularny wysiłek fizyczny.

W doborze leczenia przeciwcukrzycowego u chorego po przeszczepieniu nerki należy dodatkowo wziąć pod uwagę czynność nerki przeszczepionej oraz możliwe interakcje z innymi przyjmowanymi lekami, zwłaszcza immunosupresyjnymi. Linagliptyna, inhibitor dipeptydylopeptydazy 4, należąca do stosunkowo nowej grupy leków przeciwcukrzycowych wydaje się być skuteczna i bezpieczna zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu ze stosowanymi innymi lekami hipoglikemizującymi u chorych z PTDM.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 1, 33–40

Słowa kluczowe: cukrzyca potransplantacyjna, farmakoterapia, linagliptyna

▶▶Linagliptyna jest słabym inhibitorem i substratem o małym powinowactwie do cytochromu P450 (CYP) 3A4 i glikoproteiny P. Nie wpływa istotnie na stężenie inhibitorów kalcyneuryny. Dotąd nie badano interakcji linagliptyny z formami takrolimusu o przedłużonym działaniu. Wskazane jest monitorowanie stężenia takrolimusu w nieodległym okresie po włączeniu linagliptyny◀◀

1. Santosh K., Debmalaya S., Pratik D. i wsp. An observational Prospective Study to Evaluate the Preoperative Risk Factors of New-onset Diabetes Mellitus after Renal Transplantation in a Tertiary Care Centre in Eastern India. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2018; 22: 610–615.
2. Goldmannova D., Karasek D., Krystynik O. i wsp. New-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016; 160: 195–200.
3. de Mattos A.M., Olyaei A.J., Prather J.C. i wsp. Autosomal-dominant polycystic kidney disease as a risk factor for diabetes mellitus following renal transplantation. *Kidney Int.* 2005; 67: 714–720.
4. Sinangil A., Celik V., Barlas S. i wsp. The incidence of new onset diabetes after transplantation and related factors: single center experience. *Nefrologia* 2017; 37: 181–188.
5. Heisel O., Heisel R., Balshaw R. i wsp. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 583–595.
6. Vergès B. mTOR and cardiovascular diseases: diabetes mellitus. *Transplantation* 2018 (2S suppl. 1); 102: S47–S49.
7. Penforinis A., Kury-Paulin S. Immunosuppressive drug-induced diabetes. *Diabetes Metab.* 2006; 32: 539–546.
8. Johnston O., Rose C.L., Webster A.C. i wsp. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 1411–1418.
9. Bonato V., Barni R., Cataldo D. i wsp. Analysis of post-transplant diabetes mellitus prevalence in a population of kidney transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2008; 40: 1888–1890.
10. Bayer N.D., Cochetti P.T., Anil Kumar M.S. i wsp. Association of metabolic syndrome with development of new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation* 2010; 90: 861–866.
11. Kurnatowska I., Małyska A., Wysocka K. i wsp. Long-term effect of body mass index changes on graft damage markers in patients after kidney transplantation. *Ann. Transplant.* 2016; 21: 626–631.
12. Hjelmestaeth J., Muller F., Jenssen T. i wsp. Is there a link between cytomegalovirus infection and new-onset post-transplantation diabetes mellitus? Potential mechanisms of virus induced beta-cell damage. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 2311–2315.
13. Hamer R.A., Chow C.L., Ong A.C. i wsp. Polycystic kidney disease is a risk factor for new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation* 2007; 83: 36–40.
14. Bzoma B., Konopa J., Chamienia A. i wsp. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation — a paired kidney analysis. *Transplant. Proc.* 2018; 50: 1781–1785.
15. Luan F.L., Steffick D.E., Ojo A.O. New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation* 2011; 91: 334–341.
16. Vincenti F., Friman S., Scheuermann E. i wsp. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 1506–1514.
17. Crutchlow M.F., Bloom R.D. Transplant-associated hyperglycemia: a new look at an old problem. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2: 343–355.
18. Duijnhoven E.M., Boots J.M., Christiaans M.H. i wsp. Influence of tacrolimus on glucose metabolism before and after renal transplantation: a prospective study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 583–588.
19. Gaston R.S., Basadonna G., Cosio F.G. i wsp. Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44: 529–542.
20. Cosio F.G., Pesavento T.E., Kim S. i wsp. Patient survival after renal transplantation: impact of posttransplant diabetes. *Kidney Int.* 2002; 62: 1440–1446.

Piśmiennictwo

21. Cooper L., Oz N., Fishman G. i wsp. New onset diabetes after kidney transplantation is associated with increased mortality — a retrospective cohort study. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2017; 33, doi: 10.1002/dmrr.2920.
22. Hecking M., Haidinger M., Döller D. i wsp. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23: 739–749.
23. Yates C.J., Fourlanos S., Colman P.G. i wsp. Screening for new-onset diabetes after kidney transplantation: limitations of fasting glucose and advantages of afternoon glucose and glycated hemoglobin. *Transplantation* 2013; 96: 726–731.
24. Nathan D.M., Balkau B., Bonora E. i wsp. International Expert Committee Report on the role of the A₁C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327–1334.
25. Sharif A., Hecking M., de Vries A.P. i wsp. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am. J. Transplant.* 2014; 14: 1992–2000.
26. Wulfele M.G., Kooy A., de Zeeuw D. i wsp. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J. Intern. Med.* 2004; 256: 1–14.
27. Saenz A., Fernandez-Esteban I., Mataix A. i wsp. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 20: CD002966.
28. Evans J.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M. i wsp. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330: 1304–1305.
29. Graham G.G., Punt J., Arora M. i wsp. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin. Pharmacokinet.* 2011; 50: 81–98.
30. Trinkley K.E., Anderson H.D., Nair K.V. i wsp. Assessing the incidence of acidosis in patients receiving metformin with and without risk factors for lactic acidosis. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2018; 9: 179–190.
31. Shaw J.S., Wilmot R.L., Kilpatrick E.S. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet. Med.* 2007; 24: 1160–1163.
32. Rocco M.V., Berns J.S. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 60: 850–886.
33. Lee Y.H., Lee C.J., Lee H.S. i wsp. Comparing kidney outcomes in type 2 diabetes treated with different sulphonylureas in real-life clinical practice. *Diabetes Metab.* 2015; 41: 208–215.
34. Deeks E.D. Linagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2012; 72: 1793–1824.
35. Blech S., Ludwig-Schwellinger E., Gräfe-Mody E.U. i wsp. The metabolism and disposition of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, in humans. *Drug Metab. Dispos.* 2010; 38: 667–678.
36. Graefe-Mody U., Friedrich C., Port A. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 939–946.
37. Crettol S., Venetz J.P., Fontana M. i wsp. CYP3A7, CYP3A5, CYP3A4, and ABCB1 genetic polymorphisms, cyclosporine concentration, and dose requirement in transplant recipients. *Ther. Drug Monit.* 2008; 30: 689–699.
38. De Jonge H., de Loor H., Verbeke K. i wsp. In vivo CYP3A4 activity, CYP3A5 genotype, and hematocrit predict tacrolimus dose requirements and clearance in renal transplant patients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012; 92: 366–375.
39. Graefe-Mody U., Retlich S., Friedrich C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of linagliptin. *Clin. Pharmacokinet.* 2012; 51: 411–427.
40. Bae J., Lee M.J., Choe E.Y. i wsp. Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Hyperglycemia and Blood Cyclosporine Levels in Renal Transplant Patients with Diabetes: A Pilot Study. *Endocrinol. Metab. (Seoul)* 2016; 31: 161–167.
41. Sanyal D., Gupta S., Das P. A retrospective study evaluating efficacy and safety of linagliptin in treatment of NODAT (in renal transplant recipients) in a real world setting. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2013; 17: 203–205.
42. McGill J.B., Sloan L., Newman J. i wsp. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013; 36: 237–244.

Dorota Bielińska-Ogrodnik^{1,2}, Piotr Jagodziński^{1,2}, Monika Lichodziejewska-Niemierko^{1–3}¹Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny²Fresenius Nephrocare Polska³Zakład Medycyny Paliatywnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Przypadki nadmiernej supresji przytarczyc u chorych dializowanych otrzewnowo leczonych cynakalcetem

Oversuppression of parathyroid gland with cinacalcet in PD patients

ABSTRACT

Calcimimetics provide a potential therapeutic benefit through suppressing parathyroid hormone (PTH) release without increasing calcium and phosphorus concentrations in patients with secondary hyperparathyroidism. In this report we present one center experience with cinacalcet given to six peritoneal dialysis (PD) patients. We observed 60–80% decrease of the baseline PTH concentration. In four patients we noticed very low

PTH level which resulted in discontinuation of cinacalcet. There are only a few studies concerning calcimimetics application in PD patients. We would indicate that long-term cinacalcet therapy requires a regular PTH monitoring and very strict sequential dose titration especially in PD patients because of the increased risk of low-turnover bone disease.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 1, 41–44

Key words: secondary hyperparathyroidism, calcimimetics, peritoneal dialysis

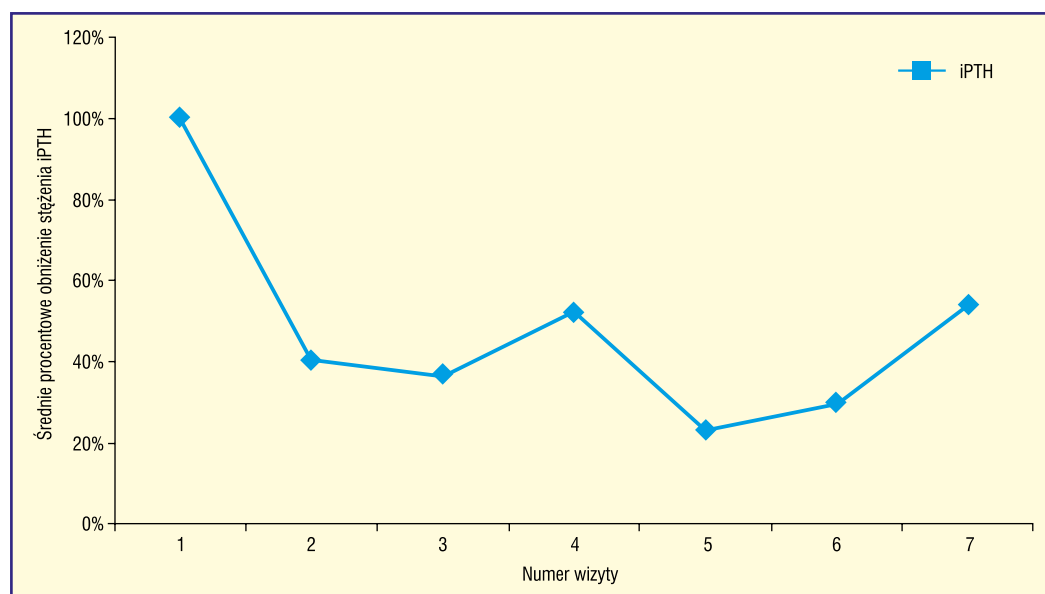
WSTĘP

Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc (WNP) u chorych dializowanych, zgodnie z zaleceniami *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (K/DIGO)*, obejmuje doustne podawanie preparatów wapnia, leków wiążących fosforany, witaminy D, jej analogów oraz kalcymimetyków [1]. Opracowana w 2017 roku aktualizacja zaleceń K/DIGO sugeruje utrzymanie stężenia fosforanów w zakresie wartości prawidłowych, nieprzekraczanie górnej granicy normy dla wapnia oraz dopuszczalną niewielką hipokalcemię w celu uniknięcia podawania dużych dawek preparatów wapniowych wiążących fosforany. Stężenie parathormonu (iPTH, *intact parathyroid hormone*) powinno

być utrzymywane w zakresie 2–9-krotnie przekraczającym normę laboratoryjną [2, 3]. Wyniki badania *Current Management of Secondary Hyperparathyroidism: Multicentre Observational Study (COSMOS)* wykazały, że jedynie 56,1% pacjentów dializowanych uzyskuje zalecane przez K/DIGO wartości iPTH, 77% — docelowe wartości wapnia, a 26,7% — docelowe wartości fosforu [4].

Cynakalcet może być bardzo efektywną opcją leczenia nadczynności przytarczyc u chorych dializowanych. Poprzez połączenie z receptorem uwrażliwiającym na wapń (CaSR, *calcium sensing receptor*) zmniejsza wydzielanie PTH [5]. W odróżnieniu od witaminy D cynakalcet zmniejsza stężenia wapnia i fosforanów oraz iloczyn wapniowo-fosforanowy,

Adres do korespondencji:
lek. Dorota Bielińska-Ogrodnik
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: 58 349 28 22
faks: 58 341 68 78
e-mail: dogrod@gumed.edu.pl



Rycina 1. Średnie procentowe zmiany w stosunku do wartości wyjściowej stężenia iPTH podczas kolejnych wizyt (co 4–6 tygodni)

►►Cynakalcet
zmniejsza
stężenia wapnia
i fosforanów oraz
iloczyn wapniowo-
fosforanowy,
a poprzez to
może obniżać
ryzyko sercowo-
naczyniowe◄◄

a poprzez to może obniżać ryzyko sercowo-naczyniowe [6]. Doświadczenie w zakresie stosowania cynakalcetu u chorych leczonych dializą otrzewnową jest bardzo ograniczone. Niniejszy opis przypadku dotyczy leczenia cynakalcetem 6 pacjentów w jednej stacji dializ.

OPIS PRZYPADKU

Sześcioro pacjentów (5 kobiet i 1 mężczyzna) rozpoczęło leczenie WNP cynakalcetem w dawce 30 mg/dobę. Średni wiek chorych wynosił 67,2 roku (57–75 lat). Etiologia przewlekłej niewydolności nerek była następująca: u 2 osób — kłębuszkowe zapalenie nerek, u 1 — wielotorbielowatość nerek, u 1 — przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek, a u 2 osób etiologia pozostała nieustalona. W chwili rozpoczęcia terapii cynakalcetem pacjenci byli średnio przez 4,3 roku leczenia dializą otrzewnową (DO), w tym 2 — ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową (CADO) i 4 — automatyczną dializą otrzewnową (ADO).

Dwoje pacjentów miało przetrwałą WNP mimo wykonanej paratyroidektomii, u 3 innych występowały kliniczne przeciwwskazania do wykonania zabiegu chirurgicznego, a 1 chory nie wyrażał zgody na usunięcie przytarczyc. Wszyscy pacjenci byli objęci poradnictwem dietetycznym, przyjmowali leki wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym, a 3 stosowało preparaty witaminy D. Średnie stężenie iPTH w chwili rozpoczęcia podawania kalcymimetyku wynosiło 1219 pg/ml (796–2264 pg/ml),

natomiast stężenie wapnia w stosowanym płynie dializacyjnym — 1,25 mEq/l u 5 chorych i 1,75 mEq/l u 1 chorego.

Stężenia wapnia i fosforanów mierzono metodą kolorymetryczną. Stężenie iPTH oznaczano z zastosowaniem chemiluminescencji (*chemiluminescent immunometric assay*; Diagnostics Products Corporation IMMULITE 1000 Assay).

W 1. miesiącu obserwacji stwierdzono 2–3-krotny spadek stężenia iPTH (od średnio 1219 do średnio 489 pg/ml). W ciągu kolejnych 6 miesięcy uzyskano 60–80-procentowy spadek stężenia iPTH w stosunku do wartości wyjściowych (ryc. 1). U 1 pacjenta przerwano stosowanie leku z powodu nasilonych objawów niepożądanych — nudności i wymiotów. U 4 chorych odnotowano podczas poszczególnych wizyt bardzo niskie stężenia iPTH, w zakresie 30,5–87 pg/ml (tab. 1). Z tego powodu zmniejszano dawkę lub wstrzymywano podawanie leku ze względu na ryzyko rozwoju adynamicznej choroby kości.

W trakcie leczenia cynakalcetem nie obserwowano objawów klinicznych hipokalcemii — po 1. miesiącu stężenie wapnia obniżyło się ze średniej wartości 9,67 do 8,86 mg/dl, a stężenie fosforu z 6,1 do 5,5 mg/dl (tab. 2).

DYSKUSJA

Kalcymimetyki stanowią wartościową alternatywę w leczeniu WNP, powodując zmniejszenie wydzielania PTH bez wzrostu stężeń wapnia i fosforu [7]. Większość badań

Tabela 1. Zmiany w dawkowaniu cynakalcetu w zależności od stężenia parathormonu (iPTH)

Numer dawki	iPTH [pg/ml] 0	Dawka [mg] 0	iPTH [pg/ml] 1	Dawka [ng] 1	iPTH [pg/ml] 2	Dawka [mg] 2	iPTH [pg/ml] 3	Dawka [mg] 3	iPTH [pg/ml] 4	Dawka [mg] 4
Pacjent 1.	796	30	552	30	442	30	789	30	30,5	0
Pacjent 2.	1188	30	87	0	915	0	1420	30	96	0
Pacjent 3.	2264	30	713	30	284	30	55	30/0	75	0
Pacjent 4.	972	30	371	30	43	30/0	35	30/0	116	0
Pacjent 5.	867	30	530	30	378	30	453	30	384	30
Pacjent 6.	1226	30	679	30	617	0	1059	0	970	0
Średnia	1218,8		489		447		635		279	
SD	539,79		231		297		557		361	

Pacjent 1. — chory okresowo nie przestrzegał zaleceń medycznych; pacjent 2. — bardzo duża zmienność iPTH, zależna od dawki leku; pacjent 5. — stabilne stężenie iPTH w ciągu 6 miesięcy leczenia; pacjenci 1.–4. — nadmierne obniżenie iPTH ze skutkiem odstawienia leku (brak możliwości stosowania tabletki ze zmniejszoną dawką leku); pacjent 6. — leczenie przerwane z powodu wystąpienia objawów niepożądanych
SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

Tabela 2. Parametry biochemiczne przed rozpoczęciem stosowania cynakalcetu i po 1. miesiącu terapii

Grupa badana (n = 6)	Przed leczeniem	Po 1. miesiącu leczenia
iPTH [pg/ml], średnia (SD)	1219 ± 540	489 ± 231
Wapń × fosfor (Ca × P) [mg ² /dl ²], średnia (SD)	59 ± 15,5	48,5 ± 6,0
Wapń [mg/dl], średnia (SD)	9,67 ± 0,79	8,8 ± 0,8
Fosfor [mg/dl], średnia (SD)	6,1 ± 1,3	5,48 ± 0,57

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

potwierdziła dużą skuteczność cynakalcetu w leczeniu WNP u chorych dializowanych. Amerykańskie badanie CONTROL, obejmujące u 72 chorych hemodializowanych, wykazało, że stosowanie cynakalcetu łącznie ze zredukowaną dawką witaminy D pozwala na uzyskanie zalecanych przez KDOQI wartości iPTH i iloczynu wapniowo-fosforanowego częściej niż konwencjonalna terapia (47% vs. 17%; $p < 0,01$) [8]. W wieloośrodkowym badaniu europejskim OPTIMA 71% z 368 pacjentów osiągnęło stężenie iPTH < 300 pg/ml, stosując cynakalcet, w porównaniu z 22% chorych poddawanych leczeniu konwencjonalnemu [9]. Inne badanie wykazujące pozytywny efekt takiego postępowania przeprowadzono w Japonii: średnie stężenie iPTH u 72 hemodializowanych osób obniżyło się z 606,6 do 241,0 pg/ml w ciągu 14 tygodni [10]. W większości badań średnia dawka cynakalcetu była podobna i wynosiła: 55 ± 29 mg/dobę w chwili zakończenia badania CONTROL [8], 56 mg/dobę w badaniu OPTIMA [9] i 63,9 mg/dobę w badaniu Fukagawy i wsp. [10].

W każdym dużym badaniu z zastosowaniem cynakalcetu można było zidentyfikować grupę kilku pacjentów, którzy wymagali bardzo

niskich dawek leku. W badaniu CONTROL było to 11 osób, u których stężenie iPTH stale utrzymywało się poniżej 80 pg/ml i u 6 z nich było to powodem przerwania leczenia [8]. W grupie Fukagawy i wsp. redukcja dawki była niezbędna w 16 przypadkach (21%), wstrzymanie leczenia zaś — w 6 przypadkach (8%) [10]. Utrzymująca się przewlekłe nadmierna supresja przytarczyc (iPTH < 100 pg/ml) może powodować adynamiczną chorobę kości. W wieloośrodkowym badaniu, w którym oceniano wpływ leczenia cynakalcetem HCl na zmiany histologiczne kości u chorych hemodializowanych, udowodniono obecność adynamicznej choroby kości w 3 przypadkach (spośród 19 leczonych pacjentów). U 2 z nich przez długi czas stężenie iPTH utrzymywało się poniżej 100 pg/ml [11].

W większości opracowań wykazano podobną odpowiedź na leczenie cynakalcetem, niezależnie od metody dializoterapii (najczęściej pacjentów oceniano łącznie, a procent chorych DO był niewielki) [12, 13]. Tylko nieliczne badania oceniały efekty takiego leczenia wyłącznie u chorych dializowanych otrzewnowo. W 2008 roku opublikowano wyniki leczenia 18 pacjentów DO z WNP leczo-

►► Stosowanie cynakalcetu łącznie ze zredukowaną dawką witaminy D pozwala na uzyskanie zalecanych przez KDOQI wartości iPTH i iloczynu wapniowo-fosforanowego częściej niż konwencjonalna terapia ◀◀

►► Ryzyko adynamicznej choroby kości jest wyższe u pacjentów dializowanych otrzewnowo niż u hemodializowanych, dlatego należy szczególnie starannie monitorować u nich stężenie iPTH◀◀

na cynakalcetem. Po 12 miesiącach u 100% chorych uzyskano założone wartości iPTH (< 350 pg/ml). Średnia dawka leku wynosiła 28,5 mg/d. [14]. W innym wieloośrodkowym badaniu cynakalcet stosowano u początkowo 54, a ostatecznie u 40 pacjentów (leczenia zaprzestano z następujących powodów: u 6 pacjentów — transplantacja, u 3 — przeniesienie na hemodializę, u 2 — przeniesienie do innych ośrodków, u 3 — nietolerancja pokarmowa leku). We wnioskach z badania podkreślano lepszą odpowiedź na lek niż u chorych hemodializowanych i stosowanie niższych dawek cy-

nakalcetu. U 14% leczonych uzyskano stężenie iPTH poniżej 150 pg/ml, a u 69,2% — poniżej 350 pg/ml [15].

Opisana w niniejszej pracy grupa 6 pacjentów wymagała bardzo indywidualnego miareczkowania dawki cynakalcetu. Większość otrzymywała najmniejszą możliwą ilość leku, a dawkowanie było utrudnione z powodu braku w ofercie handlowej dawki mniejszej niż 30 mg. Ryzyko adynamicznej choroby kości jest wyższe u pacjentów dializowanych otrzewnowo niż u hemodializowanych, dlatego należy szczególnie starannie monitorować u nich stężenie iPTH.

STRESZCZENIE

Kalcymimetyki poprzez supresję wydzielania parathormonu (iPTH), bez jednoczesnego podwyższenia stężeń wapnia i fosforu, stanowią bardzo efektywną opcję leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc. Niniejszy opis przypadku dotyczy zastosowania cynakalcetu u 6 pacjentów w jednej stacji dializ. Zaobserwowano 60–80-procentowy spadek wartości iPTH w stosunku do wartości wyjściowych. U 4 pacjentów z powodu bardzo niskiego stężenia iPTH wstrzymano stosowanie

cynakalcetu. Spośród dostępnych w literaturze tylko nieliczne badania oceniały efekty leczenia kalcymimetykiem u chorych dializowanych otrzewnowo. Autorzy są zdania, że długotrwałe stosowanie cynakalcetu wymaga regularnego monitorowania stężenia iPTH i bardzo indywidualnego miareczkowania dawki u pacjentów dializowanych otrzewnowo z powodu zwiększonego ryzyka adynamicznej choroby kości.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 1, 41–44

Słowa kluczowe: wtórna nadczynność przytarczyc, kalcymimetyki, dializa otrzewnowa

Piśmiennictwo

1. Ketteler M., Block G.A., Evenepoel P. i wsp. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017; 92: 26–36.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* 2017; 7: 1–59.
3. Beto J., Bhatt N., Gerbeling T, Patel Ch., Drayer D. Overview of the 2017 KDIGO CKD-MBD Update: Practice Implications for Adult Hemodialysis Patients. *J. Ren. Nutr.* 2019; 29: 2–15.
4. Fernández-Martín J.L., Carrero J.J., Benedik M. i wsp. COSMOS: the dialysis scenario of CKD-MBD in Europe. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28: 1922–1935.
5. Wüthrich R.P., Martin D., Bilezikian J.P. The role of calcimimetics in the treatment of hyperparathyroidism. *Eur. J. Clin. Invest.* 2007; 37: 915–922.
6. Cunningham J., Danese M., Olson K., Klassen P., Chertow G. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2005; 68: 1793–1800.
7. Goodman W.G. Calcimimetic agents and secondary hyperparathyroidism: treatment and prevention. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 204–207.
8. Chertow G., Blumenthal S., Turner S. i wsp. Cinacalcet hydrochloride (Sensipar) in hemodialysis patients on active vitamin D derivatives with controlled PTH and elevated calcium x phosphate. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 305–312.
9. Bushinsky D.A., Messa P. Efficacy of early treatment with calcimimetics in combination with reduced doses of vitamin D sterols in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant. Plus* 2008; 1 (supl. 1): i18–i23.
10. Fukagawa M., Yumita S., Akizawa T. i wsp. Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favourable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 328–335.
11. Malluche H.H., Monier-Faugere M.C., Wang G. i wsp. An assessment of cinacalcet HCl effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin. Nephrol.* 2008; 69: 269–278.
12. Lindberg J.S., Culleton B., Wong G. i wsp. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 800–807.
13. Padhi D., Harris R.Z., Salfi M., Sullivan J.T. No effect of renal function or dialysis on pharmacokinetics of cinacalcet (Sensipar/Mimpara). *Clin. Pharmacokinet.* 2005; 44: 509–516.
14. Portolés J., Tato A., Lopez-Sanchez P. i wsp. Cinacalcet in patients on peritoneal dialysis with moderate to severe hyperparathyroidism resistant to conventional treatment. A one-year, prospective study. *Nefrologia* 2008; 28: 419–424.
15. Portolés J., López-Sánchez P., Bajo M.A. i wsp. Cinacalcet improves control of secondary hyperparathyroidism in peritoneal dialysis: a multicenter study. *Perit. Dial. Int.* 2012; 32: 208–211.

Ewelina Puchalska-Reglińska¹, Alicja Dębska-Ślizień², Sylwia Małgorzewicz³¹Stacja Dializ, 7 Szpital Marynarki Wojennej w Gdańsku²Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny³Katedra Żywnienia Klinicznego, Zakład Żywnienia Klinicznego i Dietetyki, Wydział Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Ocena stanu odżywienia pacjentów hemodializowanych

Assessment of the nutritional status of hemodialyzed patients

ABSTRACT

In Poland, over 21,000 patients are treated with renal replacement therapy by hemodialysis. On average, half of them have impaired nutritional status. The state of nutrition of hemodialysis is influenced by a number of factors, both the cause of chronic kidney disease, the effect of the disease itself, and the result of its treat-

ment. Regularly conducted assessment of nutritional status and response to disorders would reduce the risk of complications and deaths in this group of patients. The paper presents the most important factors affecting the nutritional status of hemodialyzed patients.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 1, 45–50

Key words: nutritional status, chronic kidney disease, hemodialysis

WSTĘP

W 2017 roku w Polsce było 21 297 pacjentów leczonych nerkozastępczo (z wyłączeniem transplantacji), w tym ponad 95% metodą hemodializy. Najczęstszą przyczyną przewlekłej choroby nerek (PChN) w tej grupie chorych jest cukrzyca. Obecnie nie ma ściśle ustalonego stężenia kreatyniny w surowicy ani wielkości wyliczonego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*), przy których u chorych z PChN należałoby bezwzględnie rozpocząć leczenie dializą. Decyzja o włączeniu pacjenta do przewlekłego programu leczenia nerkozastępczego jest podejmowana indywidualnie, nie tylko na podstawie wyników badań laboratoryjnych, ale w dużej mierze na podstawie stanu klinicznego chorego. U znacznej części chorych (w zależności od źródła 20–80%) rozpoczynających leczenie za pomocą dializy obecne są zaburzenia stanu odżywienia. O złożoności zaburzeń stanu odżywienia w tej grupie pacjentów świadczy

występowanie niedożywienia nie tylko u chorych wyniszczonych, ale i u tych z nadwagą czy otyłością. Fakt, że duży odsetek chorych rozpoczynających hemodializoterapię cechuje się zaburzeniami stanu odżywienia, wynika zarówno z przebiegu PChN samej w sobie, jak i z chorób będących jej przyczyną i towarzyszących, a także może być efektem stosowanego leczenia. Z drugiej strony zaburzenia odżywienia pogarszają przebieg PChN.

W piśmiennictwie można napotkać liczne, równoważnie wykorzystywane pojęcia dotyczące niedożywienia obserwowanego w grupie osób z PChN. Najogólniejszym terminem jest niedożywienie białkowo-kaloryczne, obecnie stosunkowo rzadko obserwowane. W roku 2000 Stenvinkel i wsp. [1] opisali związek pomiędzy niedożywieniem występującym u chorych z mocznicą a obecnością stanu zapalnego i zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (zespół niedożywienie–zapalenie–miażdżycy; MIA, *malnutrition–inflammation–atherosclerosis*). Podstawową różnicą

Adres do korespondencji:

lek. Ewelina Puchalska-Reglińska
7 Szpital Marynarki Wojennej
z Przychodnią SP ZOZ
im. kontradmirala
prof. Wiesława Łasińskiego
ul. Polanki 117, 80–305 Gdańsk
tel. (58) 552 65 66 (58) 552 62 24
e-mail: e.puchalska@7szmw.pl

między zespołem MIA a niedożywieniem białkowo-kalorycznym, oprócz istnienia przewlekłego stanu zapalnego, jest gorsza odpowiedź na leczenie żywieniowe w przypadku zespołu MIA.

Niedożywienie białkowo-kaloryczne stanowi następstwo niewystarczającej podaży białka i energii, najczęściej z powodu zaburzeń apetytu lub ograniczeń dietetycznych. Typ pierwszy zaproponowany przez Stenvinklera i wsp. związany jest z mocnicą i przyczynami będącymi jej efektem oraz czynnikami psychologicznymi i socjologicznymi. Charakterystyczna dla tego typu niedożywienia jest utrata tłuszczowej oraz beztłuszczowej masy ciała, nieznaczne zmniejszenie stężenia albuminy w surowicy. Drugi typ stanowi niedożywienie związane z obecnością przewlekłego stanu zapalnego, wielochorobowością, najczęściej z towarzyszącym niskim stężeniem albuminy w surowicy. Badania wykazały, że główną rolę w patogenezie zespołu MIA odgrywają cytokiny prozapalne: czynnik martwicy nowotworów- α (TNF- α , *tumor necrosis factor- α*), interleukina-1 (IL-1) i interleukina-6 (IL-6). Obecność tego zespołu odpowiada za wysokie wskaźniki zachorowalności i umieralności na choroby układu sercowo-naczyniowego w tej grupie pacjentów [1, 2].

Termin **wyniszczenie białkowo-energetyczne** (PEW, *protein energy wasting*), zaproponowany w 2008 roku przez *International Society of Renal Nutrition and Metabolism* (ISRNM), podkreśla powolny, postępujący, wyniszczający proces charakterystyczny dla omawianej grupy pacjentów i prowadzący ostatecznie do nieodwracalnej kacheksji. Kryteria rozpoznania PEW (przedstawione przez Fouque'a i wsp. w 2008 roku, uwzględniające parametry kliniczne, biochemiczne i antropometryczne oraz dietę chorych) są następujące (do rozpoznania konieczna jest obecność jednego parametru w trzech spośród czterech kategorii):

- badania biochemiczne: stężenie albuminy w surowicy $< 3,8$ g/dl (metoda zieleni bromokrezolowej), stężenie prealbuminy w surowicy u pacjentów dializowanych < 30 mg/dl, stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy < 100 mg/dl;
- masa ciała: wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) < 23 kg/m², niezamierzona utrata masy ciała: 5% przez 3 miesiące lub 10% przez 6 miesięcy, całkowita zawartość tkanki tłuszczowej $< 10\%$;
- tkanka mięśniowa: spadek masy mięśniowej: 5% przez 3 miesiące lub 10% przez

6 miesięcy, spadek obwodu ramienia (MAMC, *midarm muscle circumference*) mierzonego przez osobę przeszkoloną: redukcja $> 10\%$ w stosunku do normy, wydalanie kreatyniny (zależne od spożycia białka i masy mięśniowej);

- dieta: niezamierzone niskie spożycie białka (DPI, *daily protein intake*) $< 0,8$ g/kg mc./d przez ostatnie 2 miesiące u pacjentów dializowanych, niezamierzone niskie spożycie energii (DEI, *daily energy intake*) < 25 kcal/kg mc./d przez ostatnie 2 miesiące [3–5].

Zespół niedożywienie–zapalenie (MICS, *malnutrition–inflammation complex syndrome*) — to termin, który zaproponowali Kalantar-Zadeh i wsp. i który wiąże się z obecnością przewlekłego stanu zapalnego oraz niskich stężeń cholesterolu i homocysteiny. Uznaje się, że zespół MICS indukują cytokiny prozapalne; jest następstwem chorób towarzyszących PChN, w przebiegu których zwiększone jest wydzielanie cytokin prozapalnych. Charakteryzuje się podwyższonymi stężeniami białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) i cytokin prozapalnych (głównie TNF- α , IL-1 i IL-6), znacznie obniżonym stężeniem albumin w surowicy, nasilonym katabolizmem białek, zwiększeniem stresu oksydacyjnego oraz występowaniem ciężkich chorób towarzyszących. Ze względu na fakt, że zespół MICS często współistnieje z miażdżycą, wyodrębniono jego szczególną postać, która stanowi wspomniany już zespół MIA. Do rozpoznania MICS konieczne jest oznaczenie stężeń CRP, IL-1, IL-6 oraz TNF- α [1, 6].

Do przyczyn niedożywienia chorych na PChN leczonych hemodializą można zaliczyć:

- konieczność stosowania diety eliminacyjnej (ograniczanie spożycia fosforu, sodu, potasu), nieprawidłową dietę przed rozpoczęciem hemodializy;
- konieczność przestrzegania reżimu płynowego;
- jadłowstręt (suchość w ustach, metaliczny smak), nudności;
- przewlekły stan zapalny;
- nadczynność przytarczyc;
- gastropatię, enteropatię, zaburzenia czynności egzokrynnej trzustki;
- zwiększony katabolizm;
- toksyny mocznikowe;
- kwasicę metaboliczną;
- niedokrwistość;
- insulinooporność;
- depresję;

- status społeczno-ekonomiczny (niewłaściwą dietę wynikającą z ubóstwa);
- niepełnosprawność; ograniczenie aktywności fizycznej (również utrudniające nabycie żywności i przygotowanie posiłków);
- przewodnienie;
- nieadekwatną hemodializę;
- utratę składników odżywczych przez błonę dializatora;
- leki — związki wiążące wapń, czynniki stygulujące erytropoezę, doustne preparaty żelaza, leki przeciwbakteryjne [3, 4, 7].

OCENA STANU ODŻYWIENIA

Według aktualnie obowiązujących wytycznych *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure* z 2001 roku [8] oraz *European Best Practice Guidelines Guideline on Nutrition (EBPG)* z 2007 roku [9] na ocenę stanu odżywienia pacjentów hemodializowanych powinny się składać:

- ocena za pomocą metody SGA (*subjective global assessment*);
- wywiad żywieniowy;
- badania biochemiczne;
- badania antropometryczne.

Rekomendowane do zastosowania w ocenie stanu odżywienia wskaźniki biochemiczne to głównie stężenia albuminy, prealbuminy i cholesterolu całkowitego w surowicy, ale także: białko całkowite, współczynnik katabolizmu białka (PCR, *protein catabolic rate*), stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i całkowita liczba limfocytów [5, 8]. W ocenie stanu odżywienia należy uwzględnić również stężenia kreatyniny, mocznika, wapnia i fosforanów [10].

Wywiad żywieniowy powinien być przeprowadzany przez dietetyka w postaci wywiadu 24-godzinnego lub na podstawie dzienniczka 3-dniowego (obejmującego 1 dzień weekendu i jeden dzień z dializą) [10].

Badania antropometryczne wskazywane w wytycznych, takie jak masa ciała, BMI, obwód ramienia, grubość fałdu skórnoego lub skład ciała zmierzony metodą bioimpedancji, powinny być wykonywane po zabiegu hemodializy [9, 10].

Zgodnie z wytycznymi *European Best Practice Guidelines* z 2007 roku stan odżywienia powinno się ocenić przy rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego metodą hemodializy, a następnie u pacjentów < 50. rż., u których nie stwierdzono niedożywienia, stan odżywienia powinien być oceniany co 6 miesięcy, natomiast

u pacjentów > 50. rż. oraz pacjentów hemodializowanych ponad 5 lat ocena stanu odżywienia powinna być dokonywana co 3 miesiące [9].

Rutynowymi badaniami służącymi do oceny stanu odżywienia chorych hemodializowanych, zgodnie z zaleceniami polskimi oraz K/DOQI, powinny być:

- badanie metodą SGA — co 6 miesięcy;
- znormalizowany wskaźnik katabolizmu białek (nPNA, *normalized protein nitrogen appearance*) — co miesiąc (zalecane > 1,0 g/kg idealnej mc./d.);
- stężenie albuminy (zalecane > 38 g/l);
- wywiad dietetyczny — co 6 miesięcy;
- procent zmiany tzw. suchej masy ciała — co miesiąc [5, 10].

W grupie osób dializowanych parametrem pomocnym w ocenie metabolizmu białka jest wskaźnik katabolizmu białka (PNA); znormalizowany w stosunku do masy ciała współczynnik katabolizmu białka (nPNA) określa ilość katabolizowanego białka w g/kg mc./24 h znormalizowaną do objętości dystrybucji wynoszącej średnio 0,58 masy ciała. U pacjentów w stanie równowagi energetycznej obliczony wskaźnik nPNA koreluje z wartością dziennego spożycia białka (DPI) ocenianego na podstawie wywiadu dietetycznego [5]. W przypadku oceny utraty masy ciała u osób dializowanych należy wziąć pod uwagę, czy jej obniżenie jest wynikiem zamierzonego odwodnienia chorego, racjonalnego odchudzania prowadzonego pod nadzorem dietetyka czy też następstwem toczącego się procesu chorobowego bądź braku apetytu. Obniżenie suchej masy ciała > 10% w ciągu 3–6 miesięcy może świadczyć o ryzyku niedożywienia lub niedożywieniu.

Idealne narzędzie do oceny stanu odżywienia pacjenta, nie tylko leczonego nerkozastępczo, powinno być ogólnodostępne, tanie, niezależne od płci, wieku i chorób towarzyszących, a także powinno dawać powtarzalne wyniki. Niestety idealny marker niedożywienia nie istnieje. W związku z tym należy podkreślić, że jeden parametr nigdy nie jest wystarczający do pełnej oceny stanu odżywienia, dlatego rekomendacje obejmują zastosowanie łącznie metod klinicznych, antropometrycznych oraz biochemicznych. Poniżej wymieniono najczęściej stosowane metody stanu odżywienia z uwzględnieniem ich zalet i ograniczeń.

SUBIEKTYWNA GLOBALNA OCENA STANU ODŻYWIENIA (SGA)

Stan odżywienia pacjentów z PChN, w tym hemodializowanych, dobrze ocenia metoda SGA, która służy często jako metoda

▶▶ Rutynowymi badaniami służącymi do oceny stanu odżywienia chorych hemodializowanych, zgodnie z zaleceniami polskimi oraz K/DOQI, powinny być: badanie metodą SGA — co 6 miesięcy; znormalizowany wskaźnik katabolizmu białek (nPNA) — co miesiąc (zalecane > 1,0 g/kg idealnej mc./d.); stężenie albuminy (zalecane > 38 g/l); wywiad dietetyczny — co 6 miesięcy; procent zmiany tzw. suchej masy ciała — co miesiąc◀◀

►►Niskie
(< 150 mg/dl)
lub obniżające się
stężenia cholesterolu
w surowicy
są czynnikiem
predyktoryjnym
zwiększonego ryzyka
zgonu◀◀

oceny wyjściowej, przesiewowej. Rekomendowana jest odmiana 7-punktowa. Subiektywna globalna ocena stanu odżywienia opiera się na ocenie subiektywnych i obiektywnych elementów wywiadu i badania fizykalnego pacjenta. Wiarygodność metody SGA w znacznym stopniu zależy od doświadczenia osoby wykonującej badanie. Mimo elementu subiektywności wiele badań wskazuje na istotną korelację pomiędzy wynikiem SGA a śmiertelnością i częstością hospitalizacji.

WSKAŹNIK MASY CIAŁA (BMI)

Powszechnie wiadomo, że nie jest to idealny wskaźnik — jego wartość zależy od masy mięśniowej, zawartości tłuszczu i wody w organizmie. Przyjmuje się, że wartość BMI u chorych hemodializowanych powinna wynosić $> 23,0$. W licznych dostępnych badaniach przedstawiono zależność śmiertelności w tej grupie pacjentów od wielkości BMI — niski BMI koreluje z wyższą śmiertelnością. Do obliczeń tego parametru u osób dializowanych powinno się wykorzystywać suchą masę ciała. W przypadku braku możliwości zmierzenia chorego pomocne są metody pozwalające oszacować wzrost na podstawie długości przedramienia, wysokości kolana i innych cech [9]. Podkreślenia wymaga fakt, że cechy niedożywienia (PEW) mogą być obecne również u osób z nadmierną masą ciała [11].

SKŁAD CIAŁA

Badania antropometryczne u pacjentów hemodializowanych powinny być wykonywane bezpośrednio po zabiegu hemodializy. Preferowanym badaniem jest bioimpedancja lub badanie gęstości kości (DEXA, *dual-energy x-ray absorptiometry*). Ocena składu ciała metodą bioimpedancji eliminuje udział badacza, tym samym w porównaniu z klasyczną oceną grubości fałdu skórniego, obwodu ramienia jest bliższa idealnemu miernikowi niedożywienia. Pozwala na określenie zawartości tkanki tłuszczowej, beztłuszczowej masy ciała oraz wody (zewnątrz- i wewnątrzkomórkowej) w organizmie. Pomiar składu ciała jest pomocny w ocenie nawodnienia chorego, jak również w monitorowaniu zawartości beztłuszczowej masy ciała (LBM, *lean body mass*).

STĘŻENIE ALBUMINY W SUROWICY

Stężenie albuminy w surowicy na każdym etapie leczenia hemodializą powinno wynosić > 38 g/l (metoda bromokrezolowa). Jak wykazali autorzy wielu prac, niższe stężenie albuminy wiąże się z większą śmiertelnością

oraz zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Niskie stężenie albuminy w surowicy wynika nie tylko z niewystarczającej podaży białka, ale także utraty białka z moczem, przewlekłego stanu zapalnego czy zwiększonego katabolizmu. U chorych z niedożywieniem białkowo-energetycznym, które jest następstwem niedoboru białka i kalorii w diecie, stężenie albumin w surowicy jest zwykle nieznacznie obniżone. U pacjentów z niedożywieniem, u którego podstawy leży stan zapalny — MICS czy MIA — obserwuje się znaczne obniżenie stężenia albuminy w surowicy.

STĘŻENIE CHOLESTEROLU CAŁKOWITEGO W SUROWICY

Lipidogram jest badaniem rekomendowanym w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Niskie (< 150 mg/dl) lub obniżające się stężenia cholesterolu w surowicy są czynnikiem predyktoryjnym zwiększonego ryzyka zgonu. Hipocholesterolemia wiąże się z przewlekłymi niedoborami białkowo-energetycznymi i/lub obecnością chorób współistniejących oraz przewlekłego stanu zapalnego. Jeśli pacjent przyjmuje leki obniżające stężenie lipidów, należy to uwzględnić w całkowitej wartości stężenia cholesterolu [9].

U osób niedożywionych obserwuje się:

- hipoalbuminemię;
- hipocholesterolemię;
- spadek stężenia transferyny;
- spadek masy ciała i BMI;
- niedobór witamin — głównie C, B1, B6, B12, kwasu foliowego, D, ale również B2, niacyny, biotyny czy witaminy E;
- obniżenie odporności.

W konsekwencji nieprawidłowego stanu odżywienia obserwuje się:

- zwiększenie częstości hospitalizacji;
- zwiększenie śmiertelności;
- nasiloną miażdżycę;
- zwapnienia naczyń;
- częstsze występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego [9, 12].

NIEDOBÓR WITAMIN

Niedobór witamin u chorych hemodializowanych zależy od wieku, płci i resztkowej funkcji nerek; jest wynikiem nie tylko ich zmniejszonej podaży, ale także utraty podczas zabiegu hemodializy (większa utrata witamin dotyczy pacjentów dializowanych przy użyciu dializatorów *high-flux*). Spośród witamin rozpuszczalnych w tłuszczach niedobór wymagający suplementacji dotyczy witamin E i D [9, 12].

►►Stężenie albuminy
w surowicy
na każdym
etapie leczenia
hemodializą powinno
wynosić > 38 g/l◀◀

ZAPOBIEGANIE NIEDOŻYWIENIU I POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU NIEDOŻYWIENIA

Dzienna podaż białka u stabilnych hemodializowanych pacjentów według europejskich wytycznych (EBPG) powinna wynosić 1,0 g/kg należnej masy ciała [9], około 50% spożywanego białka powinno być pochodzenia zwierzęcego. Podaż energii według EBPG powinna wynosić 30–40 kcal/kg/d. [9]. Dziennie spożycie fosforanów nie powinno przekraczać 800–1000 mg [9]. Dziennie spożycie elementarnego wapnia powinno wynosić 2000 mg — zakłada się, że 500–800 mg wapnia dostarczane jest z posiłkami [9]. Dziennie spożycie soli (NaCl) powinno wynosić nie więcej niż 5–6 g; odpowiada to 2000–2300 mg sodu [9]. Dobaowa ilość spożywanego potasu powinna wynosić 1950–2730 mg (50–70 mmol) [10]. Międzydializacyjny przybór masy ciała nie powinien przekraczać 4–4,5% suchej masy ciała (w przypadku pacjenta o masie ciała 70 kg nie powinno to być więcej niż 1500 mg) [9].

Należy suplementować [9]:

- wapń — do wartości 2 g/d.;
- żelazo — zgodnie z zaleceniami KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) z 2012 roku należy suplementować pacjentom doustnie 200 mg elementarnego żelaza na dobę, a u chorych z bezwzględny niedoborem żelaza doustnie 1000 mg elementarnego żelaza, a następnie stosować dawkę podtrzymującą; suplementacja żelaza powinna być prowadzona tak, aby stężenie ferrytyny zgodnie z zaleceniami ERBP (*European Renal Best Practice*) z 2013 roku nie przekraczało 500 ng/ml, szczególnie gdy wysycenie transferyny (TSAT, *transferrin saturation*) > 30%. Zalecenia KDIGO mówią w tym przypadku o utrzymywaniu stężenia ferrytyny 100–800 ng/ml i TSAT 20–50%. Wobec tych rozbieżności stanowisko Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego z 2015 roku rekomenduje przyjęcie zaleceń KDIGO [13, 14];
- witaminy: tiamina B1 (1,1–1,2 mg/d.), ryboflawina B2 (1,1–1,3 mg/d.), pirydoksyna B6 (10 mg/d.), kwas askorbinowy C (75–90 mg/d.), kwas foliowy (1 mg/d.), kobalamina B12 (2,4 µg/d.), niacyna PP (14–16 mg/d.), biotyna (30 µg/d.), kwas pantotenowy (5 mg/d.), alfa-tokoferol E (400–800 j.m./d.), kalcyferol D (alfakalcydiol lub kalcytriol 0,5–2 µg/d.).

Nie należy suplementować [9]:

- witaminy A — dzienne spożycie powinno wynosić 700–900 µg;
- witaminy K — dzienne spożycie powinno wynosić 90–120 µg;
- cynku — zalecane dzienne spożycie: 8–12 mg dla kobiet i 10–15 mg dla mężczyzn;
- selenu — dzienne spożycie powinno wynosić 55 µg, jednak w przypadku objawów niedoboru tego pierwiastka u chorych hemodializowanych, takich jak: kardiomiopatia, miopatie mięśni szkieletowych, dermatozy, hemoliza czy zaburzenia czynności tarczycy, powinno się rozważyć suplementację selenu przez 3–6 miesięcy.

Niestety w Polsce obecnie nie ma preparatu zawierającego witaminy i mikroelementy przeznaczonego dla hemodializowanych pacjentów z PChN.

W przypadku rozpoznania niedożywienia u pacjenta dializowanego istnieją następujące możliwości leczenia żywieniowego:

- modyfikacja diety;
- doustne suplementy diety;
- żywienie dojelitowe — przez zgłębnik lub przetokę odżywczą;
- żywienie pozajelitowe — w przypadku nieskutecznego żywienia dojelitowego — śródodializacyjne żywienie pozajelitowe lub całkowite żywienie pozajelitowe;
- leki, np. octan megestrolu [10].

Oprócz leczenia żywieniowego do poprawy stanu odżywienia chorych hemodializowanych przyczyniają się także skuteczne leczenie chorób towarzyszących, opieka dietetyka, racjonalne stosowanie diety i zwiększona dawka dializy. Badacze wykazali, że spośród chorych hemodializowanych przez wiele lat lepszym rokowaniem charakteryzują się ci z wyższym BMI i większą ilością beztłuszczowej masy ciała.

PODSUMOWANIE

Pacjenci leczeni nerkozastępczo metodą hemodializy stanowią grupę chorych, u których zaburzenia odżywiania wynikają nie tylko z samej niewydolności nerek, ale również są wynikiem prowadzonej terapii. Regularnie prowadzona ocena stanu odżywienia i reagowanie na zagrażające bądź istniejące niedożywienie, ale także adekwatna hemodializa i nadzór nad przestrzeganiem zaleceń dietetycznych dotyczących stosowania przez pacjentów leków i odpowiednich suplementów mogłyby zredukować ryzyko występowania powikłań i ryzyko zgonu.

►► Spośród chorych hemodializowanych przez wiele lat lepszym rokowaniem charakteryzują się ci z wyższym BMI i większą ilością beztłuszczowej masy ciała◀◀

STRESZCZENIE

W Polsce ponad 21 000 chorych jest leczonych nerkozastępczo metodą hemodializy. Średnio u połowy z nich występują zaburzenia stanu odżywienia. Na stan odżywienia pacjentów hemodializowanych wpływają liczne czynniki, będące zarówno przyczyną przewlekłej choroby nerek, jak i skutkiem choroby lub jej leczenia. Regularnie

przewodzona ocena stanu odżywienia i reagowanie na nieprawidłowości pozwoliłyby zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań oraz zgonów w tej grupie chorych. W pracy przedstawiono najważniejsze czynniki wpływające na stan odżywienia pacjentów hemodializowanych.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 1, 45–50

Słowa kluczowe: stan odżywienia, przewlekła choroba nerek, hemodializa

Piśmiennictwo

1. Stenvinkel P., Heimbürger O., Lindholm B. i wsp. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationship between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 953–960.
2. Zyga S., Christopoulou G., Malliarou M. Malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome in patients with end-stage renal disease. *J. Ren. Care* 2011; 37: 12–15.
3. Carrero J.J., Stenvinkel P., Cuppari L. i wsp. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J. Ren. Nutr.* 2013; 23: 77–90.
4. Fouque D., Kalantar-Zadeh K., Kopple J. i wsp. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008; 73: 391–398.
5. Małgorzewicz S., Czajka B., Kaczkan M. i wsp. Niedożywienie białkowo-kaloryczne — rozpoznawanie i monitorowanie. *Forum Nefrol.* 2013; 6: 77–83.
6. Zygmuntowicz M., Olszanecka-Glinianowicz M., Chudek J. Niedożywienie u chorych dializowanych. *Nefrol. Dial. Pol.* 2010; 14: 214–217.
7. Heng A.E., Cano N.J.M. Nutritional problems in adult patients with stage 5 chronic kidney disease on dialysis (both haemodialysis and peritoneal dialysis). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 3: 109–117.
8. NKF K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37: S66–S70.
9. Fouque D., Vennegoor M., Wee P.T. i wsp. EBPG Guideline on Nutrition. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (supl. 2): 45–87.
10. Rutkowski B., Małgorzewicz S., Łysiak-Szydłowska W. Stanowisko dotyczące rozpoznawania oraz postępowania w przypadku niedożywienia dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek. *Forum Nefrol.* 2010; 3: 138–142.
11. Borek P., Duszyńska A., Małgorzewicz S. i wsp. Ryzyko utraty masy ciała i stan odżywienia pacjentów hemodializowanych. *Nefrol. Dial. Pol.* 2014; 18: 123–127.
12. Jankowska M., Storonik H., Rutkowski P. Zaburzenia gospodarki witamin rozpuszczalnych w wodzie w pacjentów hemodializowanych. *Forum Nefrol.* 2011; 4: 5–13.
13. Więcek A., Dębska-Słizień A., Durlik M. i wsp. Leczenie niedokrwistości w chorobach nerek — Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. *Nefrol. Dial. Pol.* 2015; 19: 12–26.
14. Kidney Disease Improving Global Outcomes: KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease: summary of recommendation statements. *Kidney Int.* 2012; 2 (supl. 2): 283–287.
15. Mak R.H., Ikizler A.T., Kovesdy C.P. i wsp. Wasting in chronic kidney disease. *J. Cachexia Muscle* 2011; 2: 9–25.
16. Ikizler T.A., Cano N.J., Franch H. i wsp. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int.* 2013; 84: 1096–1107.
17. Beddhu S., Wei G., Chen X. i wsp. Association of dietary protein and energy intakes with protein energy wasting syndrome in hemodialysis patients. *Kidney Int. Reports* 2017; 2: 821–830.
18. Maraj M., Kuśnierz-Cabala B., Dumnicka P. i wsp. Malnutrition, inflammation, atherosclerosis syndrome (MIA) and diet recommendations among end-stage renal disease patients treated with maintenance hemodialysis. *Nutrients* 2018; 10: 69.
19. Matuszkiewicz-Rowińska J. Kontrowersje na temat zespołu niedożywienia, zapalenie, miażdżycy (MIA) w przewlekłej niewydolności nerek. *Nefrol. Dial. Pol.* 2006; 10: 88–90.
20. Małgorzewicz S., Rutkowski P., Jankowska M. Wpływ doustnego suplementu diety na stan odżywienia u chorych leczonych metodą hemodializy. *Nefrol. Dial. Pol.* 2009; 13: 221–224.
21. Zegartowska P., Dumnicka P., Ząbek-Adamska A. Zależność między markerami stanu odżywienia a wskaźnikami gospodarki żelazem u pacjentów przewlekłe dializowanych. *Nefrol. Dial. Pol.* 2016; 20: 183–188.
22. Piccoli G.B., Moio M.R., Fois A. i wsp. The diet and haemodialysis dyad: three eras, four open questions and four paradoxes. A narrative review, towards a personalized, patient-centered approach. *Nutrients* 2017; 9: 372.
23. Stróżecki P., Maniatus J. Hiperfosfatemia u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. *Forum Nefrol.* 2018; 11: 1–8.

Tomasz Stompór¹, Marcin Adamczak², Anna Masajtis-Zagajewska³, Oktawia Mazanowska⁴,
Katarzyna Maziarska⁵, Andrzej Więcek²

¹Katedra Chorób Wewnętrznych, Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

²Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁴Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁵Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i wartością eGFR < 60 ml/min — opinia członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek

Diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease and eGFR < 60 ml/min — position statement of the Polish Society of Nephrology Working Group on the Metabolic and Endocrine Disorders in Kidney Diseases

ABSTRACT

Diabetes mellitus remains the most frequent co-morbid conditions in patients with chronic kidney disease (CKD) frequently leading to chronic kidney failure. Progression of CKD triggers several metabolic disorders, including those related to carbohydrate metabolism. Patients with CKD are characterized by an insulin resistance, additionally aggravated by several co-morbid conditions (such as for example chronic low-grade inflammation). Treatment with anti-diabetic medications in patients with CKD remains a challenge, since along with the progression of a disease dosing of several drugs needs to be adjusted (especially of those which are excreted

with urine intact or as active metabolites). CKD progression also increases the risk of hypoglycemia in patients treated with anti-diabetic drugs and other adverse drug reactions. Usefulness of the new generation drugs has not yet been verified in patients with advanced kidney disease (although some of them act through the kidney-related mechanisms). The current position statement of the Polish Society of Nephrology Working Group provides the practical guidelines for the diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with CKD.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 1, 51–64

Key words: type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, carbohydrate metabolism, oral anti-diabetic drugs, insulin, adverse events

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Tomasz Stompór
Katedra Chorób Wewnętrznych,
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii
i Chorób Wewnętrznych
Wydział Lekarski, Collegium Medicum
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski
w Olsztynie
ul. Żołnierska 18, 10–561 Olsztyn
tel.: 89 538 62 19, faks: 89 538 65 50
e-mail: stompin@mp.pl

WSTĘP

Na cukrzycę choruje około 8–9% światowej populacji (u ponad 90% chorych jest to cukrzyca typu 2) [1]. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że u około 15–20% ogółu chorych na cukrzycę wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) wynosi mniej niż 60 ml/min/1,73 m² [2–4].

Cukrzycę stwierdza się u 30–50% pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN). Błędne jest przekonanie, że u tych osób występuje wyłącznie cukrzycowa choroba nerek (CChN). W praktyce klinicznej powszechne jest rozpoznawanie CChN u niemal wszystkich chorych na cukrzycę, u których stwierdza się wskaźniki uszkodzenia nerek i/lub zmniejszoną wartość GFR. Tymczasem bardzo rzadko przeprowadza się badania zmierzające do ustalenia rzeczywistego podłoża choroby nerek u chorych na cukrzycę. Wśród chorych na cukrzycę i PChN, u których przeprowadzono diagnostykę (z biopsją nerki włącznie), w 1/3 przypadków stwierdza się wyłącznie (bądź jako wiodącą patologię) zmiany typowe dla CChN, w 1/3 — inną chorobę nerek, a w pozostałej 1/3 — współistnienie CChN i innej choroby nerek, niezwiązanej patogenetycznie z cukrzycą. Uwzględniając wiek, w którym rozwija się cukrzyca typu 2, należy sądzić, że ta grupa pacjentów jest narażona na choroby nerek dotyczące ogółu populacji. Narażeniem na inne czynniki ryzyka można zapewne wytłumaczyć, dlaczego leczenie hipoglikemizujące w cukrzycy typu 2 nie zmniejsza zazwyczaj progresji PChN — najpewniej stopień wyrównania metabolicznego cukrzycy nie jest jedynym (a może nawet nie jest najważniejszym) czynnikiem decydującym o szybkości progresji PChN [5].

Choroby nerek oraz kolejne stadia upośledzenia ich czynności, objęte klasyfikacją

KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) stadium 1–5 (a zwłaszcza 3b–5), mogą w istotny sposób nasilać występujące w cukrzycy zaburzenia metaboliczne, wpływać na stopień jej wyrównania oraz skuteczność i bezpieczeństwo leczenia hipoglikemizującego. Celem niniejszej opinii Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (PTN) ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w PChN jest analiza odrębności związanych z przebiegiem, rozpoznawaniem, wyrównaniem i leczeniem cukrzycy typu 2 u chorych z PChN, zwłaszcza tych, u których występuje upośledzenie czynności nerek. Niniejsze opracowanie dotyczy chorych z GFR < 60 ml/min/1,73 m². Grupa Robocza PTN uznała za celowe opracowanie opinii (podsumowanej w tabeli 1) pomocnej zarówno dla nefrologów, jak i lekarzy praktyków innych specjalności w związku z pojawieniem się nowych grup leków stosowanych w cukrzycy (a w każdej z tych grup licznych zarejestrowanych preparatów).

STANOWISKO 1

Przewlekła choroba nerek jest stanem potencjalnie diabetogennym, zmieniającym metabolizm węglowodanów i prowadzącym do nasilenia insulinooporności. Właściwości diabetogenne wykazuje część leków stosowanych u chorych z PChN. Zjawiskiem przeciwnym jest zmniejszony nerkowy katabolizm insuliny, związany z ubytkiem czynnego mięszu nerek. Może to sprzyjać zmniejszającemu się zapotrzebowaniu na insulinę wraz z postępem PChN.

KOMENTARZ DO STANOWISKA 1

Przewlekła choroba nerek zmienia metabolizm węglowodanów, co u chorych z zaawansowaną PChN bez cukrzycy powoduje rozwój zmian „rzekomocukrzycowych”, a u chorych

▶▶Przewlekła choroba nerek jest stanem potencjalnie diabetogennym, zmieniającym metabolizm węglowodanów i prowadzącym do nasilenia insulinooporności. Właściwości diabetogenne wykazuje część leków stosowanych u chorych z PChN. Zjawiskiem przeciwnym jest zmniejszony nerkowy katabolizm insuliny, związany z ubytkiem czynnego mięszu nerek. Może to sprzyjać zmniejszającemu się zapotrzebowaniu na insulinę wraz z postępem PChN◀◀

Tabela 1. Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) — opinia członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego

- PChN jest stanem potencjalnie diabetogennym, zmieniającym metabolizm węglowodanów i prowadzącym do nasilenia insulinooporności. Diabetogenne właściwości wykazuje część leków stosowanych u chorych z PChN. Zjawiskiem przeciwnym jest zmniejszony nerkowy katabolizm insuliny w związku z ubytkiem czynnego mięszu nerek. Może to sprzyjać zmniejszającemu się zapotrzebowaniu na insulinę wraz z postępem PChN.
- Kryteria rozpoznania cukrzycy typu 2 i monitorowania jej wyrównania przy współistnieniu PChN są identyczne jak w cukrzycy bez PChN. Stężenie hemoglobiny glikowanej we krwi (HbA_{1c}) jest mniej precyzyjnym wskaźnikiem oceny stopnia wyrównania cukrzycy przy współistnieniu PChN, jednak ze względu na brak innych wiarygodnych wskaźników jej oznaczanie jest zalecane także u chorych z PChN. Wraz z progresją PChN dopuszcza się liberalizację kryteriów wyrównania metabolicznego cukrzycy (oczekiwany docelowy zakres HbA_{1c} — 7–8%).
- Wartość przesączania kłębuszkowego (GFR) ma kluczowe znaczenie dla wyboru leku hipoglikemizującego. Wraz ze zmniejszaniem się GFR zwiększa się ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych preparatów. W leczeniu cukrzycy typu 2 z towarzyszącą PChN należy preferować leki o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie (metformina, inhibitor SGLT-2 lub agonista receptora GLP-1), pamiętając o ograniczeniach dotyczących ich stosowania przy zmniejszonym GFR.
- Wraz z postępem PChN zapotrzebowanie na egzogenną insulinę ulega zmniejszeniu, przy czym zależność pomiędzy GFR i dawką insuliny nie ma charakteru liniowego i zależy od wielu dodatkowych czynników.

z cukrzycą modyfikuje jej przebieg. Do najważniejszych zaburzeń towarzyszących PChN, mających wpływ na zaburzenia tolerancji węglowodanów, należą [6–8]:

- upośledzone wydzielanie insuliny (spowodowane m.in. wtórną nadczynnością przysadczycy);
- narastająca insulinooporność (występująca już przy $\text{GFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$);
- upośledzony nerkowy i wątrobowy katabolizm insuliny, skutkujący zmniejszeniem klirensu tego hormonu;
- zmniejszona glukoneogeneza w nerkach.

Opisane wyżej nieprawidłowości ulegają dalszemu nasileniu zarówno u chorych leczonych za pomocą różnych metod dializoterapii (dializa otrzewnowa, hemodializa), jak i po przeszczepieniu nerki. Oprócz wymienionych zaburzeń metabolizmu węglowodanów, typowych dla PChN u chorych bez rozpoznania cukrzycy, po przeszczepieniu nerki należy się dodatkowo liczyć z rozwojem cukrzycy potransplantacyjnej (PTDM, *post-transplantation diabetes mellitus*) [9].

Białkomocz jest jednym z najważniejszych objawów chorób nerek, a jego występowanie oraz nasilenie w istotny sposób wpływają na aktywność licznych układów enzymatycznych organizmu (czego najlepszym przykładem jest dyslipidemia towarzysząca zespołowi nerczycowemu). Hipoalbuminemia, wtórna do białkomoczu, może skutkować istotnym podwyższeniem stężenia wolnej frakcji leków wiążących się z białkami, co może nasilić ich efekt hipoglikemizujący. Ponadto w chorobach nerek przebiegających z białkomoczem stosuje się leki o działaniu diabetogennym (np. glukokortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny) oraz inne preparaty, które wpływają na przemiany węglowodanów w organizmie, a także mogą zmieniać metabolizm niektórych doustnych leków hipoglikemizujących [10].

STANOWISKO 2

Kryteria rozpoznania i monitorowania cukrzycy typu 2 przy współistnieniu PChN są identyczne jak w cukrzycy bez PChN. Stężenie hemoglobiny glikowanej we krwi (HbA_{1c}) stanowi mniej precyzyjny wskaźnik oceny stopnia wyrównania cukrzycy przy współistnieniu PChN, jednak wobec braku innych wiarygodnych wskaźników jej oznaczanie jest zalecane także u chorych z PChN. Wraz z progresją PChN dopuszcza się wyższe wartości HbA_{1c} (7–8%) jako wyraz wyrównania metabolicznego cukrzycy.

KOMENTARZ DO STANOWISKA 2

Kryteria rozpoznawania cukrzycy u chorych z PChN w dowolnym stadium, a także metody monitorowania wyrównania metabolicznego cukrzycy są identyczne jak w populacji ogólnej. Przedmiotem wielu kontrowersji jest stężenie HbA_{1c} we krwi u chorych z PChN w przypadku zmniejszania się GFR. Niedokrwistość, niedobór żelaza, hemoliza i skrócony czas przeżycia erytrocytów, a także powstawanie nowych (młodych) erytrocytów pod wpływem egzogennych czynników stymulujących erytropoezę to tylko niektóre z powodów, dla których w PChN stężenie HbA_{1c} we krwi nie w pełni odzwierciedla długookresowe wyrównanie glikemii (HbA_{1c} nie doszacowuje stanu hiperglikemii u chorych z zaawansowaną PChN). Wykazano bowiem, że przy tych samych wartościach HbA_{1c} kontrola glikemii u pacjentów bez PChN jest lepsza niż u chorych ze zmniejszonym GFR. Mimo kontrowersji dotyczących tego wskaźnika oraz sprzecznych danych na temat zależności pomiędzy HbA_{1c} i rokowaniem u chorych w zaawansowanych stadiach PChN przyjmuje się jednak, że parametr ten stanowi użyteczne narzędzie monitorowania wyrównania glikemii także w tej grupie pacjentów. Proponowane inne wskaźniki, takie jak stężenie fruktozaminy czy albuminy glikowanej, także pozostają (podobnie jak HbA_{1c}) pod wpływem czynników zależnych od PChN, a nie tylko od cukrzycy. Dodatkowo, ich przydatność kliniczna nie została dotąd jednoznacznie potwierdzona [11].

Oddzielnym zagadnieniem jest możliwość określenia kryteriów wyrównania cukrzycy u pacjentów z PChN, zwłaszcza w bardziej zaawansowanych stadiach choroby. Przyjmuje się, że u chorych z PChN istnieje większe ryzyko wystąpienia hipoglikemii oraz jej niekorzystnych skutków narządowych. Ponadto występowanie licznych chorób towarzyszących (zwłaszcza chorób układu sercowo-naczyniowego), pogarszających rokowanie w zaawansowanej PChN, powoduje, że ewentualne korzyści wynikające ze ścisłego wyrównania glikemii są niewielkie, a ryzyko powikłań związanych z hipoglikemią jest nieproporcjonalnie wysokie. Prowadzi to do akceptowania wyższych wartości HbA_{1c} jako kryteriów wyrównania cukrzycy u chorych z PChN w stadiach 3b–5. Eksperti europejscy skupieni w grupie *European Renal Best Practice* (ERBP) zalecają, aby u chorych z $\text{GFR} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ dążyć do uzyskania HbA_{1c} 8,5% [12]. Większość zaleceń sugeruje dążenie do utrzymywania stężenia HbA_{1c}

►►Kryteria rozpoznania i monitorowania cukrzycy typu 2 przy współistnieniu PChN są identyczne jak w cukrzycy bez PChN. Stężenie hemoglobiny glikowanej we krwi (HbA_{1c}) stanowi mniej precyzyjny wskaźnik oceny stopnia wyrównania cukrzycy przy współistnieniu PChN, jednak wobec braku innych wiarygodnych wskaźników jej oznaczanie jest zalecane także u chorych z PChN. Wraz z progresją PChN dopuszcza się wyższe wartości HbA_{1c} (7–8%) jako wyraz wyrównania metabolicznego cukrzycy◀◀

▶▶Wartość przesączania kłębuszkowego (GFR) ma kluczowe znaczenie dla wyboru leku hipoglikemizującego. Wraz ze zmniejszaniem się wartości GFR dochodzi do zwiększenia ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych preparatów. W leczeniu cukrzycy typu 2 z towarzyszącą PChN należy preferować stosowanie leków o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie (metformina, inhibitor SGLT-2 lub agonista receptora GLP-1), pamiętając o ograniczeniach w ich stosowaniu przy zmniejszonym GFR◀◀

▶▶Wraz z postępem PChN zapotrzebowanie na egzogenną insulinę ulega zmniejszeniu, przy czym zależność pomiędzy GFR i dawką insuliny nie ma charakteru liniowego i zależy od wielu dodatkowych czynników◀◀

we krwi $\leq 7\%$ w celu prewencji powikłań mikronaczyniowych u chorych z PChN, przy czym do wartości tych nie należy dążyć u chorych z dużym ryzykiem hipoglikemii. Stężenie HbA_{1c} we krwi $> 7\%$ można zaakceptować u pacjentów ze znacznie nasiloną współchorobowością, krótkim oczekiwanym czasem przeżycia i wysokim ryzykiem hipoglikemii [13–15]. Opinię tę podzielają eksperci Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD). W Zaleceniach z 2018 roku podano przykłady chorych z licznymi chorobami towarzyszącymi, u których akceptowane jest stężenie $HbA_{1c} < 8\%$ [16]. Badania u chorych z PChN w stadiach 3 i 4 wskazują na efekt „krzywej J”. Wykazano, że u pacjentów z wartościami HbA_{1c} zarówno $< 6,5\%$, jak i $> 8\%$ rokowanie znacząco się pogarsza. Podobne zależności stwierdzono także dla pacjentów dializowanych, choć należy też wspomnieć o badaniach, w których nie zaobserwowano związku pomiędzy stężeniem HbA_{1c} i rokowaniem [17]. Rekomendacje grup ekspertów wskazują na możliwość wyższych wartości HbA_{1c} (7–8%) stanowiących kryterium wyrównania cukrzycy u chorych ze znaczną współchorobowością. Zalecenia te powstały po opublikowaniu wyników badań ACCORD, ADVANCE i VADT i dotyczą również chorych z PChN w stadiach 3–5 [14].

STANOWISKO 3

Wartość przesączania kłębuszkowego (GFR) ma kluczowe znaczenie dla wyboru leku hipoglikemizującego. Wraz ze zmniejszaniem się wartości GFR dochodzi do zwiększenia ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych preparatów. W leczeniu cukrzycy typu 2 z towarzyszącą PChN należy preferować stosowanie leków o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie (metformina, inhibitor SGLT-2 lub agonista receptora GLP-1), pamiętając o ograniczeniach w ich stosowaniu przy zmniejszonym GFR.

STANOWISKO 4

Wraz z postępem PChN zapotrzebowanie na egzogenną insulinę ulega zmniejszeniu, przy czym zależność pomiędzy GFR i dawką insuliny nie ma charakteru liniowego i zależy od wielu dodatkowych czynników.

KOMENTARZ DO STANOWISK 3 I 4

O ile kryteria rozpoznania cukrzycy typu 2 u chorych z PChN są uniwersalne i nie różnią się od kryteriów stosowanych u chorych z cu-

krzycą bez uszkodzenia nerek, o tyle kwestia wyboru leków w zależności od stadium PChN ma zasadnicze znaczenie. Modyfikacja farmakoterapii cukrzycy u chorych z PChN (zwłaszcza w stadiach 3–5) powinna uwzględniać następujące aspekty [18, 19]:

- zmiany w farmakokinetyce i farmakodynamice leku (zależne przede wszystkim od udziału nerek w metabolizmie, jak i wydalaniu leku oraz jego aktywnych metabolitów), a tym samym — dostosowanie dawki do GFR;
- potencjalny toksyczny wpływ na organizm w przypadku kumulacji leków i/lub ich metabolitów w PChN (stadia 3–5) oraz inne objawy niepożądane, w tym wywoływanie hipoglikemii;
- trudny do przewidzenia wpływ typowych dla mocznicy zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego (często współistniejących z gastroparzą cukrzycową) oraz obrzęku śluzówki przewodu pokarmowego u chorych przewodnionych i/lub ze znacznym białkomoczem na wchłanianie doustnych leków hipoglikemizujących;
- wpływ leków powszechnie stosowanych w terapii PChN i chorób współistniejących, w tym w szczególności: inhibitorów pompy protonowej (według aktualnych poglądów zdecydowanie nadużywanych i mogących *per se* prowadzić do postępu PChN), leków wiążących fosforany w świetle przewodu pokarmowego, preparatów żelaza i leków alkalizujących, na wchłanianie doustnych preparatów hipoglikemizujących;
- wpływ białkomoczu i hipoalbuminemii na stężenie wolnej frakcji leków wiążących się z białkami osocza;
- potencjalna nefrotoksyczność stosowanych leków;
- narastające wraz z postępem PChN zjawisko insulinooporności.

Dodatkowo, warto zadać pytanie, czy osiągnięcie celów terapeutycznych rozumianych zarówno jako wyrównanie metaboliczne cukrzycy, mierzone dostępnymi metodami (np. glikemia, stężenie HbA_{1c} we krwi), jak i korzyści odległe (ochrona przed powikłaniami narządowymi, prewencja pierwotna i wtórna chorób układu sercowo-naczyniowego, właściwości nefroprotektoryjne) jest możliwe w określonym stadium PChN przy zastosowaniu wybranego leku. Przed dokonaniem przeglądu najważniejszych leków hipoglikemizujących pod kątem ich zastosowania u chorych z PChN należy stwierdzić, że wraz z zaawansowaniem tej choroby korzyści wynikające z le-

czenia hipoglikemizującego są coraz mniejsze — zaawansowana PChN jest jednym z najsilniejszych czynników ryzyka rozwoju powikłań chorób układu sercowo-naczyniowego i zgonu u chorych na cukrzycę. Intensywność leczenia hipoglikemizującego modyfikuje to ryzyko jedynie w niewielkim stopniu [5].

LECZENIE NIEFARMAKOLOGICZNE CUKRZYCY W PCHN

Dieta zalecana chorym na cukrzycę jest korzystna także z punktu widzenia hamowania postępu PChN. Problem, jaki pojawia się, począwszy od stadium 3, stanowi konieczność zastosowania dodatkowych ograniczeń dietetycznych, które utrudniają planowanie zbilansowanej, wartościowej diety w tej grupie pacjentów. Do najważniejszych należy, niezbędne u wielu chorych, ograniczenie podaży potasu w diecie, które eliminuje z diety większość warzyw i owoców. Bardzo istotne jest także ograniczenie podaży fosforanów — jedna z najważniejszych strategii zarówno hamujących progresję uszkodzenia nerek, jak i ograniczających rozwój powikłań PChN. Podaż białka to szczególne wyzwanie u chorych z PChN — ilość spożywanego białka powinna być stopniowo ograniczana u osób w bardziej zaawansowanych stadiach PChN. Należy jednak pamiętać, że zaawansowana PChN (mocznicą) jest chorobą kataboliczną, stwarzającą duże ryzyko wyniszczenia. Z tego względu podaż nie powinna być mniejsza niż 0,8 g białka na 1 kilogram masy ciała w ciągu doby. Sytuacja, w której w celu opanowania objawów mocznicy należałoby zwiększyć restrykcje dietetyczne (np. stosowanie tzw. diety ziemniaczanej), jest jednoznaczna z koniecznością rozpoczęcia dializoterapii.

STOSOWANIE LEKÓW PRZECIWCUKRZYCOWYCH W PCHN

METFORMINA

Metformina jest lekiem w całości eliminowanym przez nerki. Jest pozbawiona własności nefrotoksycznych, choć pozanerkowe objawy niepożądane związane z jej stosowaniem mogą wystąpić częściej przy obniżonych wartościach GFR. Brak jest badań, które analizowałyby w sposób prospektywny wpływ metforminy na nerki; analizy retrospektywne wskazują, że u chorych otrzymujących metforminę progresja PChN (redukcja GFR lub ryzyko rozwoju schyłkowej niewydolności nerek) była znacznie wolniejsza w porównaniu z chorymi

leczonymi pochodnymi sulfonilomocznika. Dlatego też uważa się, że metformina (zarówno poprzez swój wpływ na glikemię, jak i inne właściwości) wykazuje działanie nefroprotektoryjne. Najważniejszym czynnikiem ograniczającym zastosowanie tego leku przy zmniejszonych wartościach GFR jest obawa przed ciężkim powikłaniem metabolicznym cukrzycy, jakim jest kwasica mleczanowa. Z tego względu wszystkie dostępne zalecenia wskazują na potrzebę dostosowania dawki metforminy do aktualnej wartości GFR (tabela 2 przedstawia aktualne stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w tej kwestii) [16, 20–22].

Duże badania obserwacyjne, analizujące zagrożenie kwasicą mleczanową u chorych stosujących metforminę, wskazują jednak, że ryzyko to jest bardzo małe i porównywalne z ryzykiem u chorych nieprzyjmujących tego leku: w jednym z zestawień stwierdzono np., że omawiane powikłanie wystąpiło z częstością 3,3 na 100 000 leczonych (i jednocześnie u 4,8 na 100 000 nieotrzymujących tego leku). W tym samym zestawieniu częstość występowania hipoglikemii wyniosła 60 na 100 000 pacjentów leczonych metforminą i 110 na 100 000 nieotrzymujących tego leku; ciężkie hipoglikemie były ponad 20-krotnie częstsze u osób leczonych lekami innymi niż metformina [20]. Interesujące są również obserwacje, w których monitorowano postawy lekarzy wobec leczenia metforminą u chorych ze zmniejszonym GFR. U pacjentów, u których lekarze nie przestrzegali zaleceń dotyczących zmniejszania dawki lub zaprzestania podawania metforminy w przypadku zmniejszonego GFR lub stosowali ten lek, nie zważając na inne (pozanerkowe) przeciwwskazania, także nie odnotowywano istotnie większej zapadalności na kwasicę mleczanową. Nadal obserwowano natomiast korzyści polegające na lepszym wyrównaniu cukrzycy oraz kardio- i nefroprotekcji. Badania obserwacyjne wskazują, że metformina jest stosowana u 1/4–1/3 pacjentów z PChN w stadium 3, często bez zmniejszenia dawki. Mimo częstego niedostosowania dawek metforminy do aktualnych wartości GFR nie obserwowano znaczącego wzrostu ryzyka kwasicy mleczanowej [23]. Można napotkać pogląd, że metforminę w dawce 500 mg raz na dobę można podawać przy przedziale GFR 15–30 ml/min, pod warunkiem czasowego zaprzestania jej podawania w okresach pogorszenia czynności nerek [24]. Ryzyko kwasicy metabolicznej ulegało zwiększeniu u chorych leczonych metforminą wraz ze zmniejszeniem GFR (w badaniu NHANES metforminę przyjmowało aż 40,6%

Tabela 2. Proponowane zasady stosowania metforminy w zależności od wartości eGFR (wg [16, 20, 21])

eGFR [ml/min/1,73 m ²]	Postępowanie	Maksymalna dawka dobową [mg]
≥ 90 (G1)	Bez przeciwwskazań. Monitorowanie czynności nerek raz w roku	3000
60–89 (G2)		
45–59 (G3a)	Możliwa kontynuacja terapii. Monitorowanie czynności nerek co 3–6 miesięcy. Nie stosować przy niestabilnej czynności nerek oraz w sytuacjach spodziewanego pogorszenia ich czynności ¹	2000
30–44 (G3b)	Stosować z ostrożnością, wyłącznie jako kontynuację. Nie rozpoczynać leczenia. Nie przekraczać połowy dawki maksymalnej. Monitorowanie czynności nerek co 3 miesiące. Nie stosować przy niestabilnej czynności nerek oraz w sytuacjach spodziewanego pogorszenia ich czynności ¹	1000
< 30 (G4–G5)	Nie stosować	–

¹Zastosowanie w tych przedziałach GFR jest niezgodne z rejestracją (charakterystyką produktu leczniczego) wielu preparatów dostępnych na rynku — dokumenty te w odniesieniu do różnych preparatów zgodnie wskazują, że lek jest przeciwwskazany przy klirensie kreatyniny < 60 ml/min

chorych z cukrzycą i PChN w stadium 3), przy czym była to kwasica określana jako „subkliniczna” (o umiarkowanym nasileniu) [25].

W przypadkach kwasicy mleczanowej, która wystąpiła u chorych na cukrzycę leczonych metforminą, obserwowano zarówno podwyższone, jak i prawidłowe stężenie tego leku we krwi; nie wykazano także korelacji pomiędzy stężeniem leku i ciężkością kwasicy [20]. Stosując metforminę zgodnie z zaleceniami PTD i dostosowując jej dawkę do GFR, należy pamiętać o kilku dodatkowych warunkach zwiększających bezpieczeństwo terapii:

- cymetydyna jest lekiem hamującym cewkowe wydalanie metforminy i sprzyjającym jej retencji nawet przy relatywnie wysokich wartościach GFR;
- należy rozważyć zmniejszenie dawki leku lub jego czasowe odstawienie w sytuacjach, które mogą sprzyjać zmniejszeniu (często przejściowemu) GFR (np. przed ekspozycją na środek kontrastowy, zwłaszcza podawany dotętniczo);
- chory leczony metforminą powinien kontrolować czynność nerek i konsultować dawkowanie leku w takich sytuacjach, jak: gorączka, wymioty, odwodnienie, zmniejszenie objętości wydalanego moczu z przyczyn „pozanerkowych” (np. przerost prostaty);
- szczególną ostrożność należy zachować przy współistniejącej PChN oraz niewydolności wątroby (upośledzony metabolizm mleczanów) i stanach zagrażających hipoksją [np. zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) lub niewydolności serca].

W charakterystyce produktu leczniczego niektórych preparatów metforminy poja-

wiła się ostatnio istotna zmiana. Na przykład w opisie jednego z nich wskazano, że lek może być stosowany u chorych z GFR w zakresie 30–60 ml/min. Przy GFR w przedziale 30–44 ml/min dawka początkowa nie może być większa niż połowa dawki maksymalnej, tj. 1000 mg/d., natomiast w przedziale 45–59 ml/min można zastosować pełną dawkę leku, tj. 2000 mg/d. (oczywiście preparat nadal jest przeciwwskazany przy GFR < 30 ml/min). Charakterystyka leku dopuszcza tym samym rozpoczynanie terapii również przy niższych przedziałach GFR. Powyższe zapisy zasługują na odnotowanie, ponieważ dowodzą wyjścia zarówno instytucji regulujących i nadzorujących rynek farmaceutyczny, jak i samego producenta naprzeciw oczekiwaniom środowiska lekarskiego na podstawie solidnych podstaw naukowych.

Proponowane przez niektóre grupy ekspertów zasady dotyczące dawkowania metforminy w zależności od wartości GFR przedstawiono w tabeli 2.

PIOGLITAZON

Z punktu widzenia farmakokinetyki pioglitazon jest lekiem „idealnym” do stosowania w PChN, nie podlega on bowiem w ogóle wydalaniu przez nerki i nie podlega kumulacji w PChN. Ponadto badanie PROactive wykazało, że korzyści z leczenia pioglitazonem (zmniejszenie ryzyka powikłań chorób układu sercowo-naczyniowego) były niezależne od czynności nerek i obserwowano je także u chorych z PChN [26]. Zastosowanie leku w chorobach nerek jest jednak ograniczone z kilku poniżej opisanych względów, ponieważ pioglitazon [19, 22, 27]:

- sprzyja retencji sodu i wody oraz powstawaniu obrzęków, a więc może pogłębiać niekorzystne objawy hiperwolemii, powszechnie towarzyszące zaawansowanym stadiom PChN;
- nie powinien być stosowany u chorych z niewydolnością serca (a nawet u 40% chorych z zaawansowaną PChN i cukrzycą typu 2 występuje różnego stopnia uszkodzenie serca);
- jest lekiem aż w 98% wiążącym się z albuminą — jego zastosowanie u chorych z istotnym (nerczycowym) białkomoczem może skutkować nieprzewidywalną farmakokinetyką i farmakodynamiką ze względu na znaczny wzrost wolnej (niewiązanej z białkiem) frakcji tego leku;
- jest metabolizowany przez cytochrom P450, a więc szlak, poprzez który inaktywacji ulega także wiele leków stosowanych w terapii chorób nerek (np. inhibitory kalcyneuryny) oraz podlegający hamowaniu lub indukcji przez inne leki. Dlatego przy stosowaniu pioglitazonu w większym stopniu niż w przypadku innych leków hipoglikemizujących należy zwrócić szczególną uwagę na potencjalne interakcje lekowe.

POCHODNE SULFONYLOMOCZNIKA

Każdy z tych leków ma nieco odmienną charakterystykę w odniesieniu do stosowania w PChN. Wszystkie silnie wiążą się z białkami osocza, podlegają głównie metabolizmowi wątrobowemu i w niewielkim stopniu są wydalone przez nerki w niezmienionej postaci (choć nerki pełną ważną rolę w wydalaniu niektórych metabolitów, w większości niewykazujących jednak działania hipoglikemizującego). Pierwsza z wymienionych właściwości powoduje, że do nieoczekiwanego zwiększenia stężenia aktywnej substancji w osoczu (i tym samym hipoglikemii) może dojść w przypadku stosowania innych leków silnie wiążących się z białkami, które mogą wypierać z tych połączeń pochodne sulfonylomocznika (do leków takich należą antagoniści receptorów β -adrenergicznych i warfaryna). Glipizyd jest metabolizowany w wątrobie do produktów nieaktywnych, a mniej niż 10% dawki zostaje wydalone z moczem (najpewniej może dochodzić do kumulacji niektórych metabolitów, ale nie mają one istotnego działania hipoglikemizującego). Dlatego farmakokinetyka leku nie ulega zmianom w PChN i z tego powodu jest on uważany za wygodny do stosowania u chorych z PChN. Podobne uwagi dotyczą także glikwidonu. Gliklazed nie ma aktywnych metabolitów i jego

dawkowanie u chorych z PChN nie musi być dostosowane do wartości GFR, choć dawki powinny być zwiększane z dużą ostrożnością. Jest lekiem w bardzo wysokim stopniu (95%) wiążącym się z białkami osocza, zatem mogą go dotyczyć te same zastrzeżenia jak w przypadku pioglitazonu i glipizydu w odniesieniu do pacjentów z masywnym (nerczycowym) białkomoczem. Postacie gliklazedu o przedłużonym uwalnianiu nie zwiększają ryzyka hipoglikemii u chorych z PChN. Uważa się, że epizody hipoglikemii w przypadku stosowania pochodnych sulfonylomocznika mogą być cięższe i przedłużone u chorych z PChN w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Dotyczy to zwłaszcza glimepirydu i wiąże się najprawdopodobniej z występowaniem (i potencjalną akumulacją) jego aktywnych metabolitów. Z tego względu leku należy unikać w PChN 5 i nie przekraczać dawki 1 mg w stadiach 3 i 4 [18, 19, 22, 29, 30].

AKARBOZA

Akarboza jest lekiem wchłanianym z przewodu pokarmowego w mniej niż 2%, jednak jej metabolity (niektóre z nich mogą mieć działanie hipoglikemizujące) mogą osiągać farmakologicznie istotne stężenie we krwi u chorych w zaawansowanych stadiach PChN. Mimo braku dostatecznych dowodów na ewentualne działania niepożądane akarbozy producenci leku uważają GFR < 25 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy krwi przekraczające 2 mg/dl za przeciwwskazania do jego stosowania [18, 19, 22].

REPAGLINID

Lek ten z punktu widzenia uwarunkowań farmakokinetycznych u chorych z PChN wykazuje wiele podobieństw do pochodnych sulfonylomocznika: metabolizowany jest niemal wyłącznie przez wątrobę, około 8–10% wydala się z moczem w postaci niezmienionej i dawkowanie nie musi być dostosowywane do GFR (choć zalecana jest ostrożność, zwłaszcza w związku z ryzykiem hipoglikemii przy jednoczesnym stosowaniu innych leków hipoglikemizujących) [15, 18, 29].

ANALOGI GLP-1

Trzy podawane parenteralnie (podskórnie) analogi GLP-1 dostępne na polskim rynku cechują się odmiennymi uwarunkowaniami farmakokinetycznymi. Liraglutyd nie podlega eliminacji przez nerki: dawkowanie nie zmienia się aż do obniżenia się klirensu kreatyniny do 30 ml/min (poniżej tej wartości lek nie

jest jednoznacznie przeciwwskazany, zwraca się jednak uwagę na niedostateczną wiedzę dotyczącą stosowania liraglutynu u takich chorych). W ciężkiej i schyłkowej niewydolności nerek lek nie jest zalecany. W badaniu LEADER, które wykazało, że leczenie liraglutynem zmniejsza ryzyko zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego oraz zgonu niezależnie od przyczyny, większe korzyści odnieśli pacjenci z wyjściową wartością $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ niż chorzy z $eGFR$ powyżej tej wartości (w badaniu uczestniczyli nawet chorzy z $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) [31–34].

Eksenatyd, choć jest eliminowany głównie przez nerki, także może być stosowany w dość szerokim przedziale wartości GFR . Przy wartościach klirensu kreatyniny przekraczających 50 ml/min nie jest wymagana redukcja dawki, natomiast przy przedziale $30\text{--}50 \text{ ml/min}$ należy zachować szczególną ostrożność przy podwyższaniu dawki z $2 \times 5 \mu\text{g/d}$ do $2 \times 10 \mu\text{g/d}$. Lek w swojej postaci krótkodziałającej nie jest zalecany przez producenta przy klirensie kreatyniny $< 30 \text{ ml/min}$; co ciekawe, w przypadku postaci o przedłużonym działaniu, ze względu na bardzo ograniczone doświadczenie, granica, przy której producent nie zaleca stosowania, przesuwana się do przedziału $30\text{--}50 \text{ ml/min}$ [35].

Dulaglutyd (podobnie jak eksenatyd o przedłużonym działaniu) podaje się raz w tygodniu. Nie odnotowano istotnej korelacji pomiędzy własnościami farmakokinetycznymi tego leku i klirensem kreatyniny, a u pacjentów z niewydolnością nerek nie obserwuje się zwiększonej częstości zdarzeń niepożądanych [27]. Stosowanie dulaglutynu nie jest zalecane przez producenta przy wartości klirensu kreatyniny poniżej 30 ml/min , co wynika głównie z niewielkiego doświadczenia z tym lekiem u pacjentów w PChN w stadiach 4 i 5. Modyfikacja dawki leku nie jest wymagana przy klirensie kreatyniny przekraczającym wartość 30 ml/min .

INHIBITORY DPP-4

Sitagliptyna, wydalana głównie (w blisko 90%) z moczem w postaci niezmienionej (aktywnej), ulega kumulacji wraz z obniżaniem GFR . Mimo ograniczeń podanych przez producenta lek stosowano bezpiecznie i z dobrym skutkiem w celu wyrównania metabolicznego cukrzycy także w PChN [36]. Dużym bezpieczeństwem i skutecznością u osób z chorobami nerek cechuje się wildagliptyna — lek zarówno wydalany przez nerki, jak i metabolizowany w nerkach,

którego stosowanie w zmniejszonej dawce jest możliwe w każdym stadium PChN, ze schyłkowym włącznie [37]. Podobne uwagi dotyczą saksagliptyny — leku skutecznego i bezpiecznego u chorych w zaawansowanych stadiach PChN, a nawet dializowanych (przy dawce zredukowanej do $2,5 \text{ mg/d}$ w porównaniu ze stosowaną przy $GFR > 50 \text{ ml/min}$ dawką 5 mg/d). Wildagliptyna i saksagliptyna w niewielkim stopniu ($< 10\%$) wiążą się z białkami osocza; właściwość ta jest silniej wyrażona w przypadku sitagliptyny ($30\text{--}40\%$) i zdecydowanie najwyższa w przypadku linagliptyny ($> 80\%$). Ten ostatni lek jest w niewielkim stopniu wydalany przez nerki (tylko ok. 1% dawki pojawia się w moczu w postaci niezmienionej) i w związku z tym jego dawkowanie nie wymaga zmian w żadnym stadium PChN [27]. Jest to zatem z punktu widzenia farmakokinetyki lek najwygodniejszy do stosowania u chorych z PChN. W opublikowanym w roku 2018 badaniu CARMELINA, próbie klinicznej dotyczącej stosowania linagliptyny, leku hipoglikemizującego, w populacji chorych najwyższego ryzyka (6979 pacjentów, z których 57% miało chorobę układu sercowo-naczyniowego, 75% — $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ i/lub białkomocz $> 300 \text{ mg/g}$ kreatyniny, 15,2% — $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, a 33% — jednocześnie PChN i chorobę układu sercowo-naczyniowego) lek nie obniżał ryzyka wystąpienia trzypunktowego „dużego” sercowo-naczyniowego punktu końcowego, jego składowych (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz udaru lub zawału niezałożonego zgonem) oraz zgonu ze wszystkich przyczyn, ryzyka schyłkowej niewydolności nerek, trwałego zmniejszenia $eGFR$ o co najmniej 50% lub zgonu z przyczyn „nerkowych”. Lek nie zwiększał jednak (co odnotowano wcześniej dla alogliptyny i saksagliptyny) ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, co dowodzi, że jest to inhibitor GLP-1 szczególnie wskazany w PChN, której bardzo często towarzyszy niewydolność serca [38].

INHIBITORY SGLT-2

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2, *sodium-glucose co-transporter-2*) są z punktu widzenia nefrologów lekami przełomowymi, ponieważ ich wprowadzenie wykazało, że oddziałując na procesy wydalania glukozy przez nerki, można poprawić kontrolę metaboliczną cukrzycy, a także wydłużyć życie chorych dzięki właściwościom tych leków, związanym nie tylko z lepszą kontrolą glikemii.

Kotransporter sodowo-glukozowy typu 2 (SGLT-2) odpowiada za niemal 100-procen-

ową resorpcję zwrotną przesączonej w kłębuszku nerkowym glukozy w cewkach proksymalnych. Hiperglikemia nasila nerkową ekspresję SGLT-2, co powoduje nadmierny wzrost resorpcji zwrotnej glukozy. Mechanizm ten jest jednoznacznie niekorzystny metabolicznie i koncepcja jego zablokowania w celu wywołania „terapeutycznej glikozurii” stanowi nowatorskie podejście do leczenia cukrzycy typu 2, możliwe do wykorzystania także w cukrzycy typu 1 (należy jednak podkreślić, że inhibitory SGLT-2 są zarejestrowane wyłącznie w cukrzycy typu 2 i tylko w tej jednostce chorobowej można je stosować zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego) [39–42]. Na szczególną uwagę zasługują dane z piśmiennictwa, wskazujące, że zastosowanie inhibitorów SGLT-2 w znaczący sposób przyczynia się do zmniejszenia częstości powikłań chorób układu sercowo-naczyniowego, a także zgonów niezależnie od przyczyny (wśród chorych leczonych empagliflozyną) i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawału serca lub udaru niezakończonych zgonem (w przypadku kanagliflozyny). Do empagliflozyny i kanagliflozyny dołączyła w ostatnim czasie dapagliflozyna, dla której wykazano, że znamienne redukuje częstość występowania złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego, na który składały się łącznie zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacje z powodu niewydolności serca (efekt ten był związany ze zmniejszeniem częstości drugiego z wymienionych zdarzeń). Korzyść ta była najsilniej wyrażona u chorych z GFR w przedziale 60–90 ml/min/1,73 m². Dapagliflozyna wykazała się także znaczącym efektem nefroprotektynym: złożony „nerkowy” punkt końcowy (zmniejszenie eGFR o co najmniej 40%, eGFR < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn „nerkowych”) wystąpił o 24% rzadziej u chorych otrzymujących ten lek w porównaniu z przyjmującymi placebo [43]. Działanie nefroprotektynne wykazano także dla empagliflozyny i kanagliflozyny. Korzystny wpływ na rokowanie chorych na cukrzycę typu 2 wynika zarówno z jej lepszego wyrównania metabolicznego, jak i z innych efektów tych leków: obniżenia ciśnienia tętniczego, redukcji masy ciała, poprawy czynności serca przy spadku zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, hamowania aktywacji współczulnego układu nerwowego, redukcji nasilenia stresu oksydacyjnego, zwiększenia wydzielania glukagonu i obniżania stężenia kwasu moczowego w osoczu. W ner-

kach leki te zmniejszają zużycie tlenu przez komórki cewek bliższych w związku z mniejszym zapotrzebowaniem na energię zużywaną do reabsorpcji glukozy i sodu. Zmniejszenie resorpcji zwrotnej sodu zachodzi najprawdopodobniej poprzez zablokowanie wymiennika sodowo-protonowego typu 3 (NHE3). Działanie nefroprotektynne zahamowania SGLT-2 może być związane m.in. z nasilaniem ekspresji czynnika indukowanego hipoksją (HIF, *hypoxia inducible factor*) oraz łagodnym efektem urykozuretycznym. Za najważniejszy mechanizm uważa się jednak pobudzenie odruchu cewko-kłębuszkowego: zwiększony ładunek sodu docierający do płamki gęstej pobudza skurcz tętniczki doprowadzającej, co obniża ciśnienie śródkłębuszkowe. Z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2 wiąże się odwracalne zmniejszenie GFR (podobne do obserwowanego po zastosowaniu leków hamujących układ renina–angiotensyna–aldosteron — RAA) [39]. Aktualne dokumenty rejestracyjne stanowią, że stosowanie leków tej grupy nie jest uzasadnione u pacjentów z GFR < 60 ml/min/1,73 m² ze względu na ubytek czynnych nefronów (a więc i cewek proksymalnych, w których inhibitory SGLT-2 mają swój punkt uchwytu). Obecnie leki z tej grupy są także badane w niższych przedziałach eGFR. Dapagliflozyna okazała się skuteczna w dodatkowej redukcji wartości HbA_{1c}, glikemii na czczo, masy ciała i skurczowego ciśnienia tętniczego po dodaniu do standardowej terapii także u chorych z eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² (PChN 3a; badanie DERIVE) [44]. Lek nie wpływał już jednak na stopień wyrównania metabolicznego cukrzycy w PChN w stadiach 3b i 4, choć również w tych grupach chorych nadal prowadził do zmniejszenia masy ciała i ciśnienia tętniczego [45]. Warto jednak wspomnieć, że zarówno w badaniu EMPA-REG (z empagliflozyną), jak i w badaniu CANVAS (z kanagliflozyną) uczestniczyli też chorzy z eGFR w przedziale 30–60 ml/min/1,73 m² [46–48]. W badaniu EMPA-REG największe korzyści sercowo-naczyniowe wystąpiły u pacjentów z eGFR 60–90 ml/min/1,73 m² i były podobne w grupach z eGFR > 90 oraz w przedziale 30–60 ml/min/1,73 m². Z kolei w badaniach CANVAS największą redukcję częstości osiągnięcia złożonego punktu końcowego odnotowano u chorych z eGFR w zakresie 30–60 ml/min/1,73 m². Dane te mogą sugerować, że omawiane leki działają w niższych, niż obecnie zalecane przez producentów przedziałach GFR.

Tabela 3. Zastosowanie doustnych leków hipoglikemizujących oraz analogów GLP-1 u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN)

Grupy leków — preparaty	Ograniczenia w stosowaniu u pacjentów z PChN — dane z ChPL	Metoda oceny czynności nerek w ChPL	Zalecenia PTD 2019
Metformina	Przeciwwskazana przy $Cl_{cr} < 60$ ml/min	Wzór Cockcrofta i Gaulta	Patrz tabela 1
Pioglitazon	Brak ograniczeń i konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z $Cl_{cr} > 4$ ml/min Nie należy stosować u chorych dializowanych	Nie podano ¹	PChN/niewydolności nerek nie wymieniono wśród przeciwwskazań
Repaglinid	Choroby nerek nie mają wpływu na eliminację leku. Nie podano specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania. Opisano zachowanie się AUC leku w różnych przedziałach Cl_{cr}	Nie podano ¹	Lek nie jest wymieniony
Akarboza	Przeciwwskazana w ciężkiej niewydolności nerek ($Cl_{cr} < 25$ ml/min)	Nie podano ¹	PChN/niewydolności nerek nie wymieniono wśród przeciwwskazań
Pochodne sulfonilomocznika			
Glipizyd	PChN/niewydolności nerek nie wymieniono wśród przeciwwskazań	Nie podano ¹	Przeciwwskazane w niewydolności nerek ²
Glimepiryd	Przeciwwskazany w ciężkiej niewydolności nerek (nie zdefiniowano pojęcia „ciężka niewydolność nerek”)	Nie podano	
Gliklazyd	Przeciwwskazany w ciężkiej niewydolności nerek (nie zdefiniowano pojęcia „ciężka niewydolność nerek”)	Nie podano	
Glikwidon	PChN/niewydolności nerek nie wymieniono wśród przeciwwskazań. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek (niezdefiniowanej) producent zaleca wnikliwą kontrolę lekarską	Nie podano	
Analogi GLP-1			
Eksenatyd	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki przy Cl_{cr} 50–80 ml/min Należy zachować ostrożność przy zwiększaniu dawki z 5 na 10 μ g u pacjentów z Cl_{cr} 30–50 ml/min Nie zaleca się stosowania przy $Cl_{cr} < 30$ ml/min	Nie podano ¹	PChN/niewydolności nerek nie wymieniono wśród przeciwwskazań
Liraglutyd	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki przy Cl_{cr} 60–90 ml/min i 30–59 ml/min Nie ma doświadczenia w stosowaniu przy $Cl_{cr} < 30$ ml/min Nie zaleca się u pacjentów ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (nie zdefiniowano; $Cl_{cr} < 30$ ml/min?), w tym u osób w końcowym stadium choroby nerek Preparatu liraglutylu o przedłużonym działaniu nie zaleca się także w przedziale Cl_{cr} 30–50 ml/min	Nie podano ¹	
Dulaglutyd	U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanie ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki. Nie zaleca się leku przy eGFR wg wzoru CKD-EPI < 30 ml/min/1,73 m ²	CKD-EPI	Lek nie znalazł się w zaleceniach PTD 2019, jest obecnie dostępny w Polsce
Inhibitory GPP-4			
Linagliptyna	PChN/niewydolności nerek nie wymieniono wśród przeciwwskazań	Cl_{cr} w oparciu o 24-godzinną zbiórkę moczu lub wyliczony ze wzoru Cockcrofta-Gaulta wymienione jako techniki oceny czynności nerek w badaniach klinicznych	PChN/niewydolności nerek nie wymieniono wśród przeciwwskazań
Saksagliptyna	Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek Nie zaleca się stosowania w umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek (pojęć nie zdefiniowano)	Nie podano	
Sitagliptyna	Nie jest wymagane dostosowywanie dawki u pacjentów z $Cl_{cr} > 50$ ml/min Nie zaleca się stosowania u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (nie zdefiniowano; $Cl_{cr} \leq 50$ ml/min?)	Nie podano ¹	
Wildagliptyna	Nie jest wymagane dostosowywanie dawki u pacjentów z $Cl_{cr} > 50$ ml/min Dawka leku zalecana u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (nie zdefiniowano; $Cl_{cr} \leq 50$ ml/min?) lub u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wynosi 50 mg $1 \times d.$	Nie podano ¹	

Tabela 3 (cd). Zastosowanie doustnych leków hipoglikemizujących oraz analogów GLP-1 u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN)

Grupy leków — preparaty	Ograniczenia w stosowaniu u pacjentów z PChN — dane z ChPL	Metoda oceny czynności nerek w ChPL	Zalecenia PTD 2019
Inhibitory SGLT-2			
Dapagliflozyna	Nie jest zalecana u pacjentów z umiarkowaną do ostrej niewydolności nerek ($Cl_{Cr} < 60$ ml/min lub eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²) ³ Nie zaleca się stosowania u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² lub $Cl_{Cr} < 60$ ml/min). Nie prowadzono badań dotyczących stosowania leku u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² lub $Cl_{Cr} < 30$ ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD)	Nie podano ¹ Nie podano metody szacowania eGFR	Przeciwwskazane w niewydolności nerek ²
Empagliflozyna	Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² lub $Cl_{Cr} \geq 60$ ml/min Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² lub $Cl_{Cr} < 60$ ml/min U pacjentów tolerujących empagliflozynę, u których wartość eGFR obniżyła się i utrzymuje się < 60 ml/min/1,73 m ² lub $Cl_{Cr} < 60$ ml/min, dawkę należy dostosować lub utrzymywać na poziomie 10 mg 1 × d. Należy przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów, u których wartość eGFR utrzymuje się < 45 ml/min/1,73 m ² lub Cl_{Cr} utrzymuje się < 45 ml/min Nie należy stosować empagliflozyny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ani u pacjentów dializowanych ⁵	Nie podano ¹ Nie podano metody szacowania eGFR Wzór MDRD wymieniony jako metoda oceny eGFR w jednym z badań klinicznych	
Kanagliflozyna	U pacjentów z eGFR od 60 ml/min/1,73 m ² do < 90 ml/min/1,73 m ² lub Cl_{Cr} od 60 ml/min do < 90 ml/min nie jest konieczne dostosowywanie dawki Nie należy rozpoczynać podawania leku u pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² lub $Cl_{Cr} < 60$ ml/min U pacjentów tolerujących kanagliflozynę, u których eGFR utrzymuje się trwale < 60 ml/min/1,73 m ² lub $Cl_{Cr} < 60$ ml/min, należy dostosować i utrzymywać dawkę 100 mg kanagliflozyny 1 × d. Należy przerwać podawanie kanagliflozyny, gdy eGFR wynosi trwale < 45 ml/min/1,73 m ² lub Cl_{Cr} trwale < 45 ml/min Kanagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z końcową niewydolnością nerek ani u pacjentów dializowanych ⁵	Nie podano ¹ Nie podano metody szacowania eGFR	

ChPL — charakterystyka produktu leczniczego; Cl_{Cr} — klirens kreatyniny; AUC (area under curve) — pole pod krzywą; CKD-EPI — Creatinine Equation for Glomerular Filtration Rate

¹Domyślnie — wzór Cockcrofta i Gaulta

²W swoich zaleceniach z roku 2019 PTD nie definiuje pojęcia „niewydolność nerek” i nie podaje punktów odcięcia GFR/ Cl_{Cr} , przy których lek lub grupa leków jest przeciwwskazana; zdefiniowano pojęcie „kończąca niewydolność nerek: eGFR < 15 ml/min/1,73 m²”

³ChPL dla preparatu Forxiga w języku polskim miesza ze sobą pojęcia „umiarkowana” i „schyłkowa” (dotyczące zaawansowania PChN) oraz „ostra” (dotyczące dynamiki ubytku GFR, nieznajdujące zastosowania w żadnej z klasyfikacji PChN)

⁴Użycie sformułowania eGFR lub Cl_{Cr} jest nieprecyzyjne, ponieważ wartości te u danego pacjenta mogą się od siebie znacznie różnić

⁵Zapis wyniku z braku „efektorów” dla działania leku (tj. czynnych nefronów z receptorami SGLT-2), a nie z danych dotyczących toksyczności u chorych z obniżonym eGFR/ Cl_{Cr}

Sukces inhibitorów SGLT-2 i analogów GLP-1 skłonił towarzystwa diabetologiczne [w tym *American Diabetes Association* (ADA), *European Association for the Studies in Diabetes* (EASD) i Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD)] do opracowania algorytmów wyboru leków hipoglikemizujących o udowodnionych korzyściach zmniejszających ryzyko powikłań chorób układu sercowo-naczyniowego w określonych grupach ryzyka. Wspólny dokument ADA i EASD zaleca, aby zarówno u chorych, u których dominują choroby na podłożu zmian miażdżycowych, jak i u tych, u których na pierwszy plan wysuwa się niewydolność serca lub ne-

rek, lekami preferowanymi były (w przypadku gdy metformina nie wystarcza do uzyskania kontroli metabolicznej cukrzycy) inhibitory SGLT-2 i agoniści receptorów GLP-1 o udowodnionym, korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy. W pierwszym ze wskazań obie grupy leków są traktowane równorzędnie; w przypadku gdy dominuje niewydolność serca lub nerek, lekami pierwszego wyboru są inhibitory SGLT-2, a w przypadku braku tolerancji, obecności przeciwwskazań lub zbyt niskiego eGFR — agoniści receptorów GLP-1 [49].

W tabeli 3 podsumowano zasady stosowania leków hipoglikemizujących u chorych z cukrzycą

typu 2 i PChN, uwzględniając zarówno opisy zawarte w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych, jak i zalecenia PTD. Wytyczne PTD w przypadku jakichkolwiek wątpliwości odsyłają Czytelnika do ChPL poszczególnych leków; jak wynika z tabeli 3, ChPL nie zawsze rozstrzygają je jednoznacznie.

INSULINOTERAPIA

Zmiany typowe dla PChN powodują z jednej strony upośledzenie wydzielania insuliny, insulinooporność i pogorszenie utylizacji glukozy, z drugiej zaś — paradoksalnie zwiększają ekspozycję na insulinę endogenną lub podaną jako lek, ponieważ ubywa czynnej tkanki nerkowej pełniącej ważną rolę w eliminacji insuliny na drodze filtracji kłębuszkowej i wydzielania cewkowego oraz poprzez katabolizm tego hormonu (ok. 30% całkowitej eliminacji insuliny). Uważa się (są to opinie ekspertów, niepoparte dowodami naukowymi, które pozwoliłyby na nadanie im rangi jednoznacznych rekomendacji), że przy zmniejszaniu GFR do wartości 10–50 ml/min przeciętne zapotrzebowanie na insulinę spada o około 20–30% w porównaniu z wcześniejszymi stadiami PChN. U chorych w stadium 5 PChN nieleczonych dializami zapotrzebowanie na insulinę spada nawet o 50%. Rozpoczęcie dializoterapii niesie ze sobą dodatkowe wyzwania terapeutyczne. U chorych dializowanych otrzewnowo pojawia się bowiem dodatkowe obciążenie glukozą zawartą w płynie dializacyjnym podawanym do jamy otrzewnej. U pacjentów poddawanych hemodializie (HD) specjalnym wyzwaniem staje się całkowita „odmienność metaboliczna” dni dializ i dni bez dializ (co wiąże się chociażby ze zmianami pór przyjmowania posiłków, dostosowanymi do

czasu wyjazdu na zabieg HD, samego zabiegu i powrotu do domu, co może trwać łącznie nawet 8–10 godzin). W literaturze toczy się nierozstrzygnięta dyskusja dotycząca wad i zalet stosowania różnych preparatów insuliny w PChN. Na jej podstawie nie sposób sformułować żadnych jednoznacznych rekomendacji, choć niektórzy autorzy uważają za najkorzystniejsze stosowanie analogów insuliny, zarówno długo- jak i krótkodziałających. Uważa się, że farmakokinetyka analogów insuliny pod wpływem PChN ulega mniejszym modyfikacjom niż farmakokinetyka insuliny ludzkich. Nie istnieją specyficzne wytyczne dotyczące insulinoterapii u chorych z PChN i należy tu stosować zasady ogólnie przyjęte dla cukrzycy typu 1 lub typu 2, pamiętając (zwłaszcza w zaawansowanych stadiach PChN) o zaakceptowaniu bardziej liberalnych kryteriów wyrównania metabolicznego [6, 50, 51].

PODZIĘKOWANIA

Treść opinii członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek odnoszącej się do rozpoznawania i leczenia cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i wartością eGFR < 60 ml/min uzyskała aprobatę Pana Prof. Krzysztofa Strojka, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Diabetologii. Autorzy składają Panu Prof. Krzysztofowi Strojkiemu serdecznie podziękowania za trud włożony w zapoznanie się z treścią niniejszego opracowania i cenne uwagi, które w całości zostały uwzględnione. Treść Stanowiska została także zaakceptowana przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego.

STRESZCZENIE

Cukrzyca jest jedną z najczęściej współistniejących chorób u osób z przewlekłą chorobą nerek (PChN) oraz jedną z istotnych przyczyn schyłkowej niewydolności nerek. Ponadto w zaawansowanych stadiach PChN występują liczne zaburzenia metaboliczne, w tym m.in. zaburzenia gospodarki węglowodanowej oraz insulinooporność. Przewlekła choroba nerek jest stanem insulinooporności, do której rozwoju dodatkowo przyczyniają się liczne choroby współistniejące (np. powodujące stan zapalny). Leczenie hipoglikemizujące w cukrzycy napotyka wiele wyzwań, ponieważ wraz z ze zmniejszeniem eGFR istotnie zmienia się dawkowanie poszczególnych leków hipoglikemizujących (zwłaszcza tych, które w formie niezmienionej lub w postaci aktywnych metabolitów są wydalone

przez nerki). Wraz z postępem PChN zwiększa się ryzyko hipoglikemii po zastosowaniu leków przeciwcukrzycowych oraz rośnie częstość występowania innych objawów niepożądanych. Przydatność kliniczna leków hipoglikemizujących najnowszej generacji nie została dotąd zbadana w zaawansowanych stadiach PChN, choć korzyści ze stosowania wielu spośród tych preparatów są związane właśnie z ich działaniem na nerki. Zalecenia Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego stanowią praktyczny przewodnik postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych z PChN.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 1, 51–64

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, przewlekła choroba nerek, przemiana węglowodanów, doustne leki hipoglikemizujące, insulina, objawy niepożądane

1. Jaacks L.M., Siegel K.R., Gujral U.P., Narayan K.M. Type 2 diabetes: a 21st century epidemic. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 30: 331–343.
2. Pyram R., Kansara A., Banerji M.A., Loney-Hutchinson L. Chronic kidney disease and diabetes. *Maturitas* 2012; 71: 94–103.
3. Wu N., Bell K., Stanford A. i wsp. Understanding CKD among patients with T2DM: prevalence, temporal trends, and treatment patterns-NHANES 2007–2012. *BMJ Open Diabetes Res. Care* 2016; 4: e000154.
4. Pugliese G., Solini A., Bonora E. i wsp. Chronic kidney disease in type 2 diabetes: lessons from the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicentre Study. *Nutr. Metabol. Cardiovasc. Dis.* 2014; 24: 815–822.
5. Coca S.G., Ismail-Beigi F., Haq N. i wsp. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 761–769.
6. Iglesias P., Díez J.J. Insulin therapy in renal disease. *Diabetes Obes. Metab.* 2008; 10: 811–823.
7. Xu. H., Carrero J.J. Insulin resistance in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2017; 22 (supl. 4): 31–34.
8. Leyking S., Fliser D. Insulin resistance in CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 9: 638–640.
9. Sharif A., Hecking M., de Vries A.P. i wsp. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am. J. Transplant.* 2014; 14: 1992–2000.
10. Fathallah N., Slim R., Larif S. i wsp. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes. *Drug Saf.* 2015; 38: 1153–1168.
11. Kovesdy C.P., Sharma K., Kalantar-Zadeh K. Glycemic control in diabetic CKD patients: where do we stand? *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 52: 766–777.
12. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30 (supl. 2): ii1–ii142.
13. Roche-Recinos A., Charlap E., Markell M. Management of glycemia in diabetic patients with stage IV and V chronic kidney disease. *Curr. Diab. Rep.* 2015; 15: 25.
14. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes — 2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (supl. 1): S1–S150.
15. Gianchandani R.Y., Neupane S., Heung M. Hypoglycemia in hospitalized hemodialysis patients with diabetes: an observational study. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2018; 12: 33–38.
16. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2019. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol. Prakt.* 2019; 5: 1–98.
17. Schernthaner G., Ritz E., Schernthaner G.H. Strict glycaemic control in diabetic patients with CKD or ESRD: beneficial or deadly? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 2044–2047.
18. Arnouts P., Bolignano D., Nistor I. i wsp. Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29: 1284–1300.
19. Di Lullo L., Mangano M., Ronco C. i wsp. The treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease: what to expect from new oral hypoglycemic agents. *Diabetes Metabol. Syndr.* 2017; 11 (supl. 1): S295–S305.
20. Inzucchi S.E., Lipska K.J., Mayo H. i wsp. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014; 312: 2668–2675.
21. Lipska K.J., Bailey C.J., Inzucchi S.E. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34: 1431–1437.
22. Tuttle K.R., Bakris G.L., Bilous R.W. i wsp. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014; 37: 2864–2883.
23. Penforinis A., Blicklé J.F., Fiquet B. i wsp. How are patients with type 2 diabetes and renal disease monitored and managed? Insights from the observational OREDIA study. *Vasc. Health Risk Manag.* 2014; 10: 341–352.
24. Lalau J.D., Kajbaf F., Bennis Y. i wsp. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care*. 2018; 41: 547–553.
25. Kuo C.C., Yeh H.C., Chen B. i wsp. Prevalence of metformin use and the associated risk of metabolic acidosis in US diabetic adults with CKD: a national cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2175.
26. Schneider C.A., Ferrannini E., DeFronzo R. i wsp. Effect of pioglitazone on cardiovascular outcome in diabetes and chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 182–187.
27. Davies M., Chatterjee S., Khunti K. The treatment of type 2 diabetes in the presence of renal impairment: what we should know about newer therapies. *Clin. Pharmacol.* 2016; 8: 61–81.
28. Chaudhury A., Duvoor C., Reddy Dendi V.S. i wsp. Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. *Front. Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 6.
29. Roussel R., Lorraine J., Rodriguez A., Salaun-Martin C. Overview of data concerning the safe use of antihyperglycemic medications in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Adv. Ther.* 2015; 32: 1029–1064.
30. Abe M., Okada K., Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: metabolism and clinical practice. *Curr. Drug Metab.* 2011; 12: 57–69.
31. Scheen A.J. Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Clin. Pharmacokinet.* 2015; 54: 1–21.
32. Muskiet M.H.A., Tonneijck L., Smits M.M. i wsp. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat. Rev. Nephrol.* 2017; 13: 605–628.
33. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. i wsp. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 311–322.
34. Mann J.F.E., Ørsted D.D., Brown-Frandsen K. i wsp. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 839–848.
35. Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J. i wsp. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 1228–1239.
36. Engel S.S., Suryawanshi S., Stevens S.R. i wsp. Safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: outcomes from TECOS. *Diabetes Obes. Metab.* 2017; 19: 1587–1593.
37. Russo E., Penno G., Del Prato S. Managing diabetic patients with moderate or severe renal impairment using DPP-4 inhibitors: focus on vildagliptin. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2013; 6: 161–170.

38. Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O.E. i wsp.; CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 69–79.
39. Wanner C. EMPA-REG OUTCOME: the nephrologist's point of view. *Am. J. Med.* 2017; 30: S63–S72.
40. Heerspink H.J., Perkins B.A., Fitchett D.H. i wsp. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016; 134: 752–772.
41. Perrone-Filardi P., Avogaro A., Bonora E. i wsp. Mechanisms linking empagliflozin to cardiovascular and renal protection. *Int. J. Cardiol.* 2017; 241: 450–456.
42. Scherthaner G., Mogensen C.E., Scherthaner G.H. The effects of GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors on the renal system. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2014; 11: 306–323.
43. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. i wsp.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 347–357.
44. Fioretto P., Del Prato S., Buse J.B. i wsp. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): the DERIVE Study. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20: 2532–2540.
45. Dekkers C.C.J., Wheeler D.C., Sjöström C.D. i wsp. Effects of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and stages 3b–4 chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 33: 2005–2011.
46. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. i wsp. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 644–657.
47. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. i wsp. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2117–2128.
48. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M. i wsp. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 323–334.
49. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. i wsp. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61: 2461–2498.
50. Rajput R., Sinha B., Majumdar S. i wsp. Consensus statement on insulin therapy in chronic kidney disease. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017; 127: 10–20.
51. Snyder R.W., Berns J.S. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial.* 2004; 17: 365–370.

Marta Hreńczuk¹, Tomasz Piątek¹, Maciej Kosieradzki², Piotr Małkowski¹¹Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego, Transplantacyjnego i Leczenia Pozaustrojowego, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny²Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Zakażenie miejsca operowanego u chorych po transplantacji nerki — zadania pielęgniarki w profilaktyce

Surgical site infection in patients after kidney transplantation — nurse's tasks in prevention

ABSTRACT

The incidence of surgical site infections (SSI) after organ transplantation is similar to other surgical procedures of comparable complexity. Compared to the beginning of transplant medicine, a general reduction in the occurrence of infections in transplant patients is observed, this results from the introduction of newer surgical techniques, immunosuppressive drugs and from perioperative antibiotic prophylaxis. Perioperative care is not without significance. Nevertheless, SSI in transplantology concerns, according to various sources, from 2% to even 40%

of recipients and remains an important therapeutic and nursing challenge. The incidence of SSI is highest after intestinal transplantation, followed by liver and pancreas; however, after the transplantation of the kidney and heart, the percentage of SSI is much smaller. However, it concerns about 8% of kidney recipients.

The aim of the work is to point to SSI risk factors, modifiable and unmodifiable, and to present the role of nursing staff in preventing SSI.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 1, 65–73

Key words: kidney transplantation, surgical site infection (SSI), risk factors, prophylaxis, nurse

WSTĘP

Zakażenia miejsca operowanego (ZMO) należą do częstych powikłań chirurgicznych, stanowiąc realne zagrożenie zdrowia i życia operowanych pacjentów oraz znacznie podnosząc koszty leczenia [1]. Na polskich oddziałach chirurgicznych ZMO stanowią około 1/4 wszystkich zakażeń i plasują się na drugim miejscu po zakażeniach układu moczowego [2]. Jest to szczególnie istotny problem pacjentów transplantacyjnych, który, według różnych źródeł, dotyczy nawet 40% z nich [3–6]. Częstość ZMO jest najwyższa po przeszczepieniu

jelit [7], a następnie wątroby [8, 9] i trzustki [10, 11]; po transplantacji nerki [12] i serca [13, 14] problem ten występuje na mniejszą skalę. W przypadku biorców nerki w polskich ośrodkach transplantacyjnych dotyczy około 7–8% chorych [15, 16], w Stanach Zjednoczonych zaś — nawet 18% [17]. Czynniki ryzyka ZMO, wywołujące je patogeny oraz wyniki kliniczne transplantacji różnią się w zależności od przeszczepionego narządu, a nawet ośrodka wykonującego zabieg, w tym również od zaangażowania personelu medycznego. Znane są liczne czynniki ryzyka ZMO, związane ze stanem chorego, rodzajem zabiegu i stosowanymi

Adres do korespondencji:

dr n. o zdr. Marta Hreńczuk
Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego,
Transplantacyjnego i Leczenia
Pozaustrojowego
Wydział Nauki o Zdrowiu
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Oczki 6, 02–007 Warszawa
tel. 22 502 19 20
e-mail: marta.hrenczuk@wum.edu.pl

technikami operacyjnymi oraz opieką okołoperacyjną. Znane są liczne czynniki ryzyka ZMO, związane ze stanem chorego, rodzajem zabiegu i stosowanymi technikami operacyjnymi oraz opieką pielęgniarską. Wobec tego strategię profilaktyki zakażeń mają charakter wielokierunkowy i zwykle należy uwzględnić działanie na kilku różnych płaszczyznach. Ze względu na charakter niniejszej pracy zostaną w niej poszerzone aspekty dotyczące zadań personelu pielęgniarskiego w profilaktyce ZMO.

ZAKAŻENIE MIEJSCA OPEROWANEGO — INFORMACJE OGÓLNE

Termin „zakażenie miejsca operowanego” wprowadzono w 1992 roku, zastępując nim wcześniejsze „zakażenie rany chirurgicznej” [18]. Zakażenie miejsca operowanego, dotyczące rany powstałej w następstwie cięcia chirurgicznego, a obejmujące swym zasięgiem skórę i tkankę podskórną, definiowane jest jako ZMO powierzchowne; obejmujące powięź i warstwę mięśniową jest określane jako ZMO głębokie; obejmujące narząd i/lub jamy ciała w bezpośrednim kontakcie z miejscem operowanym nazywane jest zakażeniem narządowym [19–22]. W wytycznych *Centres for Disease Control and Prevention* (CDC) z 2013 roku pojawiło się pojęcie ZMO pierwotnego i wtórnego, w zależności od stwierdzenia zakażenia w pierwszej lub kolejnej ranie podczas procedury wymagającej kilku cięć [23].

Rozpoznanie ZMO opiera się na kryterium objawów klinicznych, ich czasu wystąpienia po zabiegu operacyjnym oraz izolacji patogenu. Objawami pozwalającymi na rozpoznanie ZMO są: miejscowe cechy procesu zapalnego (ból, obrzęk, zaczerwienienie, wzmożone ocieplenie, tkliwość tkanek), rozejście się brzegów rany i wyciek treści ropnej. Można też obserwować objawy uogólnione w postaci gorączki i podwyższenia parametrów stanu zapalnego [leukocytoza, wzrost stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*)]. Według definicji światowych (CDC oraz *World Health Organization* — WHO) ZMO rozpoznaje się, gdy wymienione objawy wystąpią w ciągu 30 dni od operacji, a w przypadku zabiegu z śródoperacyjnym wykorzystaniem materiałów sztucznych — w ciągu roku [23]. Zgodnie z danymi WHO zaprezentowanymi w *Global guidelines on the prevention of surgical site infection* w 2016 roku spośród 1029 przypadków ZMO najczęściej zgłaszanymi patogenami były

Staphylococcus aureus (30,4%), gronkowce koagulazo-ujemne (11,7%), *Escherichia coli* (9,4%) i *Enterococcus faecalis* (5,9%) [22]. Zakażenie miejsca operowanego powinno zostać rozpoznane przez chirurga lub lekarza innej specjalności [20].

Na proces gojenia się ran chirurgicznych wpływa wiele czynników, liczne czynniki determinują również możliwość infekcji [20, 22]. Czynniki, które wpływają na ryzyko rozwoju ZMO, mogą być związane z pacjentem (endogenne) lub z procedurami medycznymi (egzogenne). Można również zastosować podział na czynniki niemodyfikowalne i modyfikowalne. Do tych pierwszych należy zaliczyć wiek, który stanowi silny niezależny czynnik ryzyka wystąpienia ZMO. Powołując się na badanie, które Kaye i wsp. przeprowadzili w grupie 114 485 pacjentów z jedenastu szpitali, ze średnią częstością ZMO wynoszącą 1,2%, można stwierdzić wzrost ryzyka ZMO o 1,1% na każdy rok życia ($p < 0,002$) w grupie chorych w wieku 17–65 lat [24]. Natomiast u chorych > 65 . rż. ryzyko ZMO malało. Wielu innych badaczy wskazuje jednak na wysokie ryzyko u pacjentów w tym przedziale wiekowym [25, 26]. Dlatego też Gospodarek i wsp. [20] postulują by nie wyodrębniać jednej grupy > 65 . rż., ale dokonać podziału na mniejsze grupy wiekowe, np. co 10 lat: 65–75 lat i 85–95 lat. Wiek jest czynnikiem, na który nie mamy wpływu. Można jednak poprawić inne potencjalne czynniki, aby zwiększyć prawdopodobieństwo pozytywnego wyniku chirurgicznego bez ZMO, takie jak stan odżywienia, palenie tytoniu, prawidłowe stosowanie antybiotyków i technik śródoperacyjnych oraz opieka okołoperacyjna. Piśmiennictwo podaje wiele czynników wpływających na ryzyko ZMO, które zebrano i przedstawiono w tabeli 1.

Wśród czynników wymienionych w tabeli 1 znalazły się te, na które pacjent oraz personel medyczny mają wpływ, określane mianem modyfikowalnych. W 2016 roku pojawiły się nowe zalecenia dotyczące prewencji ZMO, oparte ściśle na zasadach *evidence-based medicine*. Siła zaleceń oraz jakość danych naukowych będących ich podstawą odpowiadają systemowi *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Najważniejszym dokumentem spośród nich są nowe ogólnoświatowe wytyczne WHO *Global guidelines on the prevention of surgical site infection* oraz zalecenia *American College of Surgeons and Surgical Infection Society* (ACS & SIS) *Surgical site infection guidelines, 2016 Up-*

date. Również pod auspicjami *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, 2017) przygotowano uaktualnienie wytycznych z 1999 roku dotyczących zapobiegania ZMO [21, 22]. Profilaktyka ZMO obejmuje okresy przedoperacyjny, śródoperacyjny i pooperacyjny. W tabeli 2 przedstawiono wybrane zalecenia dotyczące prewencji w okresach przed- i pooperacyjnym, które wchodzi pośrednio lub bezpośrednio w zakres zadań personelu pielęgniarskiego.

W ograniczeniu ryzyka ZMO należy mieć również na uwadze czynniki zależne od pacjenta, jak np. palenie tytoniu czy otyłość. Zaprzestanie palenia tytoniu przez chorego na 6–8 tygodni przed planowanym zabiegiem operacyjnym przynosi pożądany efekt redukcji ZMO [32]. U pacjentów otyłych zalecana jest kontrolowana redukcja masy ciała. Otyłość poddaje się leczeniu z zastosowaniem wsparcia dietetycznego, terapii behawioralnej czy procedur bariatrycznych. Nie bez znaczenia jest poprawa odżywienia osób wyniszczonych i ciężko niedożywionych. Zakażenie miejsca operowanego należy do wtórnych następstw niedożywienia [20].

ZAKAŻENIE MIEJSCA OPEROWANEGO PO TRANSPLANTACJI NERKI (KTX, KIDNEY TRANSPLANTATION)

Zakażenie miejsca operowanego jest istotnym problemem klinicznym w transplantologii, chociaż u biorców nerki nie tak częstym jak w przypadku biorców innych narządów. Znane predyktory ZMO mają jednak znaczenie również w tej grupie chorych. Wielu autorów potwierdza w swoich badaniach częstsze występowanie ZMO u biorców w zaawansowanym wieku oraz ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) > 30 kg/m² [5, 12, 32–38]. Wszola i wsp. zwrócili uwagę w swoich analizach, że ryzyko to wzrasta już od BMI 27 kg/m² [16]. Natomiast Kuo i wsp. podkreślają, że ryzyko to zwiększa również znaczna utrata masy ciała przed transplantacją u pacjentów otyłych [35]. Podkreślenia wymaga fakt obecności w tej grupie chorych dodatkowych czynników ryzyka ZMO, wśród których, według wielu autorów, znalazły się:

- choroby współistniejące (nie tylko cukrzyca, niedożywienie, ale także przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek w okresie pretransplantacyjnym, mocznica) [12, 16, 34, 38–40];
- narząd pochodzący od dawcy zmarłego, od dawcy o rozszerzonych kryteriach [5, 16];

Tabela 1. Czynniki ryzyka zakażeń miejsca operowanego [20, 27–31]

Rodzaj	Przykład
Czynniki zwiększające ryzyko endogennej kontaminacji	Otwarcie przewodu pokarmowego podczas operacji Otwarcie układu moczowego podczas operacji
Czynniki zwiększające ryzyko egzogennej kontaminacji	Wielogodzinne operacje wydłużające czas ekspozycji tkanek Wielkość pola operacyjnego, rozległość operacji Cięcie skóry przechodzące przez zakażone mieszki włosowe
Czynniki zmniejszające skuteczność systemowej odpowiedzi układu odpornościowego lub miejscowej reakcji immunologicznej	Cukrzyca, nieprawidłowy stan odżywienia (zarówno kacheksja, jak i otyłość), immunosupresja, steroidoterapia, nowotwory, radioterapia itp. Wiek chorego Ciała obce, nadmierna traumatyzacja tkanek, martwe przestrzenie w ranie, implanty
Czas trwania zabiegu i jego technika	Czas przekraczający 75. percentyl dla danego rodzaju zabiegu Nieodpowiedni dobór techniki operacyjnej Nadmierna traumatyzacja tkanek Powtórne operacje/reoperacje
Rodzaj rany chirurgicznej	Klasa III (rany skażone, ryzyko 20% [27]) lub IV (rany brudne zakażone, ryzyko 40% [27]) skażenia pola operacyjnego
Punktacja <i>American Society of Anesthesiologists</i> (ASA)	> 3 punktów
Inne	Nosicielstwo gronkowca złocistego (szczególnie metycylinopornego) [28] Palenie tytoniu, alkoholizm [29] Wychłodzenie pacjenta podczas operacji Nieprawidłowe zastosowanie antybiotykoterapii w ramach profilaktyki lub leczenia (zła kwalifikacja operacji, nieodpowiedni czas podania antybiotyku, nieadekwatny antybiotyk) [30] Znaczna utrata krwi podczas zabiegu i transfuzje Długi czas pobytu chorego przed operacją w szpitalu [31] Niedokładne przygotowanie pola operacyjnego na bloku operacyjnym

- czas zimnego niedokrwienia dłuższy niż 30 godzin [16];
- czas zabiegu operacyjnego dłuższy niż 200 minut [16];
- transfuzje okołoperacyjne krwi [35];
- okołoperacyjne leczenie indukcyjne [35];
- ostre odrzucanie [12, 39];
- opóźniona czynność graftu [12, 16];
- reoperacja [12, 41];
- cukrzyca potransplantacyjna [28];
- zakażenie wirusem cytomegalii [39].

Menezes i wsp. [12], którzy przeprowadzili największe jak do tej pory badanie u 1939 biorców nerki, zidentyfikowali 120 pacjentów, u których wystąpiło 145 epizodów ZMO, w tym 73,1% powierzchownych, 14,4% narządowych/jam ciał i 12,5% zakażeń głębokich. Określili oni również średni czas od zabiegu do rozpoznania poszczególnego rodzaju infekcji,

►►U biorców nerki należy mieć na uwadze nie tylko czynniki charakterystyczne dla ogólnej populacji pacjentów chirurgicznych, ale również te specyficzne, związane jedynie z tą grupą chorych◀◀

Tabela 2. Wybrane zalecenia dotyczące prewencji zakażeń miejsca operowanego (ZMO) według WHO i CDC

Problem kliniczny	Rekomendacja	Siła zalecenia*
Okres przedoperacyjny		
Kąpiel przedoperacyjna	Należy pouczyć pacjentów o konieczności kąpieli z użyciem mydła lub środka antyseptycznego wieczorem w dniu poprzedzającym operację	Silne
	Nie ma odpowiedniej jakości danych, aby zalecić konkretny schemat mycia lub stosowania dodatkowych środków na bazie chlorheksydyny	Brak rekomendacji
Eradykacja nosicielstwa <i>Staphylococcus aureus</i> (SA) u pacjentów kwalifikowanych do operacji**	Zaleca się eradykację nosicielstwa u wszystkich osób kwalifikowanych do operacji kardiochirurgicznych lub ortopedycznych za pomocą 2% maści z mupirociną stosowanej donosowo	Silne
	Sugeruje się eradykację u wszystkich pacjentów z potwierdzonym nosicielstwem za pomocą 2% maści z mupirociną stosowanej donosowo przed innymi zabiegami operacyjnymi	Warunkowe
Badania przesiewowe w kierunku patogenów ESBL(+) (<i>extended-spectrum beta-lactamases</i>) w celu modyfikacji okołooperacyjnej profilaktyki antybiotykowej**	Nie wydano zaleceń ze względu na brak danych naukowych	–
Dożylna podaż antybiotyku	Należy stosować pozajelitowo profilaktykę antybiotykową na podstawie rekomendacji klinicznych. Czas podania antybiotyku musi być uzależniony od jego właściwości farmakokinetycznych (osiągania maksymalnej koncentracji w osoczu w chwili nacięcia skóry)	Silne
Usuwanie owłosienia	Zaleca się nieusuwanie owłosienia przed zabiegami operacyjnymi. Jeżeli jednak jest to konieczne, należy wykonać strzyżenie okolicy pola operacyjnego. Golenie lub depilacja nie powinny być stosowane	Silne
Okres pooperacyjny		
Profilaktyczne stosowanie opatrunków podciśnieniowych (NPWT, <i>negative-pressure wound therapy</i>)	Sugeruje się rozważenie opatrunku podciśnieniowego jako opatrunku pooperacyjnego na pierwotnie zamkniętą ranę chirurgiczną w grupie dorosłych obciążonych dużym ryzykiem ZMO	Warunkowe
Stosowanie opatrunków zaawansowanych	Brak wskazań dotyczących stosowania nowoczesnych opatrunków w przypadku pierwotnie zamkniętych ran pooperacyjnych w celu redukcji ryzyka ZMO	Warunkowe
Optymalny czas usunięcia drenów	Zaleca się usuwanie drenów, gdy jest to klinicznie uzasadnione. Brak danych pozwalających na wydanie rekomendacji co do optymalnego czasu usuwania drenów w celu redukcji ryzyka ZMO	Warunkowe

*Najwyższa spośród dwóch analizowanych opracowań zaleceń

**Zalecenia zawarte w dokumencie WHO

który dla powierzchownych wynosił 11 dni, dla głębokich — 11,5 dnia, a dla narządowych/jam ciała — 15,2 dnia. Natomiast mediana czasu wystąpienia objawów infekcji wyliczona przez Ramosa i wsp. [40] wynosiła 20 dni (2–76 dni). W badaniach, które przeprowadzili Menezes i wsp. [12], patogenami najczęściej izolowanymi w zakażonej ranie były: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter spp.* i koagulazo-ujemne gronkowce, a przy drugim epizodzie był to również

Staphylococcus aureus. Najczęściej identyfikuje się kilka wielolekoopornych patogenów [12, 40].

Oczywiste jest, że na rozwój infekcji wpływają czynniki takie jak opieka pooperacyjna, kontakty epidemiologiczne, immunosupresja oraz status społeczno-ekonomiczny biorcy. Biorcy nerki są w grupie zwiększonego ryzyka ZMO również z powodu zaburzeń odżywiania (wtórnych do ograniczeń dietetycznych), niedokrwistości i osłabienia układu odpornościo-

Tabela 3. Klasyfikacja rany chirurgicznej i ryzyko powstania zakażenia [45]

Rodzaj rany	Charakterystyka	Ryzyko zakażenia
Rana czysta	Zabieg planowy; rana pierwotnie zamknięta; bez urazu, bez cech zakażenia i procesu zapalnego w polu operacyjnym, bez naruszenia przewodu pokarmowego, dróg moczowo-płciowych, dróg oddechowych, jamy ustnej i gardła; bez złamania zasad aseptyki	< 2%
Rana czysta skażona	Zabieg z kontrolowanym otwarciem dróg moczowych, dróg oddechowych, przewodu pokarmowego, bez wyraźnej kontaminacji ich treścią; zabiegi na drogach żółciowych bez cech ich zakażenia; zabiegi z dostępem przez błonę śluzową jamy ustnej i gardła; zabiegi czyste, wykonywane w trybie pilnym; reoperacja w ciągu 7 dni po zabiegu czystym; uraz tępy	< 10%
Rana skażona	Otwarta rana pourazowa; zabieg wykonany z naruszeniem zasad aseptyki; proces zapalny inny niż zakażenie w polu operacyjnym; penetrujący uraz w czasie poniżej 4 godzin od zabiegu; przewlekła rana do pokrycia przeszczepem	20%
Rana brudna	Penetrujący uraz powyżej 4 godzin od zabiegu; zabiegi wykonywane na tkance martwiczej; cechy zakażenia w polu operacyjnym; przedoperacyjna perforacja przewodu pokarmowego, dróg żółciowych, dróg oddechowych	40%

wego wywołanego supresją farmakologiczną [19]. Nakładanie się tych wszystkich czynników powoduje, że procedura transplantacyjna wymaga indywidualnego podejścia terapeutycznego i pielęgnacyjnego. Także leczenie istniejącego zakażenia jest trudniejsze.

Fockens i wsp. [33] podkreślają, że ZMO nie zwiększa częstości występowania opóźnionej czynności przeszczepu, ostrego odrzucenia, niepowodzenia transplantacji ani śmiertelności. Natomiast Menezes i wsp. [12], wskazują, że w badanej przez nich grupie wskaźnik śmiertelności u biorców z ZMO wynosił 0,8%.

PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ MIEJSCA OPEROWANEGO

W zapobieganiu ZMO istotne znaczenie ma zdefiniowanie czynników etiologicznych tego powikłania, tak aby można było ograniczyć i zmniejszyć ich szkodliwy wpływ na procesy gojenia. Pzycje literaturowe podają wiele czynników, które wymieniono wcześniej. Stąd też prewencja powinna mieć charakter wielokierunkowy.

Modyfikowalne czynniki ryzyka ze strony chorego powinny zostać uwzględnione już na etapie kwalifikacji pacjenta do zabiegu przeszczepienia. Biorca powinien być świadomy, że takie czynniki jak palenie tytoniu czy otyłość również zwiększają ryzyko zakażenia. W transplantologii wskazane jest, by pacjent osiągnął BMI < 30 kg/m², ale wyższe wartości nie wykluczają potencjalnych biorców. Ma-

jąc na uwadze nie tylko profilaktykę ZMO, u biorców z BMI > 30 kg/m² zaleca się kontrolowaną redukcję masy ciała. U pacjentów wyniszczonych nie bez znaczenia jest poprawa stanu odżywienia, a palacze tytoniu powinni zaprzestać palenia, najlepiej w okresie kwalifikacji do transplantacji [20]. Przed zabiegiem istotne jest wyrównanie zaburzeń metabolicznych w przebiegu cukrzycy. Hiperglikemia stanowi czynnik wymagający modyfikacji. May i wsp. [42] w swojej publikacji potwierdzili, że właściwa kontrola glikemii ma podstawowe znaczenie w przypadku chorych w okresie okołoperacyjnym. W ich opinii insulinoterapia stosowana w okresie okołoperacyjnym, zarówno dożylna, jak i podskórna, powinna prowadzić do osiągnięcia glikemii w granicach 100–140 mg/dl. W ośrodku transplantacyjnym powinny obowiązywać schematy stosowania okołoperacyjnej profilaktyki antybiotykowej uwzględniającej czynniki ryzyka zakażeń związanych z rodzajem operacji, czystość pola operacyjnego oraz stan kliniczny biorcy.

Aby ułatwić identyfikację pacjentów obarczonych ryzykiem, opracowano indeksy ryzyka występowania ZMO, które są wykorzystywane w praktyce klinicznej, a ich wprowadzenie do dokumentacji medycznej pacjenta przy przyjęciu do szpitala jest wymogiem wynikającym z obowiązujących aktów prawnych [43, 44]. W tabeli 3 przedstawiono klasyfikację rany chirurgicznej w zależności od jej czystości i ryzyko powstania zakażenia, natomiast w tabeli 4 wskazano przykładowe indeksy ryzyka.

Tabela 4. Przykładowe indeksy ryzyka zakażenia miejsca operowanego (ZMO) [46]

Indeks SENIC (<i>Study of the Efficacy of Nosocomial Infection Control</i>)	Indeks NNISS (<i>National Nosocomial Infection Surveillance System</i>)
1. Operacje brzuszne 2. Czas trwania operacji powyżej 2 godzin 3. Pole operacyjne skażone lub brudne 4. Więcej niż 3 składowe w końcowym rozpoznaniu	1. Operacja w polu skażonym lub brudnym 2. Czas operacji powyżej 2 godzin lub powyżej 75% czasu przewidzianego dla danej operacji 3. Stan ogólny chorego oceniony według skali ASA > 3 punktów
Ryzyko ZMO — częstość występowania	
Przy braku czynników — 1% Przy 1 czynniku — 6% Przy 2 czynnikach — 8,9% Przy 3 czynnikach — 7,2% Przy 4 czynnikach — 27%	Przy braku czynników — 1,5% Przy 1 czynniku — 2,9% Przy 2 czynnikach — 6,8% Przy 3 czynnikach — 13%

Kolejnym narzędziem służącym do oceny stanu chorego przed zabiegiem jest powszechnie używana skala *American Society of Anesthesiologists* (ASA), która pozwala ocenić ryzyko wystąpienia powikłań okołoperacyjnych oraz umożliwia stratyfikację operacji i podjęcie celowych działań zapobiegawczych. Przynależność do klasy 3 lub wyższej wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia ZMO. Wnikliwa ocena stanu chorego i analiza czynników ryzyka zakażenia pozwalają na optymalne przygotowanie pacjenta do zabiegu chirurgicznego. Ocena ta powinna uwzględniać zarówno czynniki ryzyka związane z pacjentem, jak i czynniki śródoperacyjne oraz pooperacyjne [45].

Zgodnie z oceną dokonaną według przedstawionej w tabeli 3 klasyfikacji rany chirurgicznej u biorcy nerki mamy do czynienia z raną czystą skażoną i ryzykiem infekcji < 10%.

Kolejnym ważnym elementem w przygotowaniu przedoperacyjnym jest identyfikacja aktywnych zakażeń i ich źródeł. W medycynie transplantacyjnej czynne zakażenia stanowią względne przeciwwskazanie do zabiegu przeszczepienia i są przyczyną czasowej dyskwalifikacji z zabiegu do momentu ich wyleczenia [47]. Prawidłowe postępowanie z raną operacyjną, a także doinformowanie pacjenta na temat jej właściwej pielęgnacji mają ogromny wpływ na jej gojenie. Edukacja biorców powinna się rozpocząć już na etapie kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego [48]. Edukacja chorego powinna dotyczyć również prawidłowych nawyków higienicznych — istotna jest ich weryfikacja już na etapie kwalifikacji. Dzięki zaangażowaniu samego pacjenta oraz personelu, którego zadania obejmują edukowanie i wspieranie chorego w tym zakresie, można zredukować ryzyko infekcji ZMO. Trzeba też pamiętać, że zarówno na etapie postępowania

przedoperacyjnego, jak i w okresie pooperacyjnym prawidłowe nawyki higieniczne chorego mogą minimalizować ryzyko wystąpienia zakażenia [49].

Nie należy zapominać o chirurgicznych czynnikach ryzyka, które można ograniczyć, stosując precyzyjne techniki chirurgiczne i przestrzegając zaleceń dotyczących przygotowania przedoperacyjnego oraz opieki pooperacyjnej zgodnie z przedstawionymi wcześniej wytycznymi WHO i CDC.

Bardzo istotnym elementem w profilaktyce ZMO jest przygotowanie pola operacyjnego. Obecnie zaleca się systemowe zastosowanie higienicznego przygotowania skóry pacjenta poprzez kąpiel i właściwą dezynfekcję skóry przed jej nacięciem na bloku operacyjnym oraz dokładne obłożenie pola operacyjnego, które powinno stanowić barierę dla drobnoustrojów w celu ograniczenia ich migracji do miejsca nacięcia skóry. Kąpiel z zastosowaniem środka antyseptycznego wskazana jest zazwyczaj 6–12 godzin przed zabiegiem oraz rano w dniu zabiegu [21, 22]. Przygotowanie chorego do KTx w bezpośrednim okresie przedoperacyjnym jest procedurą wykonywaną w trybie pilnym, dlatego biorca powinien odbyć kąpiel po zgłoszeniu się do ośrodka transplantacyjnego. Niewskazane jest usuwanie owłosienia z pola operacyjnego, chyba że owłosienie jest duże i będzie przeszkadzać podczas procedur chirurgicznych. W takiej sytuacji należy je usunąć metodą strzyżenia.

Jednym z najważniejszych wektorów transmisji zakażeń w szpitalu są ręce personelu medycznego. Prawidłowa higiena rąk to najprostszy, najtańszy i najbardziej skuteczny sposób zapobiegania zakażeniom [50, 51].

W unikaniu powikłań infekcyjnych dotyczących miejsca operowanego nie bez znaczenia jest również postępowanie pooperacyjne,

►►Strategie profilaktyki ZMO, ze względu na liczne czynniki ryzyka, mają charakter wielokierunkowy i zwykle należy uwzględnić działanie na kilku płaszczyznach, a prawidłowa opieka pielęgniarska ma w tym zakresie istotne znaczenie◀◀

które polega przede wszystkim na właściwej pielęgnacji rany operacyjnej. Powinno się dbać o systematyczną zmianę opatrunków, należy stosować aseptyczną bezdotykową technikę zmiany lub usuwania opatrunków z ran chirurgicznych oraz osobne opatrunki na ranę operacyjną i wokół drenów [46]. Drenaż rany operacyjnej, który ma zastosowanie u biorców nerek, powinien być usunięty tak szybko, jak to tylko możliwe [52, 53]. Biorca przed opuszczeniem szpitala powinien zostać poinformowany o prawidłowej pielęgnacji rany operacyjnej.

Należy się zastanowić, czy jesteśmy w stanie, a jeżeli tak, to w jaki sposób, ograniczyć wpływ czynników ryzyka specyficznych dla zabiegu transplantacji nerki. Na wiele z nich nie mamy wpływu. Ze względu na wciąż niewielki potencjał dawstwa, ratując życie biorców, wykonuje się pobrania nerek od dawców o rozszerzonych kryteriach. Znaczącą rolę odgrywa promocja żywego dawstwa, jednak w Polsce pobrania od dawcy żywego stanowią nadal znikomy odsetek. Nie bez znaczenia są również

coraz to nowe techniki operacyjne, które skracają czas operacji ani nie traumatyzują tkanek, oraz nowe leki immunosupresyjne. Ważną rolę odgrywa dobór leczenia farmakologicznego, schematów leków immunosupresyjnych, tak by z jednej strony ograniczyć odrzucanie narządu, a z drugiej zmniejszyć ryzyko infekcji.

PODSUMOWANIE

Współczesny zespół terapeutyczny musi mieć świadomość czynników ryzyka rozwoju zakażenia, musi umieć przewidzieć rozwój infekcji, skutecznie jej zapobiegać i ją leczyć dzięki znajomości wytycznych postępowania okołoperacyjnego oraz ich rygorystycznemu stosowaniu w codziennej praktyce. Na wiele czynników sprzyjających ZMO u chorego poddanego procedurze transplantacji nerki nie mamy wpływu, ale te modyfikowalne możemy ograniczyć, realnie przeciwdziałając temu powikłaniu. Sprzymierzeńcem w działaniach prewencyjnych powinien być wyedukowany pacjent.

STRESZCZENIE

Częstość występowania zakażeń miejsca operowanego (ZMO) po przeszczepieniu narządu jest podobna jak w przypadku innych procedur chirurgicznych o porównywalnej złożoności. W porównaniu z początkami medycyny transplantacyjnej obserwuje się ogólne zmniejszenie częstości występowania zakażeń u pacjentów transplantacyjnych; wynika to z wprowadzania coraz to nowszych technik operacyjnych i leków immunosupresyjnych oraz z okołoperacyjnej profilaktyki antybiotykowej. Nie bez znaczenia jest też opieka okołoperacyjna. Niemniej jednak ZMO w transplantologii dotyczą, według różnych źródeł, od 2% do nawet 40% biorców i po-

zostają ważnym wyzwaniem terapeutycznym oraz pielęgnacyjnym. Częstość ZMO jest najwyższa po przeszczepieniu jelit, a następnie wątroby i trzustki, natomiast po transplantacji nerki i serca odsetek ZMO jest zdecydowanie mniejszy. Dotyczy jednak około 8% biorców nerki.

Cele niniejszej pracy obejmują wskazanie czynników ryzyka ZMO, zarówno modyfikowalnych, jak i niemodyfikowalnych, oraz przedstawienie roli personelu pielęgniarstwa w profilaktyce ZMO.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 1, 65–73

Słowa kluczowe: transplantacja nerki, zakażenie miejsca operowanego, czynniki ryzyka, profilaktyka, pielęgniarstwo

1. Leaper D., Ousey K. Evidence update on prevention of surgical site infection. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2015; 28: 158–163.
2. Sikora A., Koziol-Montewka M. Zakażenia miejsca operowanego: aspekty kliniczne i mikrobiologiczne. *Wiad. Lek* 2010; 63: 221–229.
3. Bonatti H.J.R., Sharma R., Sawyer R.G. Surgical site infections in solid organ transplantation; <http://www.antimicrobe.org/final/t36.asp> (dostęp: 16.01.2019).
4. Asensio A., Ramos A., Cuervas-Mons V. i wsp. Red de Estudio de la Infección en el Trasplante. Effect of antibiotic prophylaxis on the risk of surgical site infection in orthotopic liver transplant. *Liver Transpl.* 2008; 14: 799–805.
5. Dantas S.R., Kuboyama R.H., Mazzali M. i wsp. Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. *J. Hosp. Infect.* 2006; 63: 117–123.
6. Patel R., Paya C.V. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997; 10: 86–124.
7. Zanfi C., Cescon M., Lauro A. i wsp. Incidence and management of abdominal closure-related complications in adult intestinal transplantation. *Transplantation* 2008; 85: 1607–1609.
8. Hellinger W.C., Crook J.E., Heckman M.G. i wsp. Surgical site infection after liver transplantation: risk factors and association with graft loss or death. *Transplantation* 2009; 87: 1387–1393.

9. Herridge M.S., de Hoyos A.L., Chaparro C. i wsp. Pleural complications in lung transplant recipients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995; 110: 22–26.
10. Michalak G., Kwiatkowski A., Bieniasz M. i wsp. Infectious complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 3560–3563.
11. Perdiz L.B., Furtado G.H., Linhares M.M. i wsp. Incidence and risk factors for surgical site infection after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *J. Hosp. Infect.* 2009; 72: 326–331.
12. Menezes F.G., Wey S.B., Peres C.A. i wsp. Risk factors for surgical site infection in kidney transplant recipients. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2008; 29: 771–773.
13. Pereira J.R., Segovia J., Arroyo R. i wsp. High incidence of severe infections in heart transplant recipients receiving tacrolimus. *Transplant. Proc.* 2003; 35: 1999–2000.
14. Ramos A., Asensio A., Muñoz E. i wsp. Incisional surgical infection in heart transplantation. *Transpl. Infect. Dis.* 2008; 10: 298–302.
15. Wojcik B., Myślak M., Pabisiak K. i wsp. Epidemiology of infections in kidney transplant recipients — data miner's approach. *Transpl. Int.* 2015; 28: 729–737.
16. Wszola M., Kwiatkowski A., Ostaszewska A. i wsp. Surgical site infections after kidney transplantation — where do we stand now? *Transplantation* 2013; 95: 878–882.
17. Ho D., Lynch R.J., Ranney D.N. i wsp. Financial impact of surgical site infection after kidney transplantation: implications for quality improvement initiative design. *J. Am. Coll. Surg.* 2010; 211: 99–104.
18. Horan T.C., Gaynes R.P., Martone W.J. i wsp. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1992; 13: 606–608.
19. Ostaszewska A., Wszola M., Kwiatkowski A. Profilaktyka i leczenie zakażenia miejsca operowanego u chorych po transplantacji nerki. *Terapia* 2016; XXIV: 65–68.
20. Gospodarek E., Szopiński J., Mikucka A. Zakażenie miejsca operowanego — postaci kliniczne, czynniki ryzyka, profilaktyka, etiologia, diagnostyka. *Forum Zakażeń* 2013; 4: 275–282.
21. Berrios-Torres S.I., Craig A., Bratzler D.W. i wsp. Centers for Disease Control and Prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017; 152: 784–791.
22. World Health Organization. Global guidelines on the prevention of surgical site infection, 2016; <https://www.who.int/gpsc/ssi-guidelines/en/> (dostęp: 16.01.2019).
23. 2013 CDC/NHSN Protocol Clarifications; <http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscscscurrent.pdf> (dostęp: 17.01.2019).
24. Kaye K.S., Schmit K., Pieper C. i wsp. The effect of increasing age on the risk of surgical site infection. *J. Infect. Dis.* 2005; 191: 1056–1062.
25. Neumayer L., Hosokawa P., Itani K. i wsp. Multivariable predictors of postoperative surgical site infection after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J. Am. Coll. Surg.* 2007; 204: 1178–1187.
26. Xue D.Q., Qian C., Yang L., Wang X.F. Risk factors for surgical site infections after breast surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2012; 38: 375–381.
27. Hryniewicz W., Kulig J., Ozorowski T., Kulig P., Wąchoł D. Stosowanie antybiotyków w profilaktyce okołoperacyjnej. Rekomendacje. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2011.
28. Mangram A.J., Horan T.C., Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1999; 20: 250–278; quiz 279–280.
29. Daneman N., Lu H., Redelmeier D.A. Discharge after discharge: predicting surgical site infections after patients leave hospital. *J. Hosp. Infect.* 2010; 75: 188–194.
30. Kobayashi M., Takesue Y., Kitagawa Y. i wsp. Antimicrobial prophylaxis and colon preparation for colorectal surgery: results of a questionnaire survey of 721 certified institutions in Japan. *Surg. Today* 2011; 41: 1363–1369.
31. Blumetti J., Luu M., Sarosi G., Hartless K. i wsp. Surgical site infections after colorectal surgery: do risk factors vary depending on the type of infection considered? *Surgery* 2007; 142: 704–711.
32. Møller A.M., Villebro N., Pedersen T., Tønnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomized clinical trial. *Lancet* 2002; 359: 114–117.
33. Fockens M.M., Alberts V.P., Bemelman F.J. i wsp. Wound morbidity after kidney transplant. *Prog. Transplant.* 2015; 25: 45–48.
34. Mehrabi A., Fonouni H., Wente M. i wsp. Wound complications following kidney and liver transplantation. *Clin. Transplant.* 2006; 20 (supl. 17): 97–110.
35. Kuo J.H., Wong M.S., Perez R.V. i wsp. Renal transplant wound complications in the modern era of obesity. *J. Surg. Res.* 2012; 173: 216–223.
36. Dorado C.Q., Burgos Revilla F.J., Pascual Santos J. i wsp. Immunosuppression and surgical complications after renal transplantation. *Ann. Surg.* 2009; 250: 1014–1020.
37. Johnson D.W., Isbel N.M., Brown A.M. i wsp. The effect of obesity on renal transplant outcomes. *Transplantation* 2002; 74: 675–681.
38. Ljungman P., Griffiths P., Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34: 1094–1097.
39. Lapchik M.S., Castelo Filho A., Pestana J.O. i wsp. Risk factors for nosocomial urinary tract and postoperative wound infections in renal transplant patients: a matched-pair case-control study. *J. Urol.* 1992; 147: 994–998.
40. Ramos A., Asensio A., Muñoz E. i wsp. Incisional surgical site infection in kidney transplantation. *Urology* 2008; 72: 119–123.
41. Humar A., Ramcharan T., Denny R. i wsp. Are wound complications after a kidney transplant more common with modern immunosuppression? *Transplantation* 2001; 72: 1920–1923.
42. May A.K., Kauffmann R.M., Collier B.R. The place for glycemic control in the surgical patient. *Surg. Infect. (Larchmt)* 2011; 12: 405–418.
43. Ustawa o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi z dnia 5 grudnia 2008 r. (Dz.U. 234, poz. 1570).
44. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 maja 2010 r. w sprawie sposobu dokumentowania realizacji działań zapobiegających szerzeniu się zakażeń i chorób zakaźnych oraz warunków i okresu przechowywania tej dokumentacji.
45. Siczynska B., Miętkiewicz S., Dyk D. Analiza czynników ryzyka zakażenia miejsca operowanego oraz możliwości ich modyfikacji. *Pielęg. Chir. Angiol.* 2014; 2: 56–61.

46. Montewka M., Skrzek A., Plewik P. i wsp. Zakażenia miejsca operowanego charakterystyka czynników ryzyka, endogennych źródeł zakażenia i metody zapobiegania. *Post. Mikrobiol.* 2012; 51: 227–235.
47. Lisik W., Kosieradzki M., Trzebiski J. i wsp. Przeszczepianie nerek od zmarłych dawców. W: Czerwiński J., Małkowski P. (red.). *Medycyna transplantacyjna dla pielęgniarek*. PZWL, Warszawa 2017; 165–216.
48. Meakins J. Prevention of postoperative infection basic surgical and perioperative consideration. *ACS Surgery: Principles and Practice* 2008.
49. Fleischer M., Bober-Gheek B. *Podstawy pielęgniarstwa epidemiologicznego*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2010.
50. Fleischer M., Fleischer-Stępniewska K. Higiena rąk — gdzie jesteśmy? *Zakażenia* 2011; 6: 80–86.
51. Bielecki K. Higiena personelu w bloku operacyjnym. *Zakażenia* 2008; 3: 74–77.
52. Paszko K. Wpływ procedur medycznych oraz czynników ryzyka ze strony pacjenta na częstość występowania zakażenia miejsca operowanego. *Zakażenia* 2009; 2: 88–92.
53. Bulanda M., Heczko P. Zakażenia szpitalne. W: Noszczyk W. (red.). *Chirurgia*. Tom 1. PZWL, Warszawa 2005; 220.

Janusz Ostrowski^{1, 2}, Bolesław Rutkowski^{2, 3}

¹Zakład Historii Medycyny, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

²Sekcja Historyczna Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego

³Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Poczet Członków Honorowych Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Część XXV — Doktor Irena Marcinek

Honorary Members of The Polish Society of Nephrology. Part XXV — Doctor Irena Marcinek

ABSTRACT

The previous paper published by the members of the Historical Section of the Polish Society of Nephrology (PTN) within the series on the honorary members of the PTN featured the renowned Slovak nephrologist, a devoted friend to Poland and Poles — professor Miroslav Mydlik. The current, 25th publication in the series concerns, for the first time, a person who was not a nephrologist, and yet, thanks to a different kind of achievements than the previous characters of our publications, received this honourable title, being the greatest distinction the Society has at its disposal. In this case, it is Dr. Irena Marcinek, a representative

of the Ministry of Health and Social Welfare, responsible, inter alia, for the development of dialysis treatment in Poland. A large group of more experienced and mature nephrologists, especially those involved in dialysis treatment, remember I. Marcinek for her efforts to develop this relatively young medical field, for her openness to all the difficult problems encountered at that time and not least for her great kindness and willingness to help each one of us. For this reason, the nature of the publication will be slightly different from the previous ones in this series.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 1, 74–78

Key words: Polish Society of Nephrology, honorary members, history of nephrology

Obecna publikacja jest już dwudziestą piątą pracą w serii artykułów przedstawiających polskich i zagranicznych członków honorowych Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (PTN), pojawiających się regularnie od 2013 roku co kwartał na łamach „Forum Nefrologicznego”. W ostatnim numerze czasopisma bohaterem naszego cyklu był profesor Mirosław Mydlik z Koszyc na Słowacji. Wszyscy dotychczas prezentowani bohaterowie byli nefrologami klinicznymi i przysłużyli się rozwojowi nefrologii oraz PTN dzięki swojej działalności naukowej, akademickiej i klinicznej.

Bohaterem niniejszej publikacji jest lekarz, ale nie nefrolog — wysokiej rangi urzędnik Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej, jakim była Pani Doktor Irena Marcinek. Obecnie Doktor Marcinek znana jest jedynie grupie — niestety ciągle się zmniejszającej — bardziej dojrzałych i doświadczonych nefrologów, zwłaszcza tych, którzy zajmowali i zajmują się nadal leczeniem dializami. Na tym polu miała największe osiągnięcia, ale dotyczyły one również innych działów nefrologii, a także transplantologii. Warto więc przypomnieć sylwetkę Doktor Ireny Marcinek tym, którzy ją znali,

Adres do korespondencji:

dr hab. Janusz Ostrowski, prof. CMKP
Centrum Medyczne
Kształcenia Podyplomowego
Zakład Historii Medycyny
ul. Kleczewska 61/63, 01–826 Warszawa
tel.: 54 412 96 00, faks: 54 412 96 10
e-mail: janusz.ostrowski@cmkp.edu.pl



Rycina 1. Doktor Irena Marcinek (fot. Janusz Ostrowski)

a także tym, którzy nie mieli okazji jej spotkać na swojej drodze życiowej i zawodowej. Opracowanie według autorów jest bardzo aktualne ze względu na mijającą wkrótce pierwszą rocznicę śmierci Pani Doktor [1].

Doktor Irena Marcinek ukończyła studia medyczne na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Katowicach w 1956 roku. Po zakończeniu studiów, w ramach obowiązujących wówczas nakazów pracy, Irena Marcinek wyjechała do Warszawy i rozpoczęła pracę w przychodni dziecięcej w zakresie higieny szkolnej. To dało jej możliwość ukończenia specjalizacji w dziedzinie pediatrii (ryc. 1).

W roku 1974 otrzymała propozycję pracy w Ministerstwie Zdrowia w charakterze wicedyrektora Departamentu Specjalistycznej Opieki Zdrowotnej i skorzystała z tej okazji. W późniejszym okresie, po przekształceniach w Resorcie Zdrowia, została wicedyrektorem Departamentu Polityki Zdrowotnej. Pracując na tym stanowisku, miała możliwość wspierania starań środowiska nefrologicznego, które pragnęło nadrobić wieloletnie zaniedbania w zakresie rozwoju opieki nad pacjentami z chorobami nerek, a w szczególności ze schyłkową niewydolnością nerek. Zresztą, jak sama pisała w swoim krótkim i bardzo skromnym wspomnieniu, jej zainteresowanie problematyką chorób nerek rozpoczęło się podczas studiów. Natomiast w okresie pracy w cha-

rakterze lekarza dziecięcego bardzo leżał jej na sercu los dzieci z chorobami nerek, które umierały z braku dostępu do — jak to określiła — „radykalnej, skutecznej pomocy specjalistycznej”. Pierwsze kontakty Doktor Marcinek z profesorem Tadeuszem Orłowskim, wówczas jedną z czołowych postaci polskiej nefrologii i transplantologii, utwierdziły ją w przekonaniu, że istnieje pilna potrzeba rozwoju stacji dializ oraz zwiększenia aktywności w zakresie przeszczepiania nerek. Doktor Irena Marcinek zaangażowała się ogromnie w stworzenie Programu Poprawy i Rozwoju Dializoterapii i Transplantacji Nerek. Pierwszy etap tego Programu został opracowany przez Krajowy Zespół Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii, któremu przewodniczył profesor Andrzej Manitius. Drugi etap Programu został opracowany i był realizowany pod kierownictwem jednego ze współautorów niniejszej publikacji. Rola Doktor Marcinek w tworzeniu, a przede wszystkim w realizacji Programu była nie do przecenienia. Należy bowiem pamiętać, że powodzenie zawartych w nim zamierzeń uzależnione było od uzyskania dostępu do finansowania zakupów aparatury i sprzętu używanego z budżetu Ministerstwa Zdrowia. Aby osiągnąć ten cel, należało w kolejnych latach uzyskać wsparcie Kierownictwa Resortu, a także Sejmowej Komisji Zdrowia. Dzięki umiejętności poruszania się w skomplikowanej przestrzeni rządowo-parlamentarnej, którą miała Doktor Marcinek, udało się wspólnymi siłami wywalczyć to, co wydawało się niemożliwe. Doprowadziło to do rozwoju sieci stacji dializ oraz rozwoju leczenia powtarzanymi hemodializami. Doktor Marcinek była zawsze honorową postacią podczas uroczystych otwarć nowych ośrodków dializacyjnych (ryc. 2, 3) [2].

W kolejnym etapie udało się także zapewnić dostęp do leczenia dializą otrzewnową. Metoda ta była szczególnie potrzebna środowisku nefrologów dziecięcych w leczeniu dzieci ze schyłkową niewydolnością nerek. W efekcie pomyślnego rozwoju dializoterapii leczenie to stało się dostępne dla coraz szerszych rzesz pacjentów, którzy go potrzebowali. Prawdziwy przełom nastąpił na styku XX i XXI wieku, kiedy możliwe stało się odrzucanie wszelkich wykluczeń i proponowanie leczenia nerkozastępczego wszystkim osobom potrzebującym tej terapii. W ten niewątpliwy sukces środowiska nefrologicznego Doktor Irena Marcinek wniosła swój niepośledni wkład. Warto też wspomnieć, że również powszechne wprowadzenie erytropoetyny do terapii niedokrwistości ner-

►►Prawdziwy przełom nastąpił na styku XX i XXI wieku, kiedy możliwe stało się odrzucanie wszelkich wykluczeń i proponowanie leczenia nerkozastępczego wszystkim osobom potrzebującym tej terapii. W ten niewątpliwy sukces środowiska nefrologicznego Doktor Irena Marcinek wniosła swój niepośledni wkład◀◀



Rycina 2. Doktor Irena Marcinek podczas otwarcia Stacji Dializ w Działdowie (ze zbiorów dr. Antoniego Koźmińskiego)



Rycina 3. Doktor Irena Marcinek w czasie otwarcia Stacji Dializ Gambro we Wrocławku w 2005 roku (ze zbiorów dr. hab. Janusza Ostrowskiego)

►►Można bez przesady stwierdzić, że bez jej zaangażowania, ogromnego poświęcenia i umiejętności poruszania się w biurokratycznej maszynie oraz nieustępliwości polska nefrologia i transplantologia nie mogłyby się cieszyć takim rozwojem◄◄

kopochodnej odbyło się przy jej znaczącym udziale. Pierwsze fundusze centralne na zakup tego cennego leku zostały wyasygnowane przez ówczesnego dyrektora Departamentu Farmacji, dr. Stefana Zielińskiego, na wniosek przedstawiony za pośrednictwem Doktor Ireny Marcinek.

Nie sposób pominąć zaangażowania Doktor Marcinek w rozwój przeszczepiania nerek, a w kolejnym etapie także przeszczepiania innych narządów. W tym zakresie współpracowała z profesorem Wojciechem Rowińskim — wieloletnim Konsultantem Krajowym w Dziedzinie Transplantacji — a także z profesorem Januszem Wałaszewskim oraz profesorem Mieczysławem Lao. Warto w tym miejscu wspomnieć, że pierwsze fundusze centralne uzyskano ze wspomnianego Programu Poprawy i Rozwoju Dializoterapii i Przeszczepiania Nerek. W późniejszym okresie dopracowane zostały kolejne etapy programu rozwoju przeszczepiania serca, wątroby oraz innych tkanek i narządów. Co ważne, dzięki wsparciu Doktor Marcinek udało się uzyskać dostęp do przeznaczonych na ten cel funduszy pochodzących z budżetu Ministerstwa Zdrowia. Umożliwiło to nie tylko stopniowe zwiększanie liczby

przeszczepień w kolejnych latach, ale także stworzenie dostępu do nowoczesnych leków immunosupresyjnych zapobiegających odrzuceniu przeszczepionego narządu. Obecnie z satysfakcją możemy stwierdzić, że stan leczenia nerkozastępczego w naszym kraju zarówno pod względem ilościowym, jak i jakościowym nie odbiega od sytuacji w rozwiniętych krajach Unii Europejskiej. Trzeba jednak pamiętać o zasługach, które położyły w jego rozwoju takie osoby jak Doktor Irena Marcinek. Można bez przesady stwierdzić, że bez jej zaangażowania, ogromnego poświęcenia i umiejętności poruszania się w biurokratycznej maszynie oraz nieustępliwości polska nefrologia i transplantologia nie mogłyby się cieszyć takim rozwojem. Na dodatek należy pamiętać, że ten rozwój przekłada się wprost na stworzenie możliwości uratowania życia wielu pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek oraz innych narządów [3].

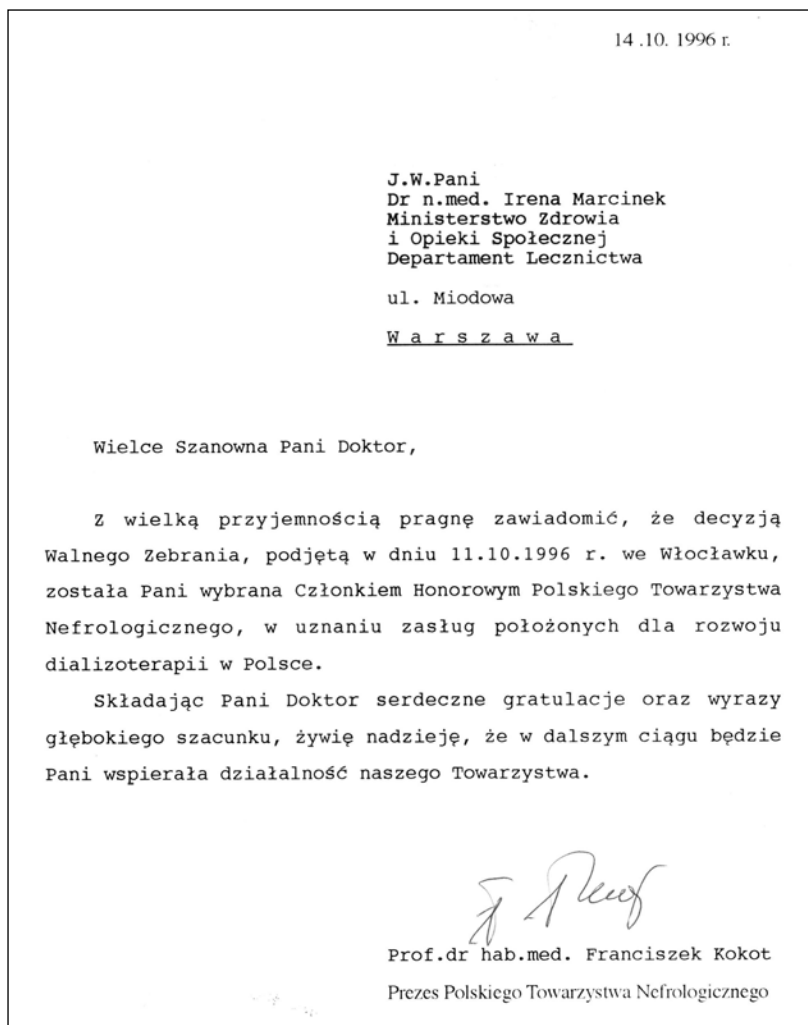
Za wszystkie wspomniane osiągnięcia w rozwoju dializoterapii i transplantacji narządów doktor Irena Marcinek została przyjęta w poczet Członków Honorowych Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, a także Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego. Pierwszy wymieniony tytuł został przyznany w czasie IX Konferencji Naukowo-Szkoleniowej PTN we Wrocławku w 1996 roku, a dyplom wręczony w czasie kolejnej, X Konferencji w 1997 roku w Tarnowie. To całkowicie wyjątkowa sytuacja, że nie mając tytułu profesorskiego oraz nie pełniąc nigdy funkcji zarządczych w wymienionych towarzystwach naukowych, bohaterka

naszej publikacji zasłużyła na tak wysokie wyróżnienie. Autorzy opracowania, zachowując odpowiednie proporcje, mieli okazję wieloletniej bliskiej współpracy z Doktor Marcinek i z całą odpowiedzialnością mogą stwierdzić, że wyróżnienie to jest w pełni zasłużone (ryc. 4, 5).

Doktor Irena Marcinek była urzędnikiem doskonałym. Mimo zupełnie odmiennej sytuacji gospodarczej naszego państwa niespotykane jest, aby jedna osoba przez tak długi czas, z taką konsekwencją i odnosząc takie sukcesy, realizowała we współpracy z innymi osobami zadanie, które doprowadziło do niespotykanego rozwoju dializoterapii i transplantacji nerek i innych narządów w Polsce. Ale Doktor Marcinek nie ograniczała się tylko do mocno absorbującej pracy urzędniczej. Gotowa była zawsze spotykać się i pomagać każdemu z nas w trudnych chwilach. Poszerzała także swoją wiedzę medyczną w najbardziej interesującym ją zakresie, uczestnicząc w okresie swojej największej aktywności, a także już po przejściu na emeryturę w dużej części konferencji naukowych i szkoleniowych w Polsce i poza jej granicami, np. w kongresach ERA-EDTA (*European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association*) (ryc. 6) [4].

Mamy nadzieję, że powyższe rozważania przekonały naszych szanownych Czytelników, że Doktor Irena Marcinek w pełni zasłużyła na wyróżnienie i na utrwalenie w naszej wspólnej wdzięcznej pamięci ze strony nie tylko środowiska nefrologicznego i transplantacyjnego, ale także pacjentów leczonych nerkozaścępczo.

Pani Doktor Marcinek zmarła 29 marca 2018 roku w wieku 87 lat. W dniu 7 kwietnia 2018 roku w kościele św. Katarzyny na Służewie została odprawiona żałobna msza święta, po czym Doktor Irena Marcinek została pochowana na Nowym Cmentarzu Służewskim przy ul. Wałbrzyskiej w Warszawie. Środowisko nefrologiczne i transplantacyjne straciło swojego wielkiego Przyjaciela, zawsze gotowego do udzielania pomocy i rozwiązywania napotykaných problemów, po prostu dobrego Człowieka.



Rycina 4. Dokument stwierdzający nadanie Doktor Irenie Marcinek tytułu Członka Honorowego PTN w 1996 roku we Włocławku (z archiwum PTN)



Rycina 5. Doktor Irena Marcinek odbiera dyplom Członka Honorowego PTN z rąk prof. Franciszka Kokota w 1997 roku w Tarnowie (ze zbiorów dr. n. med. Antoniego Sydora)



Rycina 6. Doktor Irena Marcinek i profesor Bolesław Rutkowski, Wrocław 2007 (fot. Janusz Ostrowski)

STRESZCZENIE

Ostatnia publikacja przygotowana przez członków Sekcji Historycznej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (PTN) w cyklu dotyczącym członków honorowych PTN przedstawiała postać wybitnego słowackiego nefrologa, przyjaciela Polski i Polaków, Profesora Miroslava Mydlika. Obecna, dwudziesta piąta już publikacja z tej serii dotyczy po raz pierwszy osoby, która nie była nefrologiem, a mimo to, dzięki osiągnięciom innym niż były udziałem dotychczasowych bohaterów naszych publikacji, otrzymała ten zaszczytny tytuł, będący największym wyróżnieniem, jakim dysponuje Towarzystwo. W tym wypadku chodzi o doktor Irenę Marcinek, przedstawicielkę Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej, odpo-

wiedzialną m.in. za rozwój dializoterapii w Polsce. Liczna grupa bardziej doświadczonych i dojrzałych nefrologów, zwłaszcza tych zajmujących się leczeniem dializami, doskonale pamięta Panią Doktor ze względu na jej aktywną działalność na rzecz rozwoju dializoterapii, będącej stosunkowo młodą dziedziną medycyny, na otwartość na wszystkie niełatwe problemy, z jakimi spotykano się w tamtym czasie, i na wielką życzliwość i chęć niesienia pomocy każdemu z nas. Z tego powodu charakter niniejszego artykułu będzie nieco inny niż poprzednich w tym cyklu.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 1, 74–78

Słowa kluczowe: Polskie Towarzystwo Nefrologiczne, członkowie honorowi, historia nefrologii

Piśmiennictwo

1. Ostrowski J., Rutkowski B. Poczet Członków Honorowych Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Część XXIV — Profesor Miroslav Mydlik. *Forum Nefrol.* 2018; 4: 293–297.
2. Marcinek I. Moje zainteresowanie rozwojem dializoterapii i transplantacji narządów (materiał niepublikowany), 2010.
3. Rutkowski B. Wspomnienie o dr Irenie Marcinek — Osobie szczególnie zasłużonej dla polskiej nefrologii. *Dializa i Ty* 2018; 1: 7–8.
4. Rutkowski B. Urzędnik doskonały. *Dializa i Ty* 2018; 2: 5–6.

V KONFERENCJA DIABETOLOGIA INTERDYSCYPLINARNIE

GDAŃSK, 18 stycznia 2020 roku

**Przewodniczący Komitetu Naukowego:
prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak**



Rejestracja oraz szczegółowe informacje na stronie internetowej:

www.diabetologia.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY



PARTNER



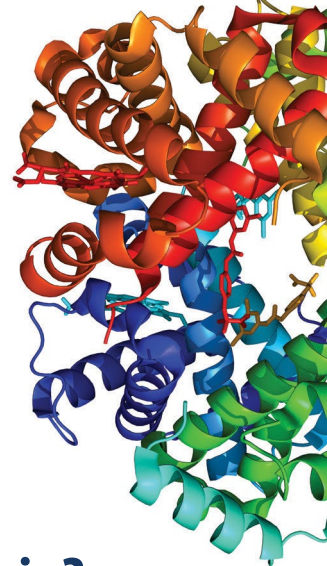
Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.)



18-0303.001.011

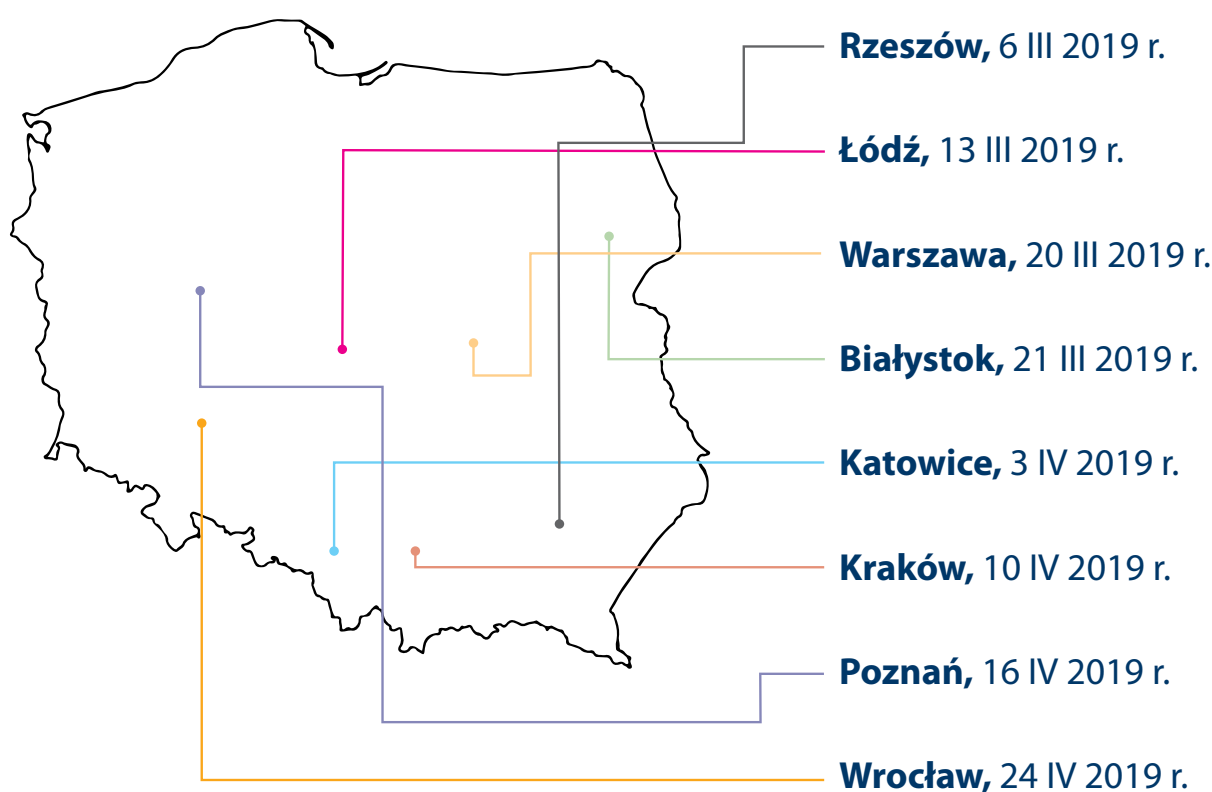


POLSKIE
TOWARZYSTWO
DIABETOLOGICZNE



Zalecenia kliniczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2019

— jak optymalnie leczyć cukrzycę i jej powikłania?



BEZPŁATNY UDZIAŁ

www.zaleceniaptd.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER



Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.)



16-0290.001.011