

DISERTAČNÍ PRÁCE

Obor vnitřní lékařství

Analýza poruch acidobazické rovnováhy podle Stewartova – Fenclova principu
u pacientů s chronickým selháním ledvin léčených peritoneální dialýzou

Autor:

MUDr. Jan Klaboch

I. interní klinika, Lékařská Fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň

Školitel:

Prof. MUDr. Karel Matoušovic, DrSc.

Interní klinika, 2. Lékařská Fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, Praha

OBSAH:

Poděkování.....	4
Seznam zkratek.....	6
1. Úvod a východiska	
1.1 Prevalence konečného stadia onemocnění ledvin.....	8
1.2 Peritoneální dialýza jako metoda náhrady funkce ledvin.....	9
1.3 Zastoupení peritoneální dialýzy v léčbě konečného stadia onemocnění ledvin ve světě a v Plzni.....	12
1.4 Význam a prevalence metabolické acidózy v terénu konečného stadia onemocnění ledvin.....	14
1.5 Současné možnosti léčby metabolické acidózy peritoneální dialýzou.....	18
1.6 Tradiční přístup k analýze poruch acidobazické rovnováhy.....	20
1.7 Stewartův – Fenclov princip v hodnocení poruch acidobazické rovnováhy.....	24
2 Cíle studie.....	29
3 Metodika.....	30
4 Výsledky	
4.1 Analýza stavu acidobazické rovnováhy pomocí Stewartova – Fenclova principu.....	36
4.2 Vyšetření transportu bazí při peritoneální dialýze.....	44
5 Diskuze	
5.1 Analýza stavu acidobazické rovnováhy pomocí Stewartova – Fenclova principu.....	54
5.2 Vyšetření transportu bazí při peritoneální dialýze.....	59
6 Perspektivy dalšího výzkumu ve studované oblasti.....	63
7 Závěry a praktické dopady našich nálezů.....	64
8 Grantová podpora.....	65
9 Seznam použité literatury.....	66

10 Presentace výsledků dosavadního výzkumu

10.1 Publikace

10.1.1	Publikace v periodických s faktorem impaktu vztahující se k tématu disertace.....	80
10.1.2	Publikace v periodických s faktorem impaktu vztahující se k chronickému selhání ledvin.	80
10.1.3	Publikace v periodických bez faktoru impaktu.....	81
10.2	Práce připravené k publikaci.....	81

PODĚKOVÁNÍ

Studie byly provedeny na I. Interní klinice FN Plzeň v ambulanci peritoneální dialýzy. Moje poděkování patří všem pacientům a zdravým dobrovolníkům, kteří byli ochotni se studie zúčastnit. Dále všem spolupracovníkům, kteří se podílí na péči o peritoneálně dialyzované pacienty.

Zvláště chci poděkovat:

Prof. MUDr. Karlovi Matoušovicovi, DrSc., významnému nefrologovi interní kliniky FN Motol, svému školiteli, za trpělivé vedení mého studia a za vždy s ochotou poskytovanou odbornou pomoc.

Prof. MUDr. Sylvii Opatrné, Ph.D., vedoucí lékařce peritoneální dialýzy I. interní kliniky FN Plzeň, za její dlouhodobou podporu v mých pre- i postgraduálních studiích, trvalou motivaci v mé vědecké práci a předávání klinických dovedností v oblasti peritoneální dialýzy.

Prof. MUDr. Otto Schückovi, DrSc., nestorovi české nefrologie, za možnost spolupráce, zasvěcení do tajů hodnocení poruch acidobazické rovnováhy a za poskytnuté konzultace v této oblasti.

Prof. MUDr. Karlovi Opatrnému Jr., DrSc., bývalému přednostovi I. interní kliniky FN Plzeň, za možnost pracovat na jeho klinice a zahájit postgraduální studium.

Prof. MUDr. Martinovi Matějovičovi, Ph.D., přednostovi I. interní kliniky FN Plzeň a hlavnímu řešiteli výzkumného záměru, za podporu mých vědeckých aktivit a neutuchající motivaci ke zvyšování mých klinických dovedností.

Doc. MUDr. Jiřímu Dvořákovi, CSc., zástupci přednosta I. interní kliniky FN Plzeň, který mi již během pregraduálního studia umožnil bližší seznámení s oborem vnitřního lékařství.

Prof. MUDr. Jaroslavu Rackovi, DrSc., přednostovi ústavu klinické hematologie a biochemie FN Plzeň, na jehož pracovišti probíhala biochemická stanovení, za pomoc poskytnutou při konzultacích.

Haně Šlajsové, sestře z ambulance peritoneální dialýzy, za její ochotnou a na vysoké odborné úrovni poskytovanou pomoc při praktickém provedení studií.

V neposlední řadě chci poděkovat celé své rodině za neochvějnou podporu v mém studiu a práci.

Jmenovitě pak své matce, MUDr. Jarmile Klabochové, která mi bude vždy vzorem v mé práci lékaře.

SEZNAM ZKRATEK

A_{tot}	koncentrace slabých netěkavých kyselin
ABR	acidobazická rovnováha
ACE	angiotenzin konvertující enzym
AG	anion gap
AG_{kor}	anion gap korigovaný
AGEs	pokročilé produkty glykace
APD	automatizovaná peritoneální dialýza
ATP	adenosintrifosfát
BE	base excess
CAPD	kontinuální ambulantní peritoneální dialýza
CKD	chronické onemocnění ledvin, chronic kidney disease
D/P_{creat}	poměr koncentrací kreatininu v dialyzátu a plasmě
EBPG	European Best Practical Guidelines
ESRD	konečné stadium chronického onemocnění ledvin, end stage renal disease
GFR	glomerulární filtrace
H	high, vysoká
HA	high average, zvýšená
HD	hemodialýza
HDS	hemodialyzační středisko
HLA	human leucocyte antigens
IPD	intermitentní peritoneální dialýza
ISPD	International Society for Peritoneal Dialysis
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
$MTAC_{\text{creat}}$	mass transport coefficient kreatininu
NKF-K/DOQI	National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

pCO ₂	parciální tlak oxidu uhličitého
PD	peritoneální dialýza
PET	peritoneální ekvilibrační test
RRF	reziduální renální funkce
SID	diference silných iontů, strong ion difference
SID _a	diference silných iontů zdánlivá, strong ion difference apparent
SID _e	diference silných iontů efektivní, strong ion difference effective
SIG	strong ion gap
TSH	thyroideu stimulující hormon
UA ⁻	neměřené anionty
UF	ultrafiltrace

1. ÚVOD A VÝCHODISKA

1.1 PREVALENCE KONEČNÉHO STÁDIA ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

Celosvětově roste počet pacientů s konečným stadiem chronického onemocnění ledvin (ESRD), kteří vyžadují náhradu jejich funkce. V roce 2001 byl jejich počet stanoven na téměř 1,5 milionu (1). V témže roce bylo ve Spojených Státech v dialyzačním a transplantačním programu 406 000 pacientů, v roce 2008 jich bylo již bezmála 548 000, což představuje nárůst o 35 % (2, 3). Prevalence ESRD vyžadující náhrady jejich funkce (dialýzou event. transplantací) je v České republice 908 případů na 1 milion obyvatel (4). V roce 2011 bylo evidováno celkem 6116 pacientů v dialyzační léčbě (91,8 % hemodialýza, 8,2 % peritoneální dialýza) což představuje 582 pacientů na 1 milion obyvatel. To je nárůst o plných 51 % od roku 2000, kdy bylo dialyzováno pouze 385 pacientů na 1 milion obyvatel. Přibližně dvě pětiny dialyzovaných pacientů v ČR pak tvoří diabetici (5).

Na nárůstu počtu dialyzovaných pacientů se podílí celá řada faktorů. Hlavními příčinami jsou nepochybně prodlužující se průměrná doba života, nárůst incidence/prevalence diabetes mellitus a lepší přežívání pacientů s touto diagnózou. Ne nepodstatným faktorem vedoucím k nárůstu počtu dialyzovaných pacientů je i všeobecná dostupnost dialyzační léčby. Ta je dána bohatou sítí dialyzačních středisek (HDS), jejichž počet stále zvolna narůstá: z 86 v roce 2000 na 102 v roce 2011.

Přes veškerý pokrok v léčbě pacientů s chronickým selháním ledvin zůstává jejich mortalita i nadále vysoká. V roce 2003 dosahovala jednorocní mortalita 31 % ve skupině hemodialyzovaných diabetiků a 16% ve skupině hemodialyzovaných nediabetiků, ve skupině peritoneálně dialyzovaných pacientů pak byla mortalita 31 % u diabetiků a 6 % u nediabetiků. V roce 2011 je to na hemodialýze 23% resp. 15% a na peritoneální dialýze 22 % resp. 6 % (5). Pokles mortality dialyzovaných pacientů má tedy na celkovou prevalenci bohužel pouze marginální vliv. Celkové přežití na HD a PD je tedy srovnatelné. Lepší přežití na PD oproti HD je pozorováno u pacientů mladších (pod 65 let) bez diabetu či jiné zásadní komorbidity (6).

1.2 PERITONEÁLNÍ DIALÝZA JAKO METODA NÁHRADY FUNKCE LEDVIN

Peritoneální dialýza (PD) je spolu s hemodialýzou (HD) etablovanou metodou náhrady funkce ledvin. Společným cílem použití obou metod je nahrazení exkretční funkce ledvin, vedoucí k odstranění katabolitů, korekce poruch iontogramu, acidobazické rovnováhy (ABR) a navození euvolémie.

Chronická hemodialýza je metodou extrakorporální a intermitentní, při které se střídají krátké, 4 – 5 hodin trvající fáze, kdy během procedury dochází k rychlé korekci výše uvedených abnormalit, s následnými delšími, i více než 48 hodin trvajícími obdobími interdialyzačními, při nichž se korigované parametry zvolna vrací ke svým patologickým hodnotám.

Naproti tomu PD je metodou intrakorporální a kontinuální, poruchy vnitřního prostředí jsou při ní tedy korigovány průběžně. Výjimku představují někdy užívané intermitentní režimy určené pacientům s dobře zachovalou reziduální renální funkcí, ani při nich však interdialyzační interval nepřesahuje 24 hodin. Vlastní podstatou peritoneální dialýzy je použití pacientova peritonea jako dialyzační membrány, přes nějž dochází k transportu solutů principem difúze, v menší míře i konvekce. Peritoneum je relativně bohatě prokrveno, má dostatečně velkou plochu, která u dospělého činí 1,0 – 1,3 m² (7). Četné transmembránové kanály/póry jsou anatomickým podkladem pro jeho semipermeabilitu. Další podmínkou, aby mohla peritoneální dialýza probíhat, je náplň peritoneální dutiny peritoneálně dialyzačním roztokem. Tento roztok je pak třeba v pravidelných intervalech vyměňovat. Běžný režim používaný pro kontinuální ambulantní peritoneální dialýzu (CAPD) jsou 4 výměny o objemu 2000ml za den.

Při automatizované peritoneální dialýze (APD) jsou výměny PD roztoku zajišťovány pomocí přístroje (cycleru). Léčba touto metodou probíhá v noci a sestává se z vyššího počtu krátkých výměn menšími objemy. Přes řadu výhod, kterou PD pro pacienta přináší, vznikají použitím peritonea jako dialyzační membrány i některé problémy. Plocha i vlastnosti peritonea jsou u konkrétního pacienta předem dány a není možno je dále modifikovat podle potřeby dialyzační léčby. Peritoneum je biologická membrána a jako taková v čase mění svou strukturu a funkci v reakci na řadu podnětů. Tyto změny, zejména ve smyslu změny transportních charakteristik, mohou vést až k nemožnosti další PD léčby.

Vzhledem k cílům PD musí PD roztok obsahovat mimo přesného složení iontů a bazí ještě osmotické agens, generující osmotický/osmoticky koloidní tlak, který umožňuje navození požadované ultrafiltrace. Nejčastějším osmotickým agens jsou různě koncentrované roztoky glukózy umožňující individualizovat velikost ultrafiltrace pro konkrétního pacienta. Použití glukózy s sebou však nese celou řadu komplikací. Glukóza je tělu vlastní látka, která se v závislosti na typu propustnosti peritonea může velmi rychle vstřebávat. Tím představuje pro pacienta významný (někdy i žádoucí) kalorický příjem, ve srovnání s HD však vede k významnému zhoršení lipidového spektra u PD pacientů. Vstřebáním glukózy zároveň dochází k poklesu osmotického tlaku, což vede k nežádoucímu poklesu ultrafiltrace (UF). Vysoká koncentrace glukózy pak vede k produkci pokročilých produktů glykace (AGEs) na peritoneální membráně s následnými změnami její permeability, které přímo ohrožují další PD léčbu. Ve snaze o omezení expozice peritonea glukóze je tedy nutno volit vždy její co nejnižší možné koncentrace, které ještě zajistí dostatečnou UF.

Vzhledem k výše uvedeným nevýhodám glukózových PD roztoků byly vyvinuty roztoky s jinými osmotickými agens. Jednu alternativu představuje PD roztok se směsí aminokyselin. Tento roztok má vedle zajištění UF navíc potenciál dodávat zmíněné aminokyseliny do organismu. Jeho užití je však vzhledem k riziku rozvoje metabolické acidózy omezeno na jednu výměnu denně a jeho klinický efekt na nutriční stav pacientů je spíše sporný.

Dalším alternativním osmotickým agens je icodextrin. Jde o glukózový polymer s molekulovou hmotností 12 – 20 kDa. Za normálních okolností dochází pouze k malému vstřebávání této látky do organismu, které je vzhledem k její velikosti zprostředkováno převážně lymfatickou cestou. Vstřebaný icodextrin je metabolizován na maltózu, která může mít tendenci se v terénu selhání ledvin kumulovat. To je důvodem proč ani tento roztok není možno užívat ve více než jedné výměně denně (8 - 11). Přes zmíněnou limitaci jsou PD roztoky s icodextrinem široce užívány. Umožňují vyšší UF a tím i udržení lepšího stavu hydratace PD pacientů při nižší expozici peritonea glukóze (12-14).

Další možné problémy PD léčby pramení z přítomnosti peritoneálního katétru a ze zvýšení intraperitoneálního tlaku použitým PD roztokem. Přítomnost peritoneálního katétru je přes veškerý pokrok v této oblasti nadále zdrojem četných komplikací: mechanických (neprůchodnosti, dislokace, zevní úniky - leaky dialyzátu) i infekčních (infekce výstupu a tunelové infekce). Náplň peritoneální dutiny běžným objemem PD roztoku (kolem 2000ml) nepřináší většině pacientů žádné potíže. Zvýšení intraperitoneálního tlaku se však může projevit rozvojem dyspepsií (zde je na místě převod na APD). Může dojít i k rozvoji hernií, popřípadě vnitřních leaků vedoucích ke vzniku hydrothoraxu s nutností přerušit PD léčby. Vytvoření komunikace mezi vnějším prostředím a peritoneální dutinou spolu s nutností opakovaných výměn PD roztoku vedou pak k riziku rozvoje peritonitidy (viz níže).

Ve srovnání s HD léčbou, při níž musí být pacient třikrát (výjimečně dvakrát) v týdnu přítomen na hemodialyzačním středisku, je PD léčba vyžadující ambulantní kontroly přibližně jednou za měsíc spojena s větší svobodou. PD je sice spojena s nutností samostatného provádění výměn PD roztoku, to však v konečném důsledku vede pacienta k aktivnějšímu přístupu ke své léčbě.

1.3 ZASTOUPENÍ PERITONEÁLNÍ DIALÝZY V LÉČBĚ KONEČNÉHO STADIA ONEMOCNĚNÍ LEDVIN VE SVĚTĚ A V PLZNI

V podmínkách České republiky je (jak již bylo výše uvedeno) převládající metodou náhrady funkce ledvin HD, PD je z celkového počtu dialyzovaných prováděna pouze u 8,2 % (501 pacientů) (5). Na I. interní klinice Fakultní nemocnice Plzeň je chronická peritoneální dialýza prováděna od roku 1991 a počtem léčených pacientů se řadí k největším v České republice.

Relativně nízké zastoupení PD je dáno historickým vývojem, protože materiál pro kvalitní provádění PD byl dostupný až po roce 1989. Předtím šlo v našich podmínkách o metodu prováděnou pouze s improvizovanými prostředky, čemuž odpovídaly i její tehdejší nedobré výsledky (15), které se bohužel daří z povědomí lékařské veřejnosti vykořenit pouze pomalu. Vysokému zastoupení HD na úkor PD dále nahrává i relativně malá rozloha naší republiky s dobrou dopravní obslužností, což spolu s hustou sítí HDS zaručuje přijatelné dojezdové časy pro většinu pacientů a nenutí je tudíž k domácí léčbě. V neposlední řadě je třeba vzít v úvahu i faktor ekonomický, jelikož hemodialyzační léčba přináší zdravotnickému zařízení zisk.

Pokud jde o zastoupení PD ve světě, je vysoké hlavně v zemích s větší rozlohou a menší hustotou osídlení, jakými jsou některé regiony Mexika, kde je až 60% pacientů léčeno PD, Nový Zéland s 36 %, Austrálie s 22 % a Kanada s 18 %. V Evropě je tradičně vysoký podíl PD léčby daný ekonomickými faktory ve Velké Británii (17 %). Ve střední Evropě a Spojených Státech je pak zastoupení PD srovnatelné s Českou republikou (2).

Volba PD jako první metody náhrady funkce ledvin je racionální vzhledem k zachování intaktního cévního řečiště na horních končetinách umožňujícího pozdější založení dialyzační arteriovenózní píštěle při event. převodu na HD. Zažitá obava části odborné veřejnosti z frekventních infekčních komplikací PD charakteru peritonitid, pramenící z negativních zkušeností z úsvitu PD, již nemá reálný podklad. Podle doporučení mezinárodní společnosti pro peritoneální dialýzu (ISPD) by neměla jedna epizoda peritonitidy připadat na méně než 18 patientských měsíců (16). Doporučení evropská (EBPG) jsou pak ještě přísnější

a tolerují jednu epizodu peritonitidy za 24 patientských měsíců (17). Reálně jsou dosahovány ještě podstatně lepší výsledky, kdy jedna peritonitida připadá na 41-52 patientských měsíců (18-20). Obdobných výsledků je dosahováno i v našem peritoneálně dialyzačním programu. Průměrná incidence peritonitid v letech 1993-2010 byla jedna epizoda za 40,5 měsíce. Frekvence hospitalizací při PD zapříčiněných infekcemi je v současnosti plně srovnatelná s HD léčbou. Odlišné je pouze spektrum infekcí (21-22).

1.4 VZNIK, PREVALENCE A DŮSLEDKY METABOLICKÉ ACIDÓZY V TERÉNU CHRONICKÉHO ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

Ledviny jsou orgánem, který zcela zásadně ovlivňuje homeostázu vnitřního prostředí. Při poruše jejich funkce se rozvíjí řada vzájemně provázaných poruch. Zároveň se začíná uplatňovat celá plejáda kompenzačních procesů, jejichž efektivita je do značné míry závislá na rychlosti poklesu renální funkce. Za normálních podmínek je produkce/příjem kyselin roven jejich exkreci, což vede k udržení normálního pH vnitřního prostředí. Produkce kyselin u dospělého člověka činí 1 mmol/kg tělesné hmotnosti za 24 hodin (u dětí až 3 mmol/kg/den) (23). Potrava živočišného původu, která obsahuje proteiny s vyšším obsahem sulfátů, má výraznější acidifikující účinek. V rostlinných proteinech je obsah fosfátů nižší (24). Příjem zeleniny a ovoce může být spojen s produkcí alkálií a oddálit tak rozvoj metabolické acidózy u CKD (25). Zajímavým zjištěním je pokles produkce kyselin u pacientů s ESRD vyžadujících dialýzu, u nichž je redukováno množství vznikajících sulfátů i organických kyselin (26-27). Mechanismus tohoto poklesu není znám. Spekuluje se o zvýšení ztrát sulfátů stolicí a ztrátách ve formě taurinu (25). Množství produkovaných kyselin může na druhou stranu několikanásobně vzrůst jak při fyziologických procesech (např. anaerobní svalová práce, hladovění...), tak při procesech patologických (diabetická ketoacidóza, intoxikace methanolem, ethylenglykolem...).

Při rozvoji metabolické acidózy dochází k poklesu koncentrace plasmatických hydrogenuhličitanů a s tím spojenému poklesu pH krve. Tento stav je navozen nerovnováhou, kdy produkce/příjem kyselin přesahuje sumu přijatých alkálií a množství kyselin vyloučených ledvinami z organismu. Množství vyloučených kyselin je dáno sumou vyloučeného amoniaku (NH_4^+) a titrovatelné acidity moči. Pokud jde o ztráty alkálií, je třeba zohlednit množství do moči vyloučených hydrogenuhličitanů. Renální ztráty hydrogenuhličitanů jsou v případě normální funkce ledvin velmi malé, v případě porušené funkce však mohou významně narůstat, jako je tomu například u proximální renální tubulární acidózy (typ II). Pro PD pacienty je zachování reziduální renální funkce (RRF) silným nezávislým prediktorem lepšího přežití (28-

29). Z tohoto pohledu je tedy zajímavým zjištěním, že právě lepší RRF je u nich spojena s vyšší pravděpodobností rozvoje hyperchloremické metabolické acidózy s normálním AG a i zde se spekuluje o možných zvýšených ztrátách hydrogenuhličitanů močí (30). Mimo výše uvedené definice metabolické acidózy lze tuto poruchu rovněž charakterizovat jako stav trvalé pozitivní bilance vodíkových kationtů (H^+) (25).

Při progresi CKD/poklesu GFR se uplatňují renální kompenzační mechanismy směřující k udržení normálního pH vnitřního prostředí. Jednou z cest, jak je toho dosahováno, je trvalá aktivace systému renin-angiotenzin. Vedle vazokonstrikčního a natriumretečního efektu zprostředkovaného angiotenzinem II, dochází jeho působením k nárůstu aktivity Na^+-H^+ antiportu a $Na^+-HCO_3^-$ kotransportu (31). Mineralkortikoidy stimulují sekreci protonů v distálním nefronu i syntézu amoniaku v proximální tubulu (32).

Endothelin stimuluje aktivitu Na^+-H^+ antiportu v proximální tubulu, v distálním nefronu pak nepřímo prostřednictvím stimulace sekrece aldosteronu zvyšuje aktivitu H^+ ATPasy (33-34).

Všechny tyto kompenzační mechanismy vedou ke zvýšené acidifikaci moči a z pohledu udržení stabilního vnitřního prostředí jsou krátkodobě prospěšné. Na druhou stranu jejich trvalá aktivace pravděpodobně představuje jeden z klíčových mechanismů vedoucích k další progresi CKD (viz níže).

Přes uvedené kompenzační mechanismy se při CKD s klesající glomerulární filtrací (GFR) obvykle postupně rozvíjí metabolická acidóza se zvýšenou aniontovou mezerou – anion gapem (AG), která je podle tradičního chápání zapříčiněna retencí kyselých katabolitů. Prevalence této poruchy stoupá s klesající GFR, z 2 % při GFR 1,0 – 1,5 ml/s/1,73 m² na 39 % při GFR < 0,3 ml/s/1,73 m² (35) event. na 19 % při GFR 0,25 – 0,3 ml/s/1,73 m² (36).

Metabolická acidóza má na organismus řadu nežádoucích účinků a při léčbě pacientů s chronickým selháním ledvin představuje tedy právě její korekce jeden z hlavních cílů. Nežádoucí vlivy metabolické acidózy jsou rozdílné u akutně vzniklé poruchy a u poruchy chronické.

U akutní metabolické acidózy jsou nejzávažnější negativní účinky na kardiovaskulární systém. Dochází k poklesu kontraktility myokardu, což následně vede k poklesu srdečního výdeje a spolu s vazodilatací k rozvoji hypotenze (37-40). Klinicky velmi závažné je rovněž snížení odpovědi na kate-

cholaminy v terénu acidózy (37,41). Vzhledem k tomu, že aktivita jednoho z glykolytických enzymů, 6-fosfofruktokinasy, je rovněž dependentní na optimálním pH, může být při akutní acidóze narušena i produkce energie na úrovni buňky (42).

Chronická metabolická acidóza je vázána, jak již bylo výše uvedeno, hlavně na onemocnění ledvin a je chápána jako jeden z uremických toxinů. Nežádoucí účinky metabolické acidózy jsou i zde závažné, kdy při poklesu sérových hydrogenuhličitanů pod 22 mmol/l narůstá mortalita (43). Při acidóze se významně zhoršuje průběh renální kostní nemoci, acidóza přímo stimuluje kostní resorpci a inhibuje tvorbu kosti, tvorbu D vitamínu a alteruje odpověď cílových orgánů na stimulaci parathormonem (44-45). Je narušena proteosyntéza, ke snížení produkce albuminu dochází již při poměrně malém poklesu sérových hydrogenuhličitanů pod 22mmol/l (36). Akceleruje svalový katabolismus zde se efekt acidózy uplatňuje již při poklesu sérových hydrogenuhličitanů pod 20 mmol/l (46). Mechanismem, který je za zvýšenou degradaci svalových proteinů přímo zodpovědný, je vyšší transkripce genů pro na ATP závislého systému ubiquitin-protein ligas (47-48).

U dětských pacientů s chronickým onemocněním ledvin je acidóza jedním z faktorů spoluodpovědných za retardaci růstu (49). V terénu metabolické acidózy je narušen metabolismus glukózy a zvyšuje se inzulinová rezistence. Podle dostupných prací je vysvětlením tohoto jevu pokles afinity receptorů pro inzulin na adipocytech (50-51), event. i pokles počtu těchto receptorů (50). Acidóza se rovněž může podílet na vyšší kumulaci β 2-mikroglobulinu, protože vede k jeho vyšší produkci, spekuluje se o jeho rychlejší disociaci z HLA komplexu I. třídy na povrchu buněk (52). V terénu chronického onemocnění ledvin (CKD) a metabolické acidózy byla popsána snížená sekrece hormonů štítné žlázy – thyroxinu a trijodthyroninu, roste hladina thyroideu stimulujícího hormonu (TSH) (53) Korekce acidózy naopak vede k nárůstu hladiny trijodthyroninu (54).

V poslední době se do popředí zájmu dostává vztah mezi metabolickou acidózou a rychlostí progresu CKD. Tento vztah byl pozorován v několika observačních studiích, v nichž byla nižší koncentrace hydrogenuhličitanů spojena s rychlejším poklesem GFR (43, 55-57)

Je popsáno několik patofyziologických mechanismů vedoucích k rychlejšímu poklesu GFR v terému metabolické acidózy. Při zvýšení renální produkce amoniaku je aktivován komplement (58), což společně se zvýšením produkce endothelinu (59) následně vede k progresivnímu tubulointersticiálnímu poškození. Synergicky v tomto smyslu působí i protrahovaná aktivace systému renin-angiotenzin (60-61).

1.5 SOUČASNÉ MOŽNOSTI LÉČBY METABOLICKÉ ACIDÓZY PERITONEÁLNÍ DIALÝZOU

Podle doporučení vypracovaných National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI), která se v současnosti celosvětově nejvíce používají, je cílem léčby metabolické acidózy v terénu CKD dosáhnout zvýšení sérové koncentrace hydrogenuhličitanů na hodnotu rovnou nebo vyšší než 22 mmol/l. Toto doporučení se vztahuje na pacienty v dialyzačním programu i pacienty, kteří jsou léčeni konzervativně (62-63). Podle evropských doporučení European Best Practical Guidelines (EBPG) je optimální hodnota hydrogenuhličitanů pro PD vyšší než 25 mmol/l, na druhou stranu pro HD pacienty je doporučeno 20-22 mmol/l, tedy méně než podle K/DOQI (64-65).

Podle posledních prací se však zdá, že dosažení vyšších hodnot může být, alespoň pro některé skupiny pacientů, spojeno s dalším benefitem. Jde hlavně o práce dokumentující příznivý vliv vyšších hodnot sérových hydrogenuhličitanů, event. jejich suplementace, na zpomalení poklesu GFR u pacientů s CKD nezávislým na náhradě jejich funkce (55-56,66-68). Ve studii zabývající se vlivem korekce metabolické acidózy na rychlost progresu CKD u afroamerické populace bylo nejlepších výsledků dosaženo při sérových koncentracích hydrogenuhličitanů 28-30 mmol/l (68).

Jedním z hlavních úkolů dialyzační léčby je korekce metabolické acidózy. Při HD je toho dosaženo přidáním hydrogenuhličitanů do dialyzačního roztoku a korekce je v souladu s charakterem metody intermitentní. V případě PD je korekce metabolické acidózy zajištěna přidáním bází/alkálií do peritoneálně dialyzačního roztoku. Touto bází může být hydrogenuhličitan, event. jeho metabolický prekurzor - laktát. V minulosti byl jako base do PD roztoku přidáván acetát. Od jeho užití bylo ustoupeno, protože je spojeno s vazodilatací a alterací peritoneální membrány ve smyslu hyperpermeability spojené se ultrafiltračním selháním a možná i vyšším rizikem rozvoje potenciálně fatální komplikace – sklerozující peritonitidy (69-70). Problémem při použití laktátu jako baze v PD roztoku je nízká biokompatibilita daná jeho nízkým pH (kolem 5,5) a nefyziologicky vysokou koncentrací laktátu (35 - 40mmol/l). Oba tyto faktory se nepříznivě odrážejí na funkci buněk peritonea (polymorfonukleárních neutrofilech, makrofázích a mezotheliálních buňkách) (71-77) a na buněčném energetickém metabolismu (78).

Pokud hodnotíme vliv těchto (laktátových) PD roztoků na korekci metabolické acidózy, je třeba si uvědomit, že silou řídící přesuny látek v průběhu PD léčby je difúze a konvekce navozená ultrafiltrací. Dochází tedy nejen ke vstřebávání laktátu z roztoku do krve, ale i k opačnému přesunu/ztrátám hydrogenuhličitanů z krve do roztoku. Na konci peritoneální výměny (cca po 4 - 6 hodinách od napuštění, tj. před tím, než je použitý PD roztok vypuštěn z peritoneální dutiny a nahrazen roztokem novým) se koncentrace hydrogenuhličitanů blíží jejich koncentraci v krvi (79-81) a spolu s nezbytnou ultrafiltrací negativně ovlivňují zisk bazí z dialyzačního roztoku (82). Výsledky studií zkoumajících vliv transportních charakteristik peritonea na transport bazí během PD léčby (79, 83-84) jsou kontroverzní. Vliv PD roztoku s icodextrinem na přísun bazí nebyl zatím zkoumán.

V současnosti se použití PD roztoků obsahujících hydrogenuhličitanu nebo kombinaci hydrogenuhličitanů s laktátem v klinické praxi rozšířilo, přičemž hlavním důvodem je právě vyšší biokompatibilita těchto roztoků prokázaná v preklinických a některých klinických studiích (85-89). Další možností jak zvýšit u PD pacientů příjem hydrogenuhličitanů je perorální suplementace, což může vést k lepší korekci ABR a zlepšení nutričního stavu pacientů (90). Z pohledu efektivity léčby bylo prokázáno, že metabolická acidóza perzistuje u nezanedbatelného počtu pacientů léčených PD (8 – 60%), zatímco metabolická alkalóza je přítomna u 17 – 27% těchto pacientů (38,91-95). U HD pacientů je zvýšená i snížená sérová koncentrace hydrogenuhličitanů spojena se zvýšením mortality a rizika hospitalizace (96-97). Naproti tomu u PD pacientů se mírná acidóza zdá být spojena se lepšími výsledky (97-98).

1.6 TRADIČNÍ PŘÍSTUP K ANALÝZE PORUCHY ACIDOBAZICKÉ ROVNOVÁHY

S narůstajícím objemem důkazů o významu poruch acidobazické rovnováhy a jejich léčby na lidské zdraví roste logicky i význam přikládáný přesné analýze jejich příčin. Vedle vývoje nezbytného technického vybavení, umožňujícího stanovovat jednotlivé parametry ABR, byl nutný rozvoj teoretických a posléze i prakticky klinicky využitelných přístupů k hodnocení ABR. Následně pak jejich postupná penetrace do běžné klinické praxe během druhé poloviny minulého století.

Z řady historických důvodů je obvyklou veličinou popisující nám stav ABR hodnota pH. Z pohledu pochopení Stewartova – Fenclova principu, tj. principu zachování elektroneutality, je třeba mít neustále na mysli, že hodnota pH je pouze jinak vyjádřenou koncentrací vodíkových kationtů $[H^+]$. Jde o záporný dekadický logaritmus této koncentrace (99):

$$pH = -\log [H^+]$$

Ke správnému pochopení vztahu mezi pH a $[H^+]$ nesmíme zapomenout na to, že jde o logaritmus záporný. S rostoucí $[H^+]$ hodnota pH klesá, s klesající $[H^+]$ naopak hodnota pH stoupá.

To, že se normální pH arteriální krve pohybuje v rozmezí 7,36 – 7,44, je dobře známým faktem. Teprve převedeme-li si toto rozmezí zpět na $[H^+]$, zjistíme, o jak malý rozptyl hodnot se jedná. $[H^+]$ se pohybuje mezi 35 – 44 nmol/l. Vzhledem k tomu, že aktivita většiny enzymů v organismu je vázána na právě toto optimální pH, je jeho udržení z pohledu organismu nezbytné. Přestože je mezi $[H^+]$ a pH vztah logaritmický, lze ho v úseku hodnot vyskytujících se v tělesných tekutinách (snad jen s výjimkou žaludeční šťávy) chápat a pracovat s ním jako se vztahem lineárním.

K udržení optimálního pH disponuje organismus řadou mechanismů. Funkce plic umožňující odstranění produkovaného CO_2 a funkce ledvin, o níž je pojednáno níže, představuje ty zásadní. Nástup plného účinku kompenzačních metabolických mechanismů, zprostředkovaných ledvinami, trvá řadu hodin

až dní. Respirační mechanismy nastupují podstatně rychleji, a to již během několika minut. Přesto by ani kombinace těchto mechanismů sama nemohla zabránit nežádoucím prudkým výkyvům pH. To je smyslem existence nárazníkových systémů tzv. pufrů, které jsou tvořeny kombinací slabé kyseliny a její soli. Slabá kyselina disociuje v roztoku nepatrně, její sůl disociuje prakticky úplně. Přidáním silné kyseliny, vzniká slabá kyselina a sůl aniontu silné kyseliny s kationtem soli slabé kyseliny pufru. Přidáním silné alkálie, vznikne sůl slabé kyseliny s kationtem alkálie a voda. Obě reakce vedou k minimalizaci výchyly pH (100).

Kvantitativně je nejvýznamnější pufr hydrogenuhličitanový, který představuje 50% celkové nárazníkové kapacity krve (101). Vzhledem ke svému zásadnímu významu je právě tento pufr chápán v tradičním pojetí jako klíčový a poruchy ABR jsou hodnoceny podle jeho změn. Jeho jednotlivými komponentami jsou oxid uhličitý (CO_2) a hydrogenuhličitanový aniont (HCO_3^-). Jejich vzájemný vztah je charakterizován jako:



Kvantitativně tento vztah popisuje Hendersonova – Hasselbalchova rovnice, která je základním prvkem tradičního hodnocení ABR:

$$\text{pH} = 6,1 + \log [\text{HCO}_3^-] / 0,03 \times \text{pCO}_2$$

Přičemž 6,1 představuje záporný dekadický logaritmus disociační konstanty kyseliny uhličitě, $[\text{HCO}_3^-]$ je zadáváno v mmol/l. Parametr pCO_2 představuje parciální tlak oxidu uhličitého v mmHg, z analytických důvodů nahrazuje jeho rozpuštěné množství v rovnici koncentraci kyseliny uhličitě $[\text{H}_2\text{CO}_3]$. Podle tradičního chápání je pak z této rovnice vyvozován kauzální vztah mezi vzestupem $[\text{HCO}_3^-]$ vedoucím ke zvýšení hodnoty pH, a naopak jejího snížení při poklesu $[\text{HCO}_3^-]$.

Z klinického pohledu je nutno v diferenciální diagnostice metabolické acidózy zodpovědět, zda je či není přítomna kumulace kyselých katabolitů. V tradičním přístupu hodnocení ABR je tato otázka řešena na základě výpočtu aniontové mezery – anion gap (AG):

$$AG = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$$

Vstupní proměnné zadávané v mmol/l.

Jak je z rovnice patrné, hodnota AG vyjadřuje množství (mmol/l) aniontů jiných než Cl^- a HCO_3^- , tedy množství tvořené především disociovaným albuminem, fosfáty a běžně nestanovovanými anionty (UA^-). UA^- mohou být tvořeny jak látkami endogenními (laktát, ketolátky, sulfáty), tak exogenními, event. jejich metabolity (kyselina mravenčí, oxaláty, salicyláty...). Ukazuje se, že pokud má AG podat klinicky přínosnou odpověď ve smyslu rozlišení, zda je přítomna významná retence UA^- , je třeba jeho hodnotu korigovat s ohledem na sníženou, event. zvýšenou, koncentraci albuminu. Tato korekce pak celkově zlepšuje jeho vypovídací hodnotu (102). Pokles koncentrace albuminu o 10g/l totiž snižuje AG o přibližně 2-3 mmol/l (103). Korekce je prováděna podle následující rovnice (104):

$$AG_{kor} = AG + 0.25 \times (Alb_{norm.} - Alb_{změřený})$$

Jako normální hodnota albuminu ($Alb_{norm.}$) je obvykle chápána hodnota 40 g/l, ve stejných jednotkách je zadávána i reálně změřená koncentrace albuminu.

Korekce AG na hladinu albuminu je jedinou reflexí tradičního hodnocení ABR na existenci dalšího významného pufru, kterým je plasmatický albumin. Ten spolu s dalšími bílkoviny představuje asi 7% celkové pufrovací kapacity krve. Vliv plasmatických fosfátů (5% pufrovací kapacity krve) je v tradičním pojetí ignorován zcela.

Tradiční způsob hodnocení ABR je v klinické praxi dobře zavedený, je srozumitelný a jeho aplikace nevyžaduje od klinika (vyjma AG) složitějších výpočtů. Při hodnocení paralelně s celkovým klinickým obrazem umožňuje správně vyhodnotit řadu poruch ABR. Tato analýza, odkázaná ve své metabolické části pouze na koncentraci hydrogenuhličitanů a AG, si však v řadě případů nemůže činit ambice na rozkrytí pravých příčin poruchy ABR. Na jejím základě například není možné ani spolehlivě určit důvod, proč má podání fyziologického roztoku acidifikující efekt.

1.7 STEWARTŮV-FENCLŮV PRINCIP V HODNOCENÍ PORUCH ACIDOBAZICKÉ ROVNOVÁHY

Jak již bylo výše zmíněno, ABR má dvě základní komponenty: respirační a metabolickou. Úloha respiračního systému spočívá v udržování odpovídajícího parciálního tlaku oxidu uhličitého v krvi ($p\text{CO}_2$). Orgánem umožňujícím výměnu plynů a tím i CO_2 jsou plíce. Mechanismy, kterými je $p\text{CO}_2$ udržován, jsou odstraňování nebo naopak retence CO_2 . Do tohoto procesu zasahuje i řada dalších orgánů. Vzhledem k zaměření této práce se nebudeme rozbořem fungování respiračního systému a respiračních poruch ABR dále zabývat. Pro další výklad je třeba konstatovat, že hodnocení $p\text{CO}_2$ jako veličiny charakterizující respirační komponentu ABR, je společné všem přístupům hodnocení ABR.

K popisu poruchy ABR mající za cíl stanovení její příčiny a umožňující následně její kauzální léčbu je možno použít několik přístupů.

Jak již bylo výše zmíněno, je podle tradičního pojetí metabolická komponenta ABR prezentována sérovou koncentrací hydrogenuhličitanů, event. přebytku bází – base excess (BE). Hromadění kyselých katabolitů je hodnoceno na základě přebytku aniontů – anion gap (AG). Vzhledem k ovlivnění hodnoty AG je tento ještě korigován na sérovou koncentraci albuminu (AG_{kor}).

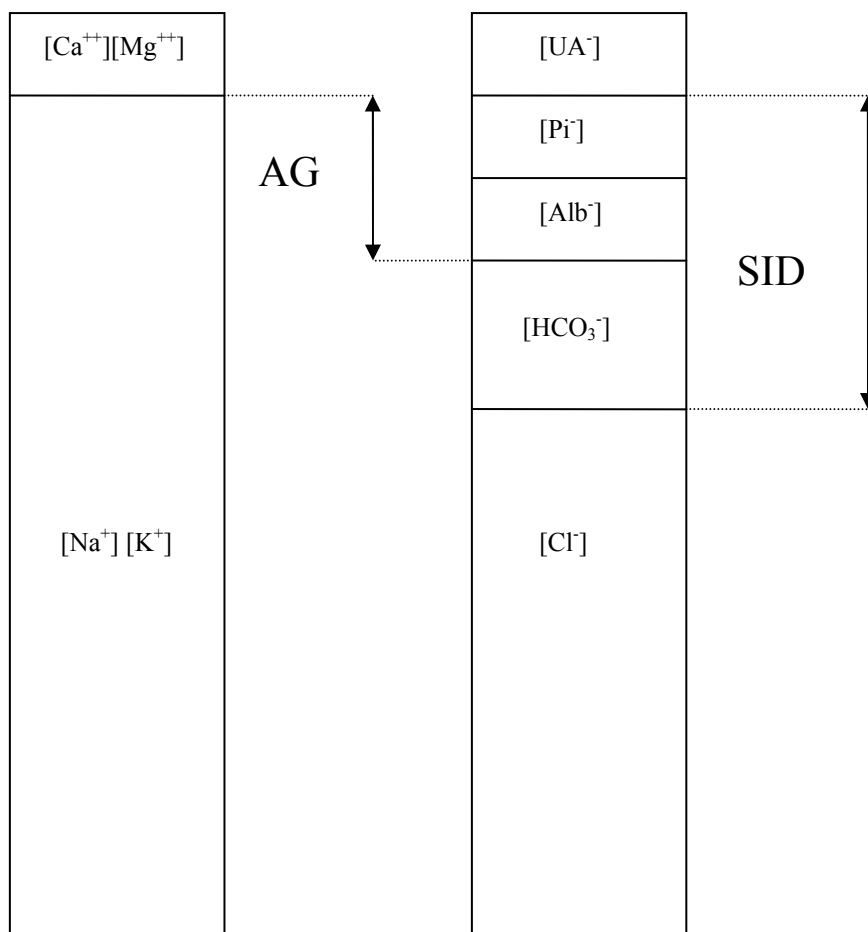
Jako příčina rozvoje metabolické acidózy u nemocných s CKD je tradičně chápána retence netěkavých kyselin daná nemožností jejich exkrece při omezené GFR v kombinaci se sníženou syntézou hydrogenuhličitanů. Logickým vyústěním těchto procesů je pak rozvoj metabolické acidózy se zvýšeným AG (105-107). Práce z poslední doby však naznačují i jiné možné patofyziologické mechanismy rozvoje této poruchy ABR, které nemohou být rozpoznány při analýze ABR pomocí tradičních přístupů založených na hodnocení hydrogenuhličitanů (108).

V 80.tých letech minulého století byl Stewartem formulován zcela nový princip přístupu k hodnocení poruch ABR založený na fyzikálně-chemických základech, který byl pro použití v klinické praxi dále rozveden jeho pokračovateli Fenclem a Figgem (109-111). Hlavní zákonitostí, na které je tento přístup postaven, je podmínka zachování elektroneutrality plasmy, kde musí být za všech okolností dodr-

žena rovnováha mezi kationty a anionty. Tuto podmínku lze nejlépe demonstrovat pomocí tzv. gamblegramů. Gamblegramy jsou grafy se dvěma stejně vysokými sloupci, přičemž v levém sloupci je znázorněna suma všech kationtů a v pravém aniontů (obr.1). Jsou používány od konce 30.tých let minulého století, kdy je poprvé uvedl Dr.J.L.Gamble (99).

Tento přístup umožňuje hodnocení stavu ABR založené ne pouze na koncentraci hydrogenuhličitanů, ale především na hodnocení tzv. nezávislých proměnných. Až ty jsou totiž zodpovědné za změny koncentrace hydrogenuhličitanů a následně i pH plasmy. Hydrogenuhličitaný tedy v tomto pojetí nejsou chápány, na rozdíl do tradičních přístupů, jako veličina centrální, ale pouze jako veličina pasivně reagující na změny složení vnitřního prostředí.

Obrázek 1.



Těmito nezávislými proměnnými jsou (99):

- a) diference silných iontů – zdánlivá a efektivní (strong ion difference apparent a effective SID_a , a SID_e). Jako silné ionty jsou označovány ionty silných elektrolytů, které jsou v biologických roztocích trvale plně disociovány. Kvantitativně významnými silnými kationty jsou sodík (Na^+), draslík (K^+), vápník (Ca^{2+}) a hořčík (Mg^{2+}), z aniontů pak chloridy (Cl^-) a běžně nestanovované anionty (UA^-), které jsou ve shodě s tradičním chápáním tvořené ketolátkami, sulfáty, laktátem a exogenními kyselinami.

Zdánlivá diference silných iontů (SID_a) je rozdílem mezi součtem koncentrací silných kationtů, kterými jsou Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} a koncentrací silného aniontu chloridového (Cl^-):

$$SID_a = [Na^+] + [K^+] + 2[Ca^{2+}] + 2[Mg^{2+}] - [Cl^-]$$

Vzhledem k přítomnosti běžně nestanovovaných iontů (UA^-), je nutno dále vypočítat efektivní diferenci silných iontů (SID_e). Tato veličina je tou zásadní a od ní se odvíjí další hodnocení poruchy ABR. SID_e se často promiskue označuje na SID. Vypočítává se následujícím postupem:

$$SID_e = SID_a - [UA^-] = [Na^+] + [K^+] + 2[Ca^{2+}] + 2[Mg^{2+}] - [Cl^-] - [UA^-]$$

Při zachování elektroneutality plasmy a vzhledem k nutnosti vyloučení běžně nestanovované hodnoty $[UA^-]$ z výpočtu, je možno SID_e vypočítat jako:

$$SID_e = [HCO_3^-] + [Alb^-] + [Pi^-]$$

kde

$[Alb^-]$ a $[Pi^-]$ reprezentují náboje nesené anionty albuminu a fosfátů (mmol/l):

$$[\text{Alb}^-] = [\text{Alb}] \times (0,1204 \times \text{pH} - 0,625)$$

$$[\text{Pi}^-] = [\text{Pi}] \times (0,309 \times \text{pH} - 0,469)$$

- b) Suma těchto nábojů ($[\text{Alb}^-]$ a $[\text{Pi}^-]$) je jako koncentrace slabých netěkavých kyselin (A_{tot}) dalším nezávislým ukazatelem stavu ABR.

$$A_{\text{tot}} = [\text{Alb}^-] + [\text{Pi}^-]$$

- c) Pro přiblížení se tradičnímu chápání hodnocení ABR je někdy používána jako další veličina tzv. strong ion gap (SIG), který představuje rozdíl mezi SID_a a SID_e . Jak je patrné z výše uvedených rovnic je to však pouze jiné označení pro $[\text{UA}^-]$.

$$\text{SIG} = \text{SID}_a - \text{SID}_e$$

S ohledem na běžné koncentrace iontů zavzatých do výpočtu SID je evidentní, že dominantní vliv na jeho velikost mají koncentrace Na^+ a Cl^- , resp. jejich rozdíl - natriochloridová diference. Důležitý je fakt, že natriochloridová diference se může výrazně měnit i pokud jsou její jednotlivé komponenty nadále ve fyziologickém rozmezí, které je značně široké. Právě zvýšená koncentrace chloridů, v některých případech kombinovaná s poklesem koncentrace sodíku, byla hodnocena jako hlavní příčina poklesu SID a tím způsobeného rozvoje metabolické acidózy u pacientů s CKD v predialýze (108). Z tohoto pohledu se jako potenciálně významná jeví popisovaná hyponatrémie a hypochloridémie při PD léčbě s použitím PD roztoku obsahujícího glukózový polymer icodextrin (8, 112-113). Efekt této změny vnitřního prostředí na ABR nebyl dosud studován.

Potenciál k významnému ovlivnění velikosti SID má i koncentrace UA^- .

Hodnota A_{tot} je součtem nábojů nesených slabými netěkavými kyselinami, albuminem a fosfáty. Abnormální hodnoty albuminu a fosfátů jsou u PD a HD pacientů běžné a jde nejčastěji o hypalbuminémii a hyperfosfatémii (114-118). Vliv hypalbuminémie a hyperfosfatémie byl u nemocných s CKD dosud studován pouze omezeně (108).

Vliv hypalbuminémie na hodnocení ABR byl však rozsáhle studován v populaci kriticky nemocných pacientů, kde je její výskyt rovněž vysoký.

Diskuze s cílem určit, zda je celkově složitější výpočet parametrů, nutných k analýze ABR podle Stewarta – Fencla, vyvážen klinickým přínosem nemá zatím jasný závěr (119). Existují studie na kriticky nemocných pacientech, které prokazují, že hodnota SIG je lepším prediktorem rizika úmrtí než koncentrace laktátu, AG nebo BE (120-121). Jiné práce však výhodu této analýzy neprokázaly (122-123).

2. CÍLE STUDIE

Vyhodnocení stavu ABR a léčba jeho poruch je nedílnou součástí péče o pacienta s akutním i chronickým onemocněním ledvin. Přestože Stewartův – Fenclovův princip hodnocení poruch ABR je k dispozici již několik desetiletí, nebyl dosud systematicky aplikován na peritoneálně dialyzované pacienty a nebyla publikována žádná práce s tímto zaměřením.

Primárním cílem naší studie je analyzovat stav ABR u pacientů s chronickým selháním ledvin léčených PD s použitím tradičního a Stewartova – Fenclova principu. Pomocí těchto přístupů ověřit zda ve studované populaci trvá metabolická acidóza a do jaké míry je navozena retencí acidifikujících látek.

Z výsledků dříve provedených studií, s použitím laktátových PD roztoků, je znám vztah mezi přesuny bazí mezi krví a PD roztokem a transportními charakteristikami peritonea. Byl prokázán vztah mezi transportními charakteristikami a přísunem laktátu, stejně jako přísunem bazí (80,83-84). Méně jasný je však vztah mezi dialyzačními ztrátami hydrogenuhličitanů a transportními charakteristikami peritonea, který byl v jedné práci rovněž popsán (83) v další již nebyl potvrzen (84). V době provedení naší studie nebyla publikována práce zkoumající tyto vztahy při použití roztoků obsahujících kombinaci hydrogenuhličitanů a laktátu nebo icodextrin.

Sekundárními cíli naší práce tedy bylo zjistit, zda transportní charakteristiky peritonea, představované poměrem kreatininu v dialyzátu ku plasmě (D/P_{creat}) a mass transport coefficient kreatininu ($MTAC_{\text{creat}}$), mají vliv na přísun bazí při PD léčbě s použitím PD roztoku obsahujícího kombinaci hydrogenuhličitanů a laktátu. Dále pak, zda je přísun bazí ovlivněn předcházející noční výměnou s použitím PD roztoku obsahujícího icodextrin.

3. METODIKA

Pro účely naší studie, tj. vyšetření stavu ABR (primární cíl skupina A, viz tabulka 1), bylo vyšetřeno celkem 17 pacientů (10 mužů) s chronickým selháním ledvin léčených PD. Průměrný věk byl 60,7 (22 - 84) roků, průměrná doba léčby PD 25,7 (1 - 147) měsíců. Průměrná reziduální diuréza byla 848 (0 - 2000) ml/24 hodin, 5 pacientů bylo anurických s diurézou menší než 100ml/24 hodin. Kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou (CAPD) bylo léčeno 13 pacientů. Automatizovanou peritoneální dialýzou (APD) byli léčeni 2 pacienti, ti byli 2 dny před provedením studijních odběrů převedeni na CAPD. Zbylí 2 pacienti byli, vzhledem k parciální reparaci RRF, léčeni pouze jednou noční výměnou (intermittentní peritoneální dialýza - IPD) roztokem obsahujícím icodextrin (Extraneal[®], Baxter, Castelbar, Irsko - viz tabulka 2), v němž je jako baze použit laktát v koncentraci 40 mmol/l. Icodextrin byl v noční výměně užit rovněž u 8 pacientů léčených CAPD.

Pro účel vyšetření transportu bazí (sekundární cíle naší studie skupina T) bylo složení studované skupiny změněno. Jeden z pacientů byl pro nekompletní vyšetření dialyzátu vyřazen, bylo vyšetřeno navíc 5 dalších pacientů. Celkem se tedy skupina rozšířila o 4 pacienty léčené CAPD, bylo tedy vyšetřeno 21 pacientů (13 mužů) s chronickým selháním ledvin léčených PD. Průměrný věk byl 58,8 (22 - 84) roků, průměrná doba léčby PD 22,6 (1-147) měsíců. Mimo 2 pacientů na IPD byl icodextrin použit v noční výměně u 7 CAPD pacientů. Průměrná reziduální diuréza činila 1065 (0-2100) ml/24 hodin.

Příčinou chronického selhání ledvin byla diabetická nefropatie v 7 případech, glomerulonefritidy v 7 případech, polycystická choroba ledvin a tubulointersticiální nefritida po 2 případech a obstrukční nefropatie, bilaterální nefrektomie a hypertenzní nefroskleróza po jednom případě. Ani po rozšíření skupiny neužíval žádný z pacientů perorální suplementaci hydrogenuhličitany. Pokud jde o preskripci vazačů fosfátů, pak 5 pacientů (24%) užívalo sevelamer v průměrné dávce 2080mg/den a 14 pacientů (67%) užívalo kalcium karbonát v průměrné dávce 2700 mg/den, jeden pacient (5%) užíval lanthan karbonát.

Tabulka 1. Charakteristiky studovaných skupin

	Skupina A (n = 17)	Skupina T (n = 21)
Věk (roky) *	60,7 (22 - 84)	58,8 (22 - 84)
Muži	10	14
Průměrná doba léčby PD (měsíce) *	25,7 (1-147)	22,6 (1-147)
Anurie	5	3
Reziduální diuréza (ml/24 hod) *	848 (0 - 2000)	1065 (0 - 2100)
CAPD	13	17
APD	2	2
IPD	2	2
Příčina selhání ledvin:		
- diabetická nefropatie	6	7
- chronická glomerulonefritis	6	7
- polycystická choroba ledvin	2	2
- chronická tubulointersticiální nefritis	1	2
- bilaterální nefrektomie	1	1
- hypertenzní nefroskleróza	1	1
- obstrukční nefropatie	0	1

* Průměr(min-max)

Noční výměna trvala v souladu s běžnou klinickou praxí od 22⁰⁰ do 8⁰⁰. Základním roztokem použitým ve studii byl glukózový PD roztok obsahující kombinaci hydrogenuhličitanů (25 mmol/l) a laktátu (15 mmol/l) (Physioneal[®], Baxter, Castelbar, Irsko - viz tabulka 2).

Tabulka 2. Složení použitých dialyzačních roztoků

	Physioneal[®] (hodnoty deklarované výrobce)	Physioneal[®] (vlastní měření) Průměr(min-max)	Extraneal[®] (hodnoty deklarované výrobce)
Glukóza (mmol/l)	126	131,3 (126,3 – 134,4)	0
Sodík (mmol/l)	132	130,7 (127,0 – 133,0)	133
Chloridy (mmol/l)	95	93,7 (92,0 – 95,0)	96
Vápník (mmol/l)	1,25	1,23 (1,20-1,30)	1,75
Hořčík (mmol/l)	0,25	Nestanoveno	0,25
Hydrogenuhlíčitany (mmol/l)	25	26,3 (24,3 – 27,5)	0
Laktát (mmol/l)	15	16,9 (16,3 – 17,4)	40
pH	7,40	7,37 (7,26 – 7,42)	5 – 6

Preskripce PD i použití icodextrinových roztoků bylo individualizováno, vycházelo z klinických potřeb konkrétního pacienta a bylo založeno na výsledku posledního peritoneálního ekvilibračního testu (124). Příčinou selhání ledvin byla diabetická nefropatie v 6 případech, glomerulonefritidy v 6 případech, polycystická choroba ledvin ve 2 a tubulointersticiální nefritida, bilaterální nefrektomie a hypertenzní nefroskleróza po jednom případě. Rovněž byla vyšetřena kontrolní skupina sestávající se z 17 dobrovolníků (8 mužů), průměrného věku 42,7 (22 - 77) roků s normální funkcí ledvin.

Pacienti i dobrovolníci byli ve stabilním klinickém stavu, bez klinických či laboratorních známek probíhajícího infektu a bez anamnézy infekce včetně peritonitidy v posledních 3 měsících před zahájení studie. Žádný z pacientů neužíval perorální suplementaci hydrogenuhličitanů. Pokud jde o preskripci vazáčů fosfátů, pak 4 pacienti (23,5%) užívali sevelamer hydrochlorid v průměrné dávce 2000mg/den a 13 pacientů (76,5%) užívalo kalcium karbonát v průměrné dávce 2400mg/den. Furosemidem bylo léčeno 10 pacientů (58,8%), přičemž průměrná dávka byla 145,5 mg/den. Stejný počet pacientů užíval ACE inhibitory a/nebo sartany. K výpočtu dávky PD a transportních charakteristik peritonea byl užit program PD Adequest[®] (version 2.0, Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, USA). Reziduální renální funkce vycházena z hodnocení reziduální GFR vypočítané z 24 hodinového sběru moči a stanovené jako průměr clearance kreatininu a urey (125).

Mimo běžné biochemické vyšetření (ionty, urea, kreatinin, albumin) byl navíc stanoven laktát (Olympus AU 640, Chemelex, Barcelona, Španělsko). Albumin byl měřen pomocí metody používající bromcresolovou zeleň. Parametry ABR a ionizované kalcium bylo stanoveno na analyzátoru krevních plynů (ABL 700, Radiometer, Bronshoj, Dánsko), který vypočítává koncentraci hydrogenuhličitanů ze změřené hodnoty pCO₂ a pH. Stejný analyzátor byl použit i pro stanovení parametrů ABR ve vzorcích dialyzátu (viz níže). Vzorky kapilární krve a dialyzátu byly po odběru okamžitě na ledu transportovány do laboratoře, čas od odběru do stanovení nepřesáhl 20 minut (126-127). Biochemická vyšetření probíhala v laboratořích Ústavu klinické biochemie a hematologie FN Plzeň. Referenční meze sledovaných parametrů jsou uvedeny v tabulce 3.

Během standardního 4 hodinového peritoneálně ekvilibračního testu (PET) (124) byly za anaerobních podmínek odebrány vzorky PD dialyzátu standardně v časech 0, 2 a 4 hod. Vzorek v čase 0 hod je roztok odebraný krátce po napuštění do peritoneální dutiny. Jde tedy o směs nového PD roztoku a zbytku dialyzátu po předchozí výměně. Ve vzorcích byla stanovena koncentrace laktátu a hydrogenuhličitanů. Ve stejných intervalech byly odebrány i vzorky kapilární krve, venózní krev byla odebrána v časech 0 a 4

hod. Studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací, byla schválena lokální etickou komisí a všichni pacienti podepsali před vstupem do studie informovaný souhlas.

K praktickým výpočtům parametrů ABR dle Stewartova – Fenclova principu byly využity následující rovnice (99,104,111,128):

$$\text{SID}_e = [\text{HCO}_3^-] + [\text{Alb}^-] + [\text{Pi}^-] \quad (1)$$

kde

$$[\text{Alb}^-] = [\text{Alb}] \times (0,1204 \times \text{pH} - 0,625) \quad (2)$$

a

$$[\text{Pi}^-] = [\text{Pi}] \times (0,309 \times \text{pH} - 0,469) \quad (3)$$

$[\text{Alb}^-]$ a $[\text{Pi}^-]$ představují náboj nesený uvedenými ionty.

$$[\text{UA}^-] = \text{SID}_a - \text{SID}_e = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + 2[\text{Ca}^{2+}] + [\text{Mg}]^* - [\text{Cl}^-] - \text{SID}_e \quad (4)$$

^{*)} Z důvodu praktické nemožnosti stanovit koncentraci ionizovaného hořčíku a vzhledem k jeho relativně nízké hodnotě, a tudíž téměř nulovému potenciálu významněji měnit celkové výsledky, jsme vycházeli z předpokladu, že jeho hodnota se přibližně rovná polovině celkového, a jako taková již nebyla násobena dvěma.

Dále byly počítány hodnoty AG nutného k vyhodnocení získaných dat pomocí tradičního přístupu:

$$\text{AG} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{HCO}_3^-] \quad (5).$$

Vzhledem k nutnosti korekce na změněné hodnoty sérového albuminu, byl počítán korigovaný AG (AG_{kor})(104):

$$\text{AG}_{\text{kor}} = \text{AG} + 0.25 \times (\text{Alb}_{\text{norm.}} - \text{Alb}_{\text{změřený}}) \quad (6)$$

Za hodnotu $\text{Alb}_{\text{norm.}}$ byla vzhledem k referenčním mezím naší laboratoře dosazována hodnota 44g/l.

Hodnota AG byla dále korigována na hladiny albuminu, fosfátů a laktátu (111):

$$\text{AG}_{\text{kor}} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]) - (0,2 \times [\text{Alb}]) - (1,5 \times [\text{Pi}]) - [\text{laktát}] \quad (7)$$

Byla počítána diference mezi AG a $[\text{Alb}^-]$ (AG - Alb^- diference) a natriochloridový (Na/Cl) poměr.

Přísun bází při PD byl počítán jako (84):

(objem napuštěného PD roztoku x koncentrace baze) – (objem vypuštěného PD roztoku x koncentrace baze)

Ke srovnání skupin pacientů a zdravých dobrovolníků byl užit nepárový t-test. Korelace mezi jednotlivými proměnnými byla určena pomocí Spearmanova rank order correlation testu. Multivariační analýza nebyla vzhledem k relativně malému počtu pacientů prováděna.

4. VÝSLEDKY

4.1 ANALÝZA STAVU ABR POMOCÍ STEWARTOVA – FENCLOVA PRINCIPU

V tabulce 3. jsou přehledně uvedeny základní biochemické parametry a vypočítané hodnoty ABR ve skupinách PD pacientů a zdravých dobrovolníků.

Pouze u 3 pacientů (17,6 %) byla zjištěna hodnota pH pod dolní mezí normy a u stejného počtu pacientů nad horní mezí normy. Celkem 6 pacientů (35,3 %) mělo koncentraci hydrogenuhličitánů v krvi pod 22 mmol/l. Hodnota nad 26 mmol/l, resp. nad 28 mmol/l, byla zjištěna pouze u 2 (11,8 %), resp. jednoho (5,9 %), pacienta. Zvýšení hodnoty pCO₂ nebylo v našem souboru zaznamenáno, naproti tomu snížení pCO₂ bylo přítomno ve 4 případech (23,5 %). Mediánová hodnota albuminu se nacházela v normálním pásmu, ale téměř u jedné čtvrtiny pacientů (4 případy) byla přítomna hypalbuminémie. Přestože mediánová hodnota sérových fosfátů byla pouze lehce vyšší než je norma, mírnou hyperfosfatémií jsme zaznamenali u téměř poloviny, tj. u 8 pacientů. Mediánové hodnoty natrémie a chloridémie byly v normě, hyperchloridémie, resp. hypochloridémie, byla přítomna pouze v jednom (5,9 %), resp. 4 případech (23,5 %).

Tabulka 3. Biochemické charakteristiky studované skupiny A a kontrolní skupiny

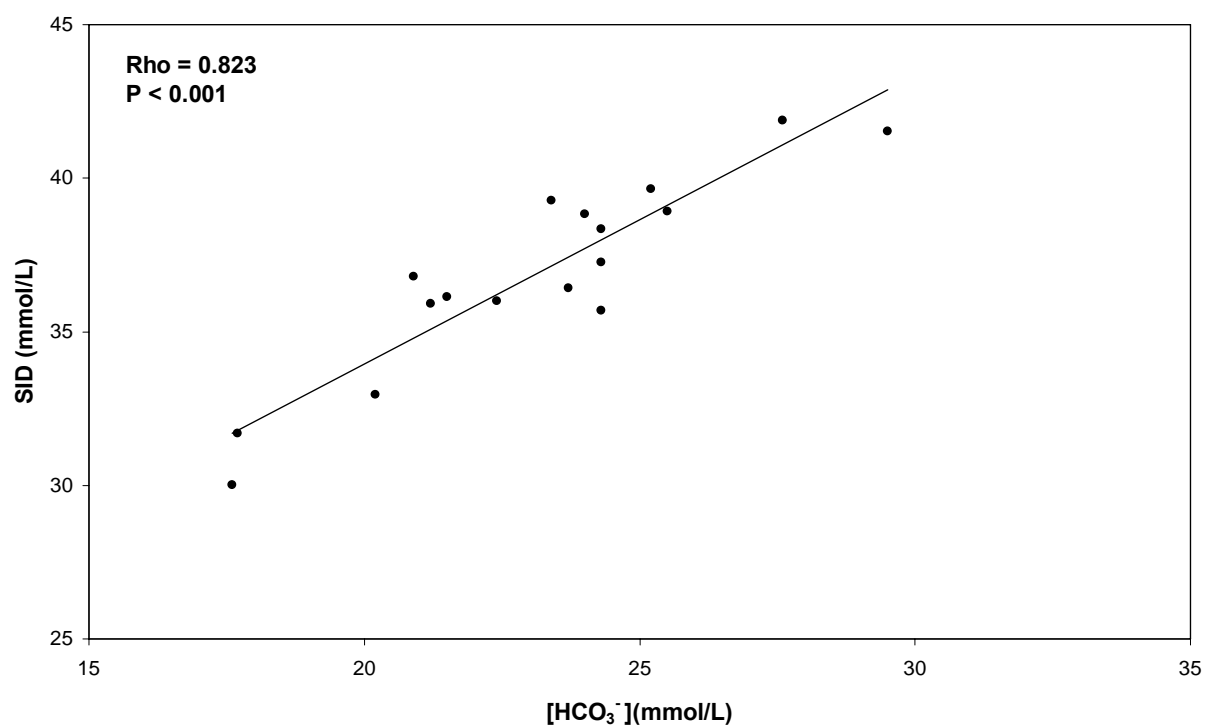
	PD pacienti Medián (min-max)	Kontrolní skupina Medián (min-max)	Referenční meze
pH ^a	7,41 (7,27 – 7,48) *	7,45 (7,39 – 7,48)	7,36 – 7,44
HCO ₃ ^{- a} (mmol/l)	23,7 (17,6 – 29,5)	24,3 (20,0 – 26,6)	22,0 – 26,0
pCO ₂ ^a (kPa)	5,1 (4,6 – 5,7)	4,9 (3,9 – 5,7)	4,8 – 5,8
Base exces ^a (mmol/l)	- 0,2 (- 8,3 – 5,9)	0,1 (-2,5 – 2,4)	-2,5 – 2,5
Anion gap (mmol/l)	20,2 (16,0 – 24,9) **	18,2 (11,3 – 21,4)	14,0 – 18,0
Anion gap korigovaný na albumin, fosfáty a laktát (mmol/l)	12,48 (9,48 – 17,77)***	8,43 (1,74 – 13,27)	–
Anion gap korigovaný na albumin (mmol/l)	20,68 (18,43 – 25,80)***	16,33 (9,88 – 20,78)	14,00 – 18,00
Rozdíl mezi AG a [Alb ⁻] (mmol/l)	8,78 (7,12 – 14,50) ***	4,22 (-1,98 – 8,71)	–
Laktát (mmol/l)	1,43 (0,99 – 2,46)	1,06 (0,76 – 2,81)	0,60 – 2,40
SID _e (mmol/l)	36,26 (29,49 – 41,32) **	39,29 (35,31 – 42,46)	37,00 – 41,00
Natriochloridová diference (mmol/l)	39,0 (31,0 – 44,0)	37,0 (31,0 – 40,0)	–
Natriochloridový poměr	1,39 (1,28 – 1,47)	1,36 (1,28 – 1,40)	–
Korigované chloridy (mmol/l)	101,08 (95,04 – 109,65)	103,0 (100,28 – 109,00)	102 – 105
[UA ⁻] (mmol/l)	9,10 (6,02 – 14,01) ***	5,41 (- 0,56 – 9,54)	6,00 – 10,00
Sodík (mmol/l)	138 (134 – 143) **	141 (139 – 145)	132 – 145
Chloridy (mmol/l)	100 (93 – 112) ***	103 (101 – 109)	97 – 108
Draslík (mmol/l)	4,2 (3,3 – 4,8)	4,1 (3,6 – 4,6)	3,8 – 5,2
Vápník celkový (mmol/l)	2,22 (1,72 – 2,64)	2,30 (2,17 – 2,49)	2,10 – 2,60
Vápník ionizovaný ^a (mmol/l)	0,98 (0,49 – 1,35) ***	1,19 (1,00 – 1,34)	1,13 – 1,32
Hořčík (mmol/l)	0,86 (0,62 – 1,09)	0,89 (0,78 – 1,05)	0,80 – 1,10
Albumin (g/l)	39,7 (28,8 – 43,4) ***	49,0 (45,4 – 53,5)	35,0 – 53,0
Fosfáty (mmol/l)	1,60 (0,83 – 2,54) ***	1,12 (0,92 – 1,43)	0,70 – 1,60
Kreatinin (μmol/l)	612 (358 – 1200) ***	87 (65 – 105)	50 – 128
Urea (mmol/l)	15,5 (8,6 – 34,6) ***	4,7 (3,3 – 6,3)	2,5 – 8,3
Reziduální renální funkce (ml/min)	5,62 (0 – 10,25)	–	–
Kt/Vurea	1,93 (1,33 – 3,64)	–	–
Celková týdenní clearance kreatininu	87,95 (36,08 – 142,85)	–	–
D/P _{creat} 4. hodina PET	0,78 (0,60 – 0,85)	–	–
MTAC _{creat} (ml/min)	13,44 (8,54 – 17,75)	–	–

Rozdíly mezi skupinami: *p < 0,05; **p < 0,01 ; ***p < 0,001

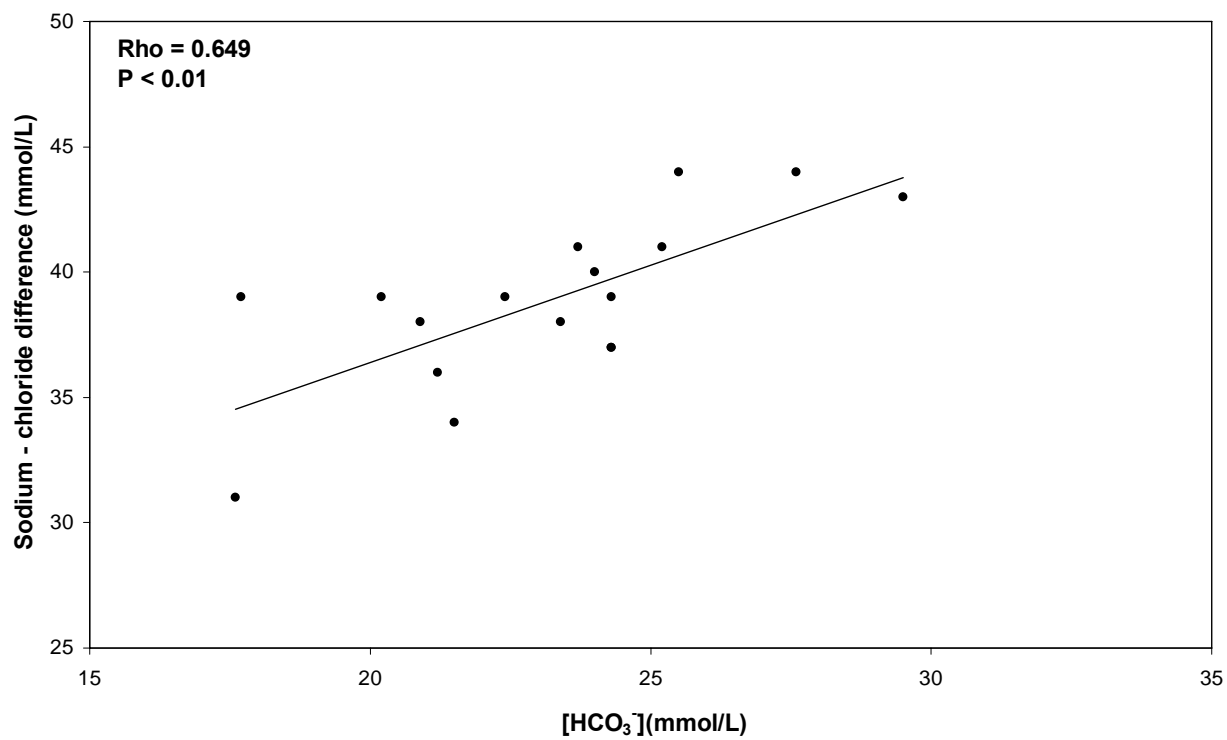
Vysvětlivky: ^a) kapilární krev

Naším cílem bylo nalezení vztahu mezi koncentrací hydrogenuhličitanů v krvi a dalšími hodnotami. Byla zjištěna těsná pozitivní korelace s SID_e (graf 1), dále pak s natriochloridovou diferencí ($[Na^+ - Cl^-]$ difference) (graf 2), a negativní korelace s RRF ($Rho = - 0,517$; $p < 0,05$). Korelace mezi hydrogenuhličitanými a natrémii, resp. chloridémii, nalezena nebyla. Natriochloridová difference pozitivně korelovala s SID_e ($Rho = 0,653$; $p < 0,01$) a negativně se sérovými chloridy ($Rho = - 0,792$; $p < 0,001$). Nebyla nalezena korelace mezi velikostí natriochloridové difference a natrémii. Koncentrace $[UA^-]$ nekorelovala s SID_e ani hydrogenuhličitanými.

Graf 1. Korelace mezi koncentrací hydrogenuhličitanů v krvi a SID_e



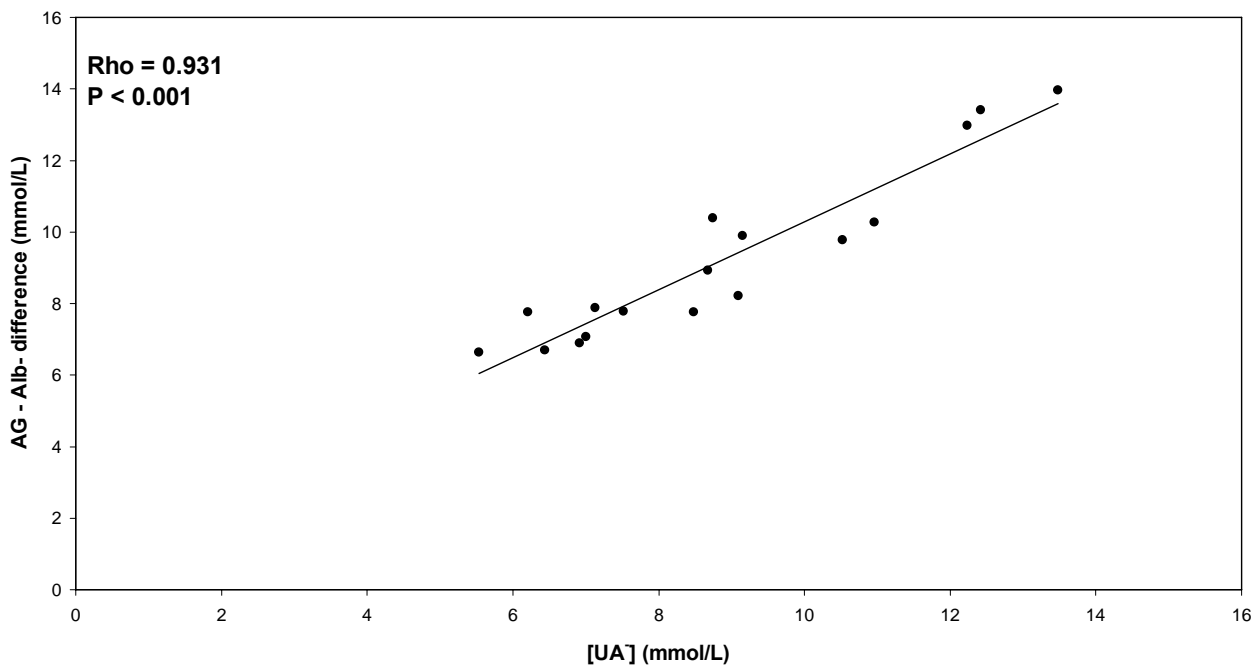
Graf 2. Korelace mezi koncentrací hydrogenuhličitanů v krvi a natriochloridovou diferencí



Signifikantní korelace byla prokázána mezi hodnotami $[UA^-]$ a diferencí AG a albuminových aniontů (Alb^-) (graf 3) a mezi $[UA^-]$ a AG korigovaném na albumin, fosfáty a laktát ($Rho = 0,733$; $p < 0,001$). Navzdory vysoké koncentraci laktátu v PD roztoku nebyly plasmatické hladiny laktátu elevovány a nekorelovaly s $[UA^-]$ ani s koncentracemi hydrogenuhličitanů. Nebyla rovněž zjištěna korelace mezi albuminem, fosfáty a hydrogenuhličitanů, ani mezi hydrogenuhličitanů a náboji nesenými albuminem, resp. fosfáty ($[Alb^-], [Pi^-]$).

Korelace mezi RRF a natriochloridovou diferencí nedosáhla statistické významnosti ($Rho = -0,412$ $p = 0,0976$), a ani korelace mezi ultrafiltrací během noční výměny a koncentrací hydrogenuhličitanů nebo natriochloridovou diferencí nebyly rovněž statisticky významné. Stejně tak nebyla prokázána korelace mezi Kt/V , celkovou týdenní clearancí kreatininu, $MTAC_{creat}$ nebo D/P_{creat} a koncentrací hydrogenuhličitanů.

Graf 3. Korelace mezi UA^- a diferencí AG a albuminových aniontů (Alb^-)



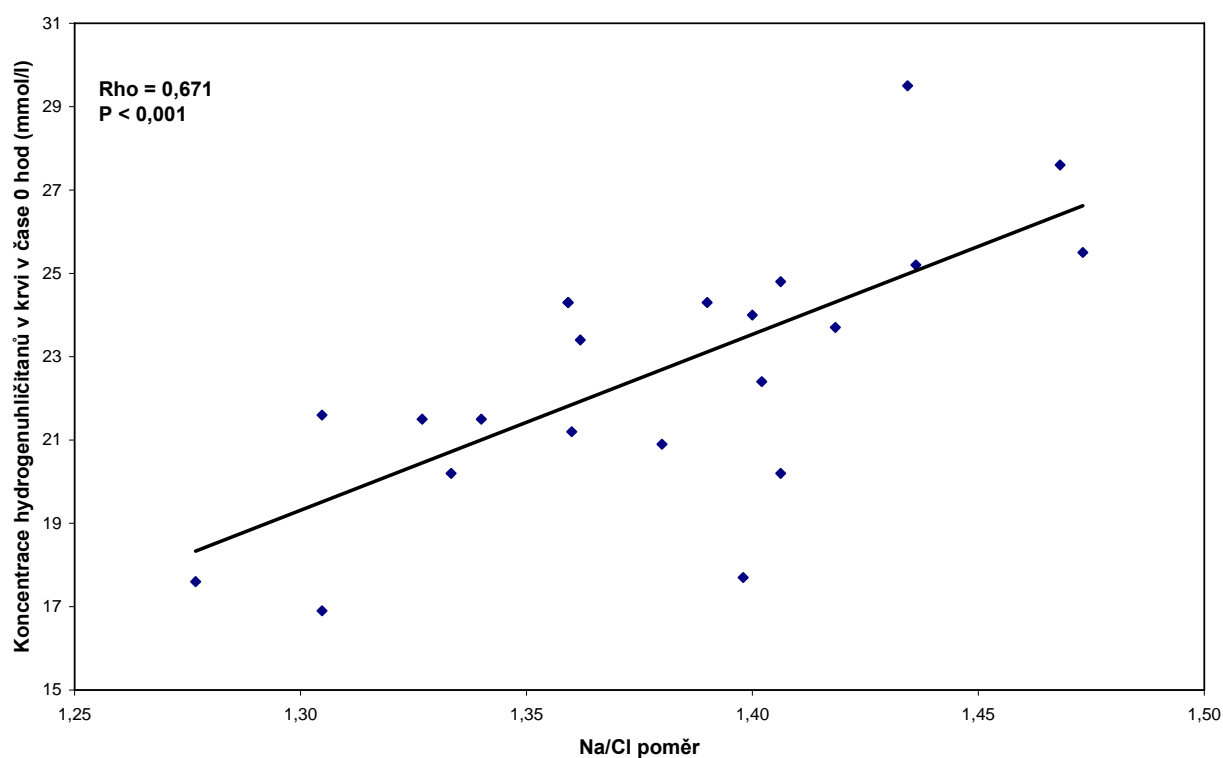
Podařilo se nalézt statisticky významný negativní vztah mezi hodnotou korigovaných chloridů a koncentracemi hydrogenuhličitanů v krvi ve všech sledovaných časech (Tabulka 4).

Tabulka 4. Korelace korigovaných chloridů ve venózní krvi v čase 0 hod a koncentrací hydrogenuhličitanů v krvi v časech 0, 2 a 4 hod PET

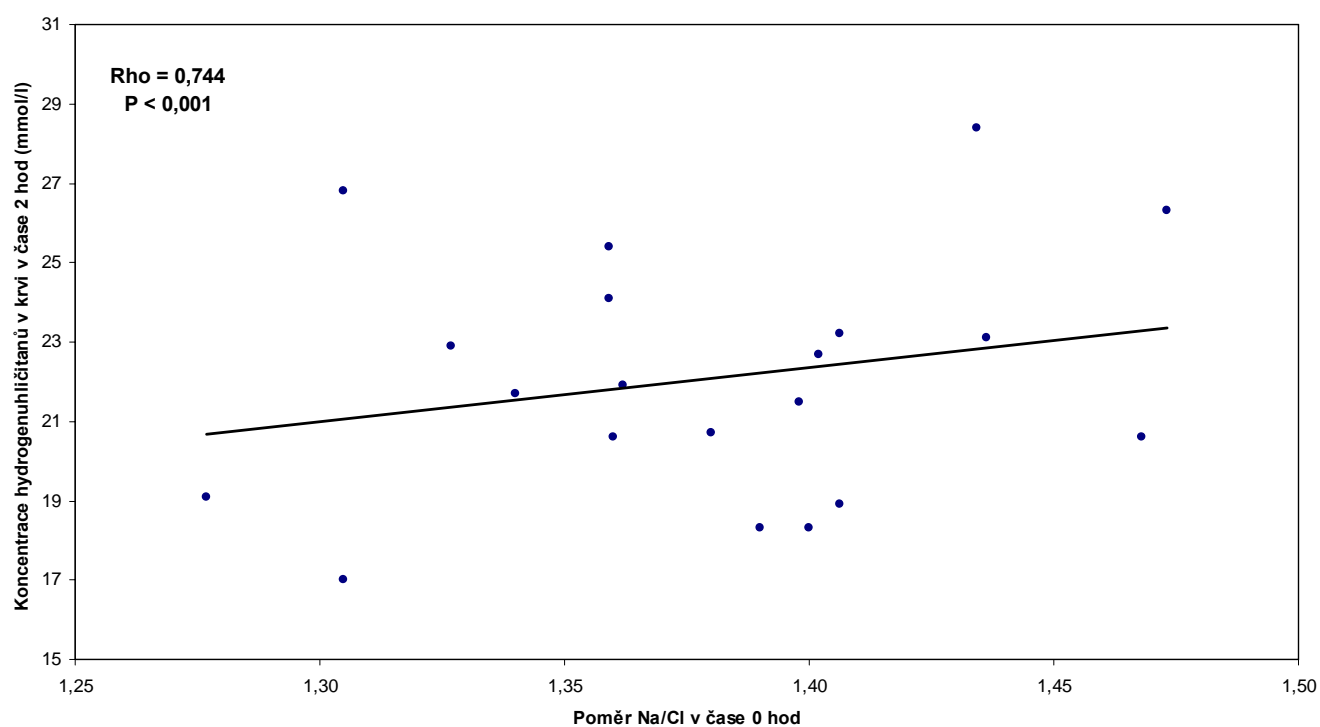
Čas	Rho	P
0 hod	-0,671	< 0,001
2 hod	-0,744	< 0,001
4 hod	-0,671	< 0,001

Dále byl nalezen vztah mezi natriochloridovým (Na/Cl) poměrem v čase 0 hod a koncentracemi hydrogenuhličitanů v krvi ve všech sledovaných časech (grafy 4, 5, 6).

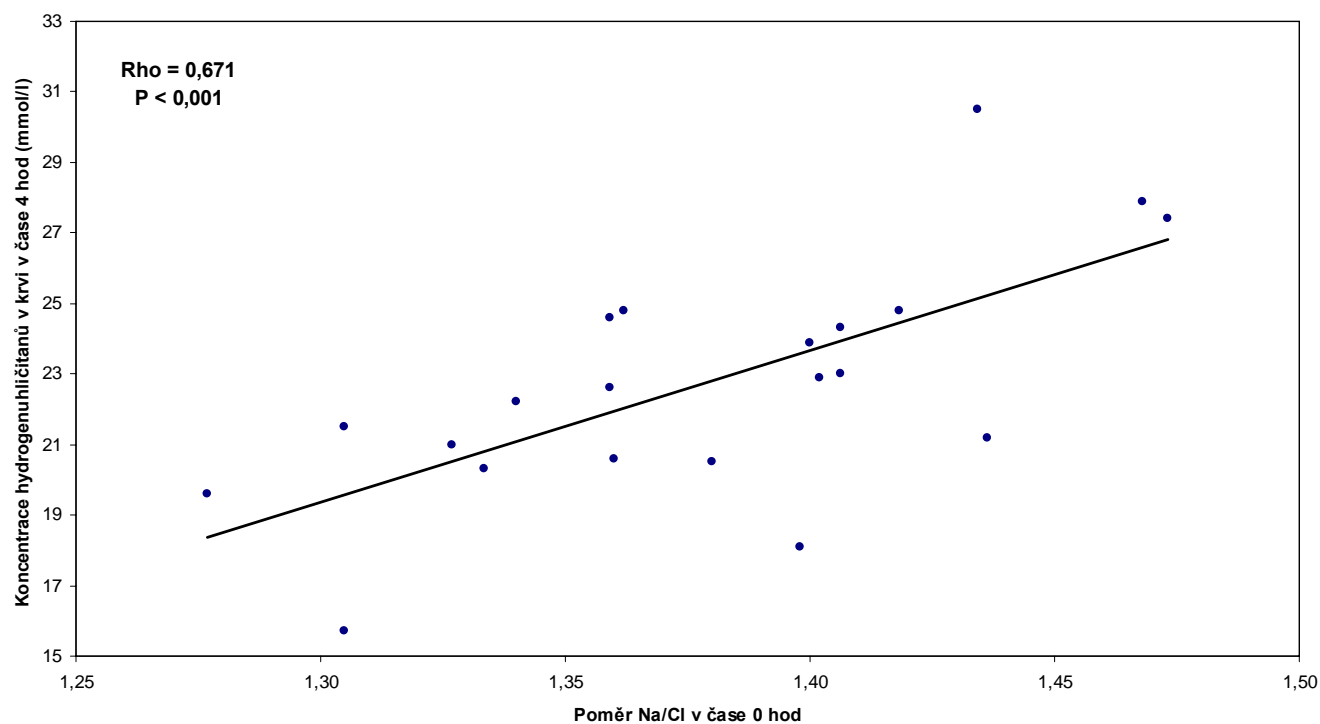
Graf 4. Korelace Na/Cl poměr vs. hydrogenuhličitanů v krvi v čase 0 hod



Graf 5. Korelace Na/Cl poměr vs. hydrogenuhličitanů v krvi v čase 2 hod



Graf 6. Korelace Na/Cl poměr vs. hydrogenuhličitanů v krvi v čase 4 hod



Ve srovnání s pacienty léčenými pouze glukozovými PD roztoky byla u pacientů léčených icodex-trinem zjištěna signifikantně nižší natrémie (medián 137 mmol/l vs. 141 mmol/l, $p < 0,01$). Rozdíl v chloridémii mezi těmito skupinami nedosáhl statistické významnosti. Jelikož mezi těmito skupinami nebyl nalezen významný rozdíl v jiných parametrech, byl soubor nadále hodnocen jako jeden celek. Další korelace mezi vyšetřovanými parametry jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5. Další signifikantní korelace zkoumaných parametrů

N = 17	Rho	P
$[\text{HCO}_3^-] \times [\text{SID}]$	0,823	<0,001
$[\text{HCO}_3^-] \times [\text{Na}^+ - \text{Cl}^-]$ difference	0,649	<0,01
$[\text{SID}] \times [\text{Na}^+ - \text{Cl}^-]$ difference	0,653	<0,01
$[\text{UA}^-] \times \text{AG} - \text{Alb}^-$ difference	0,931	<0,001
pH x [SID]	0,646	<0,01
pH x $[\text{Na}^+ - \text{Cl}^-]$ difference	0,466	0,0580*
$[\text{HCO}_3^-] \times \text{RRF}$	- 0,517	<0,05

*Pozn.: Korelace téměř dosáhla statistické významnosti

4.2 VYŠETŘENÍ TRANSPORTU BAZÍ PŘI PERITONEÁLNÍ DIALÝZE

V tabulce 6 jsou uvedeny transportní charakteristiky peritonea a dialyzační přísun bazí.

V tabulkách 7 a 8 jsou uvedeny biochemické výsledky a výsledky ABR z PD roztoku.

Tabulka 6. Transportní charakteristiky peritonea a dialyzační přísun bazí

	Medián	(min – max)
D/P _{creat} ve 4. hodině PET	0,74	(0,50 – 0,85)
MTAC _{creat} (ml/min)	12,25	(6,85 – 16,77)
Přísun hydrogenuhličitanů (mmol)	-3,1	(-16,4 – 6,4)
Přísun laktátu (mmol)	19,9	(7,4 – 26,1)
Přísun hydrogenuhličitanů + laktátu (mmol)	15,4	(2,3 – 27,9)
Ultrafiltrace (ml)	100	(-180 – 380)

Posuzováno podle D/P_{creat} ve 4 hodině PET: 13 pacientů (62 %) bylo v pásmu zvýšené propustnosti peritonea (high average - HA), 5 pacientů (24 %) v pásmu vysoké propustnosti (high - H) a 3 pacienti byli v pásmu snížené propustnosti (low average - LA). Ve studované skupině nebyl pacient v nízkou permeabilitou peritonea (low - L). Vzhledem k nízkému počtu pacientů byla statistická analýza provedena bez rozdělení na jednotlivé kategorie.

Tabulka 7. Biochemické parametry PD roztoku

Čas PET (hodiny)	0 (průměr±SD)	2 (průměr±SD)	4 (průměr±SD)
pH	7,314 ± 0,042	7,403 ± 0,036	7,394 ± 0,039
pCO ₂ (mmHg)	51,50 ± 4,58	41,37 ± 3,60	43,50 ± 3,37
Hydrogenuhličitan (mmol/l)	25,25 ± 0,92	25,26 ± 2,07	26,00 ± 2,75
Laktát (mmol/l)	13,10 ± 2,52	5,87 ± 0,65	3,66 ± 0,73
Fosfáty (mmol/l)	0,09 ± 0,12	0,93 ± 0,27	1,26 ± 0,34
Albumin (g/l)	0,56 ± 0,16	0,48 ± 0,15	0,48 ± 0,13
Sodík (mmol/l)	128,91 ± 3,24	127,75 ± 3,32	129,91 ± 4,23
Chloridy (mmol/l)	93,38 ± 2,13	99,30 ± 4,34	102,71 ± 4,77
Natriochloridová diference (mmol/l)	35,52 ± 1,54	28,45 ± 2,65	27,19 ± 2,60
Draslík (mmol/l)	0,84 ± 0,16	2,89 ± 0,38	3,60 ± 0,45
Kreatinin (μmol/l)	67,48 ± 31,11	375,35 ± 130,05	491,81 ± 178,29
Urea (mmol/l)	1,56 ± 1,30	13,43 ± 4,43	16,80 ± 5,57

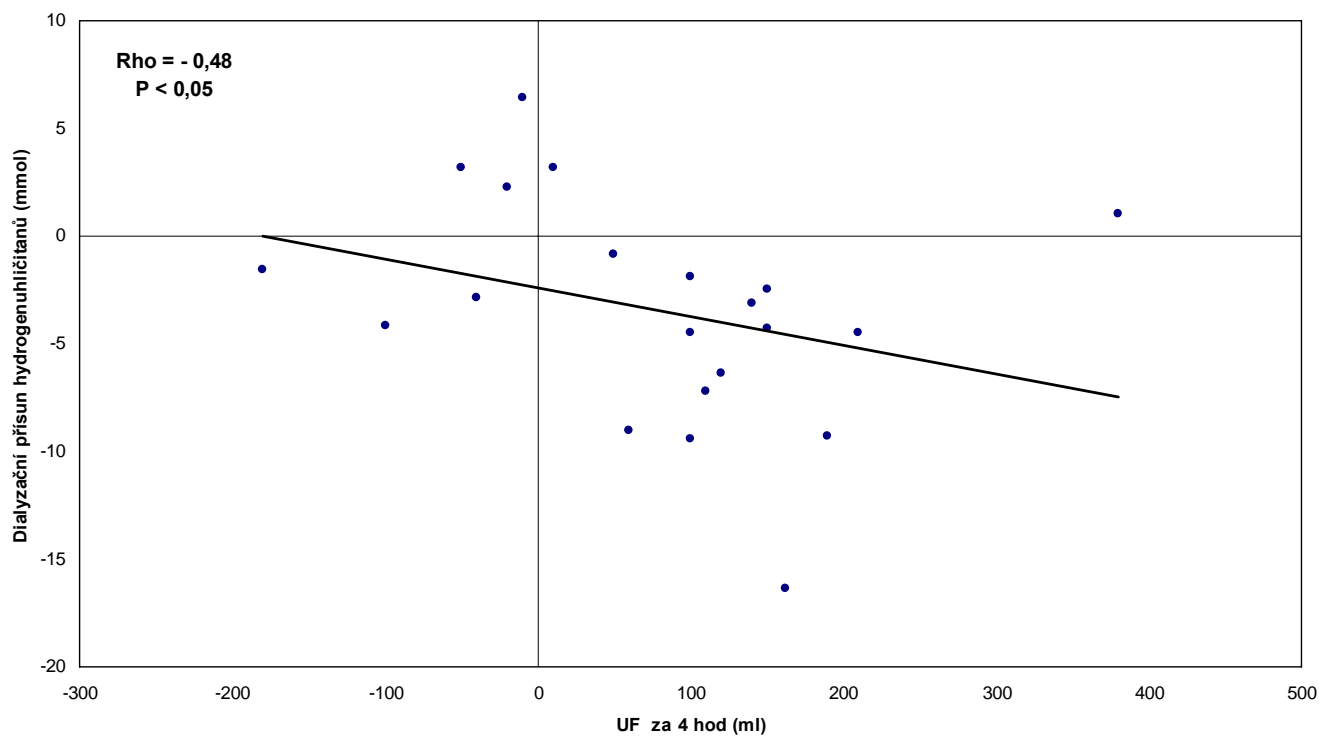
V tabulce 8 jsou ukázány parametry ABR stanovené z kapilární krve v časech 0 a 4 hod PET. Hodnota pH byla pod dolní mezí normy pouze u 3 pacientů (14 %), nad horní mezí byla opět u stejného počtu pacientů. Deset pacientů (48 %) mělo koncentraci hydrogenuhličitanů v kapilární krvi pod 22 mmol/l. Nad 26 mmol/l, resp. nad 28 mmol/l, měli dva (10 %), resp. jeden pacient (5 %). Rozdíl koncentrací hydrogenuhličitanů v krvi v časech 0 a 4 hod nebyl signifikantní.

Tabulka 8. Parametry ABR a další biochemické parametry stanovené během PET (krevní vzorky)

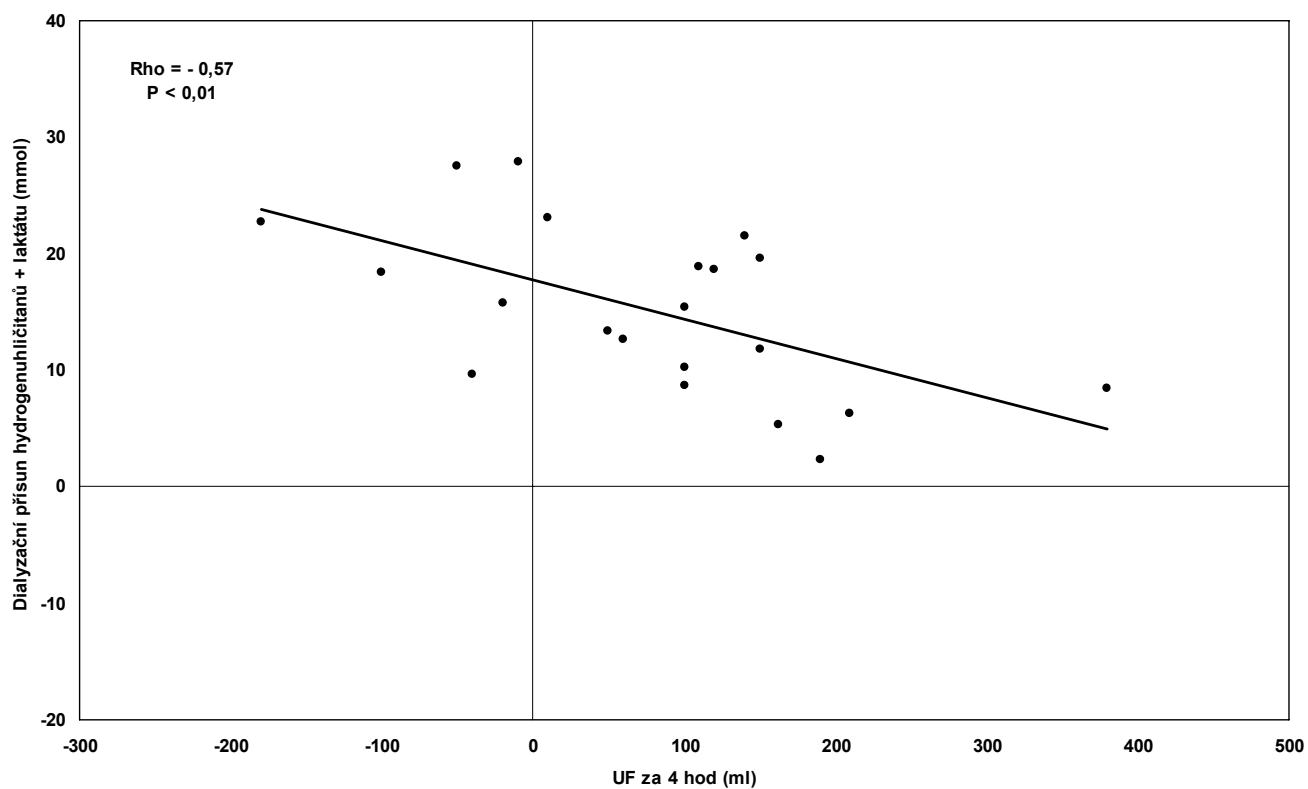
Čas PET (hodiny)	0 (průměr±SD)	4 (průměr±SD)	P
pH (kapilární krev)	7,395 ± 0,049	7,420 ± 0,044	(p = 0,006)
pCO ₂ (mmHg) (kapilární krev)	37,57 ± 3,12	35,64 ± 3,69	(p = 0,001)
Hydrogenuhličitaný (mmol/l) (kapilární krev)	22,57 ± 3,19	22,73 ± 3,38	n.s.
Laktát (mmol/l) (plasma)	1,52 ± 0,38	1,40 ± 0,46	n.s.
Sodík (mmol/l) (sérum)	138,29 ± 2,90	137,71 ± 3,20	n.s.
Chloridy (mmol/l) (sérum)	100,48 ± 4,92	100,00 ± 4,90	n.s.
Natriochloridová diference (mmol/l) (sérum)	37,81 ± 3,78	37,71 ± 3,42	n.s.
Draslík (mmol/l) (sérum)	4,22 ± 0,37	4,18 ± 0,51	n.s.
Anion gap (mmol/l) (sérum)	19,46 ± 2,49	19,16 ± 2,42	n.s.
SID _e (mmol/l)	36,26 ± 3,33	36,65 ± 3,59	n.s.
UA ⁻ (mmol/l)	8,61 ± 2,47	8,04 ± 2,20	n.s.
Kreatinin (μmol/l) (sérum)	669,91 ± 251,64	666,38 ± 253,80	n.s.
Urea (mmol/l) (sérum)	17,90 ± 6,25	17,61 ± 5,82	n.s.

Zvýšení hodnoty $p\text{CO}_2$ nebylo v našem souboru zaznamenáno, naproti tomu pod dolní mezí normy byla hodnota $p\text{CO}_2$ v 5 případech (24 %). Nebyla nalezena signifikantní korelace mezi D/P_{creat} a dialyzačním přísunem hydrogenuhličitanů, laktátu ani hydrogenuhličitanů + laktátu během provedené 4 hodinové výměny. Stejně tak nebyla prokázána korelace mezi hodnotou $\text{MTAC}_{\text{creat}}$ a dialyzačním přísunem hydrogenuhličitanů, laktátu ani hydrogenuhličitanů + laktátu. Korelace výše uvedených parametrů nebyla patrná ani po rozdělení skupiny na pacienty anurické a pacienty se zachovanou RRF. Signifikantní negativní korelace byla nalezena mezi UF za 4 hodiny a přísunem hydrogenuhličitanů ($\text{Rho} = -0.48$; $p < 0.05$) (Graf 7), resp. přísunem hydrogenuhličitanů + laktátu ($\text{Rho} = -0.57$; $p < 0.01$) (Graf 8).

Graf 7. Korelace mezi UF za 4 hodiny a dialyzačním přísunem hydrogenuhličitanů



Graf 8. Korelace mezi UF za 4 hodiny a dialyzačním přísunem hydrogenuhličitanů + laktátu

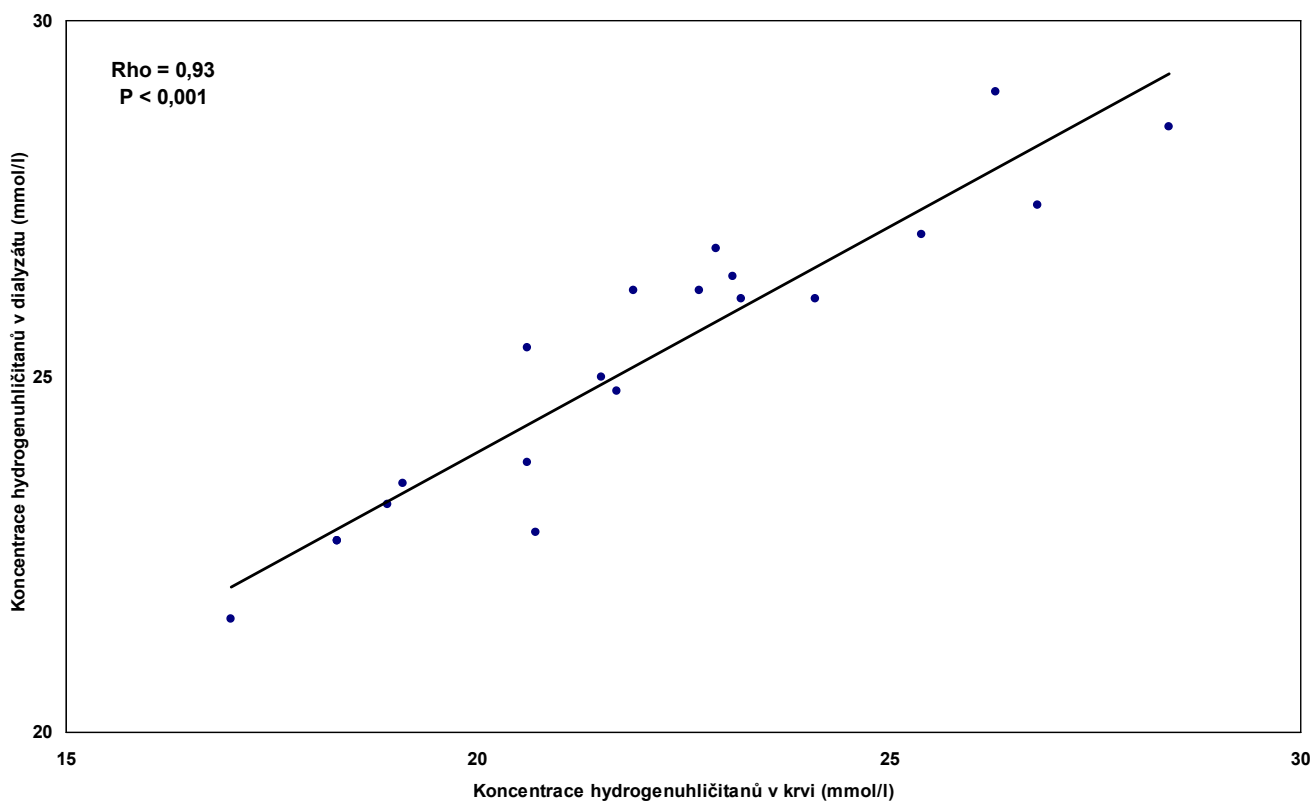


Signifikantní negativní korelace mezi UF a přísunem hydrogenuhličitanů + laktátu perzistovala i po vyřazení anurických pacientů ($Rho = -0,55$; $p < 0,05$), korelace s přísunem hydrogenuhličitanů si zachovala hraniční významnost ($Rho = -0,49$; $p = 0,053$). Nebyla prokázána korelace mezi UF a koncentrací hydrogenuhličitanů v dialyzátu ve 4 hodině, ani mezi UF a koncentrací laktátu v dialyzátu ve 4 hodině PET.

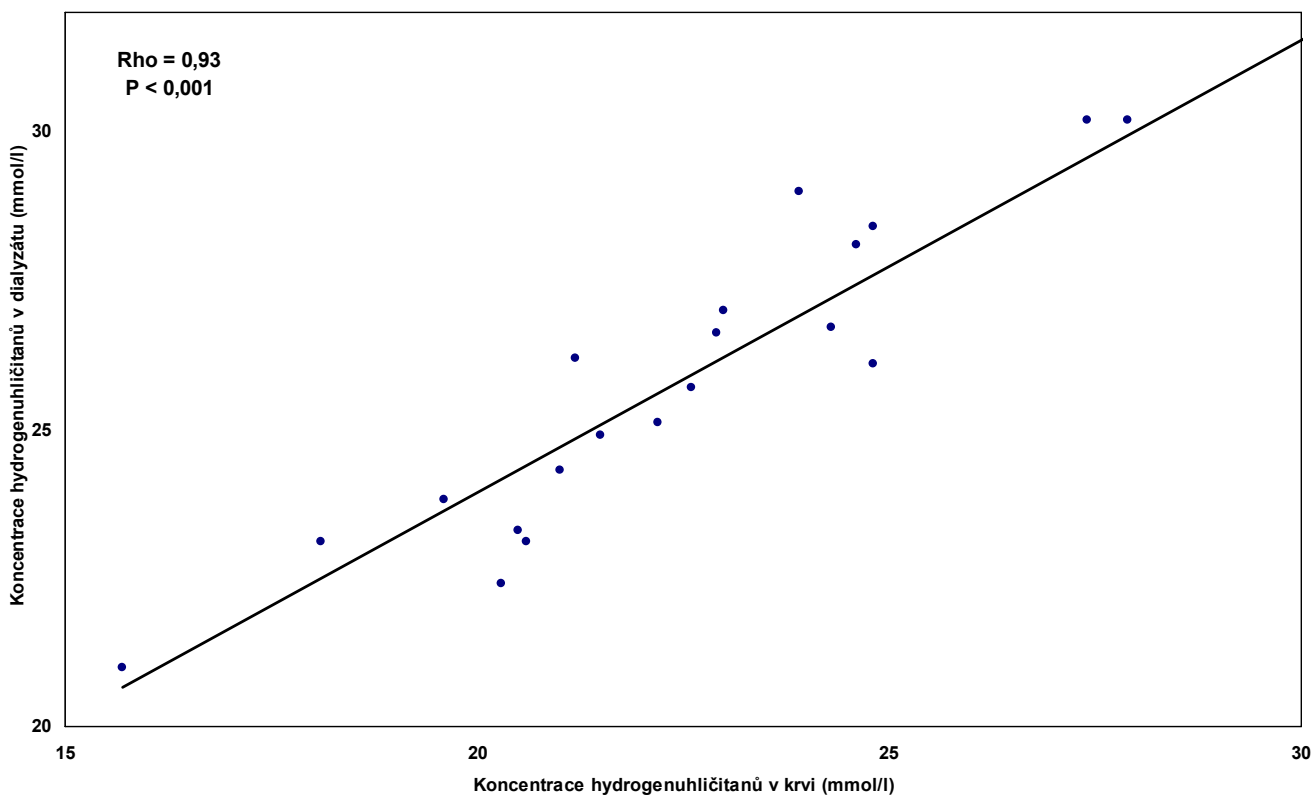
Signifikantní pozitivní korelace byly prokázány mezi koncentracemi hydrogenuhličitanů v krvi a dialyzátu v čase 2 hod ($Rho = 0,93$; $p < 0,001$) (Graf 9) a 4 hod PET ($Rho = 0,93$; $p < 0,001$) (Graf 10). Tyto korelace trvaly i po vyřazení anurických pacientů.

Signifikantní negativní korelace byly přítomné mezi koncentrací hydrogenuhličitanů v krvi v časech 0, 2 a 4 hod PET a přísunem hydrogenuhličitanů z PD roztoku ($p < 0,001$), a zůstaly signifikantními i po vyřazení anurických pacientů. Korelace mezi přísunem hydrogenuhličitanů + laktátu a koncentracemi hydrogenuhličitanů v krvi byla signifikantní v časech 2 a 4 hod PET ($p < 0,05$), korelace v čase 0 hod byla na hranici signifikance ($p = 0,051$). Po vyloučení anurických pacientů nebyla přítomna korelace mezi koncentracemi hydrogenuhličitanů v krvi a přísunem hydrogenuhličitanů + laktátu v žádném ze sledovaných časů. Nebyla nalezena korelace mezi přísunem hydrogenuhličitanů a přísunem laktátu. Předcházející výměna s icodextrinem neměla vliv na přísun hydrogenuhličitanů, laktátu ani hydrogenuhličitanů + laktátu během 4 hodinového PET.

Graf 9. Korelace mezi koncentracemi hydrogenuhličitanů v krvi a dialyzátu v čase 2 hod



Graf 10. Korelace mezi koncentracemi hydrogenuhličitanů v krvi a dialyzátu v čase 4 hod



Byla prokázána významná korelace mezi hodnotou korigovaných chloridů ve venózní krvi a dialyzačním přísunem hydrogenuhličitanů i celkovým dialyzačním přísunem alkálií (hydrogenuhličitanů a laktátu). Hodnota korigovaných chloridů negativně korelovala i s koncentrací hydrogenuhličitanů v dialyzátu v časech 2 a 4 hod (tabulka 9).

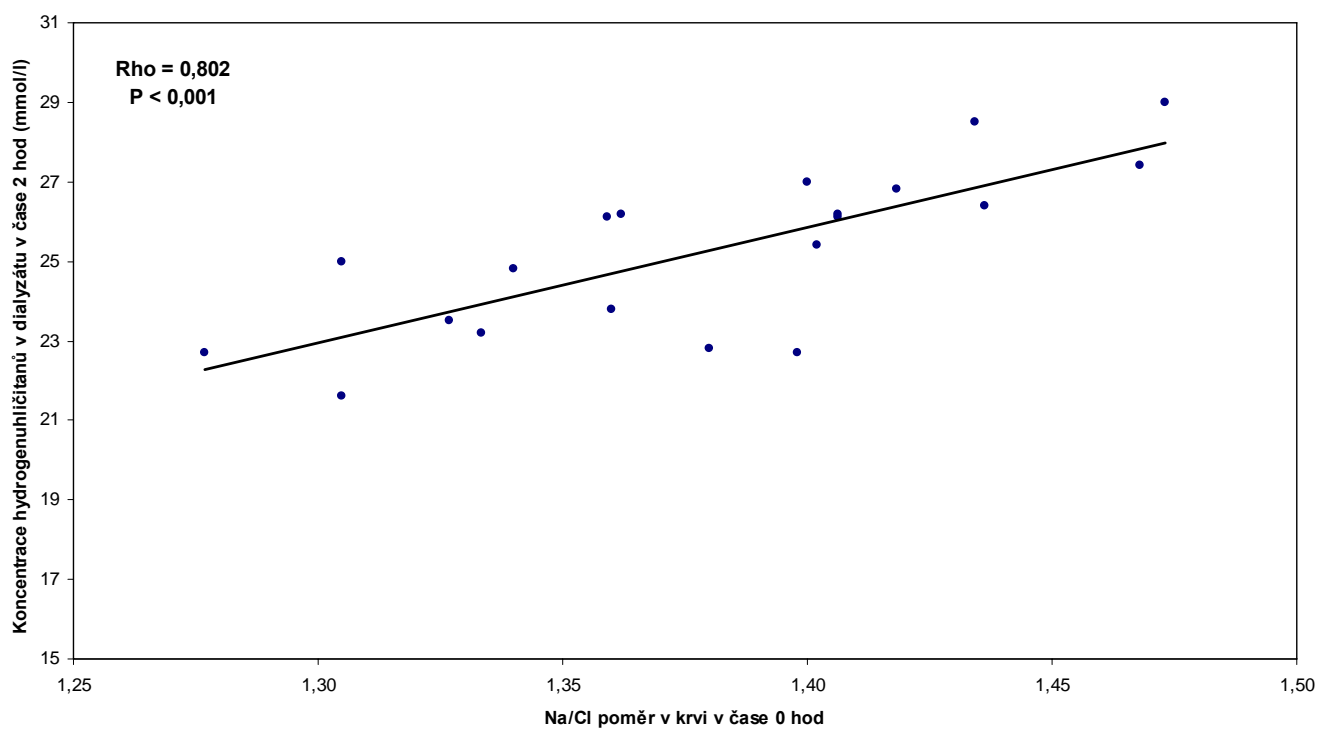
Tabulka 9. Korelace mezi korigovanými chloridy ve venózní krvi a dialyzačním přísunem bazí a koncentrací hydrogenuhličitanů v dialyzátu

	Rho	P
Přísun hydrogenuhličitanů	0,686	< 0,001
Přísun hydrogenuhličitanů a laktátu	0,435	< 0,05
Koncentrace hydrogenuhličitanů v dialyzátu v čase 2 hod	-0,802	< 0,001
Koncentrace hydrogenuhličitanů v dialyzátu v čase 4 hod	-0,745	< 0,001

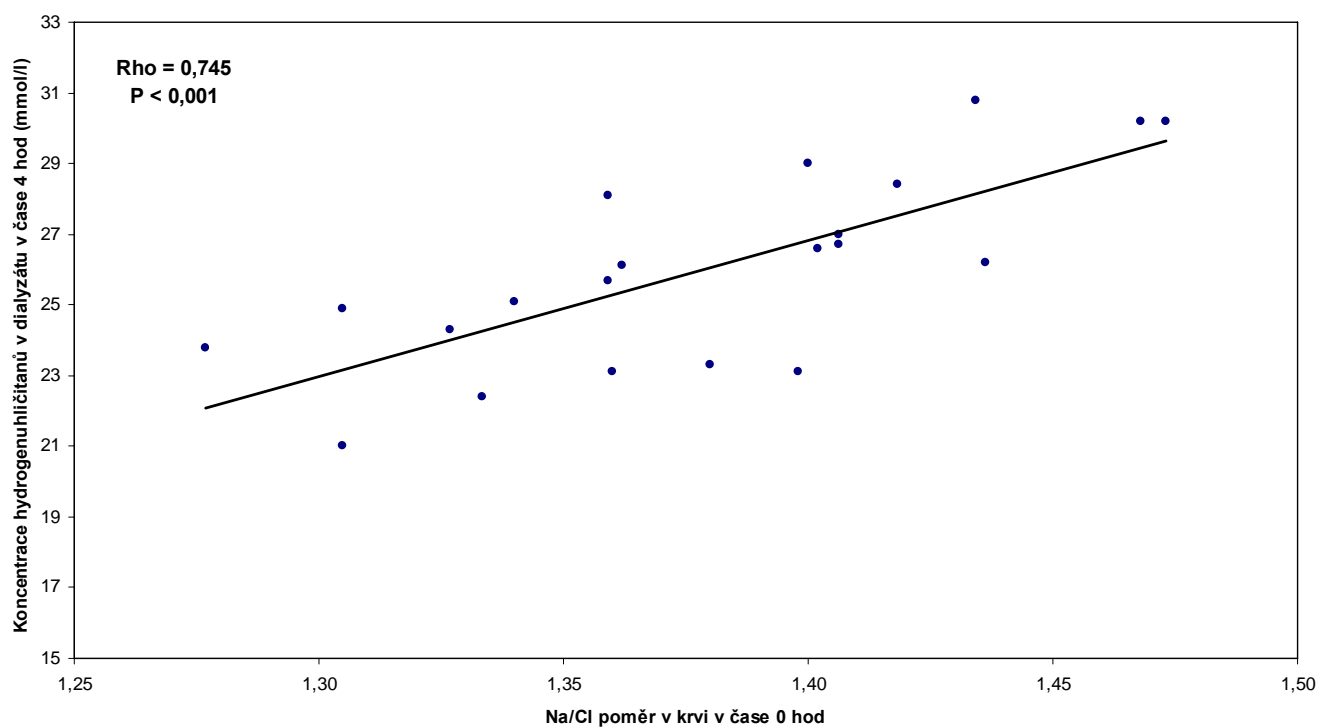
Byla nalezena významná pozitivní korelace mezi Na/Cl poměrem a koncentrací hydrogenuhličitanů v dialyzátu v časech 2 hod (graf 11) a 4 hod (graf 12).

Byla prokázána signifikantní negativní korelace mezi Na/Cl poměrem v krvi a přísunem hydrogenuhličitanů (graf 13) a mezi Na/Cl poměrem v krvi a celkovým přísunem alkálií z dialyzátu (graf 14).

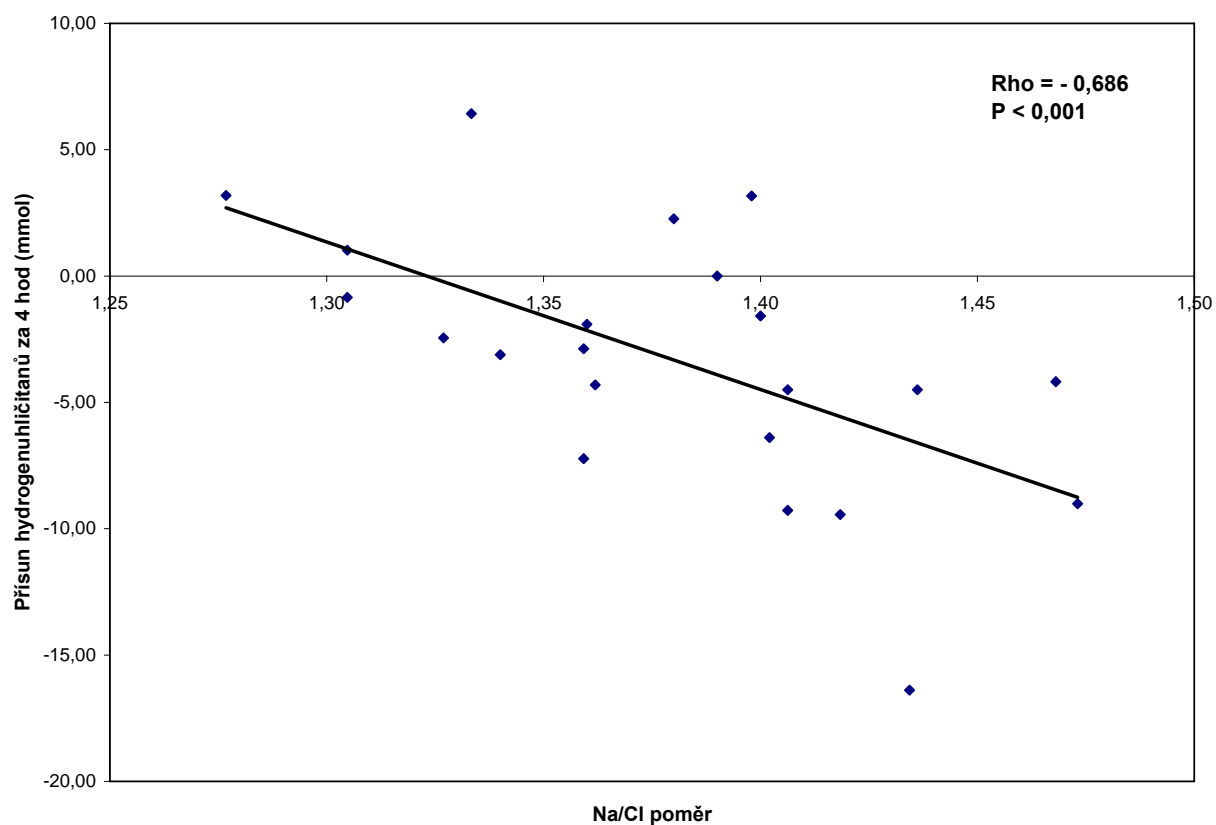
Graf 11. Korelace Na/Cl poměr vs. koncentrace hydrogenuhličitanů v dialyzátu v čase 2 hod



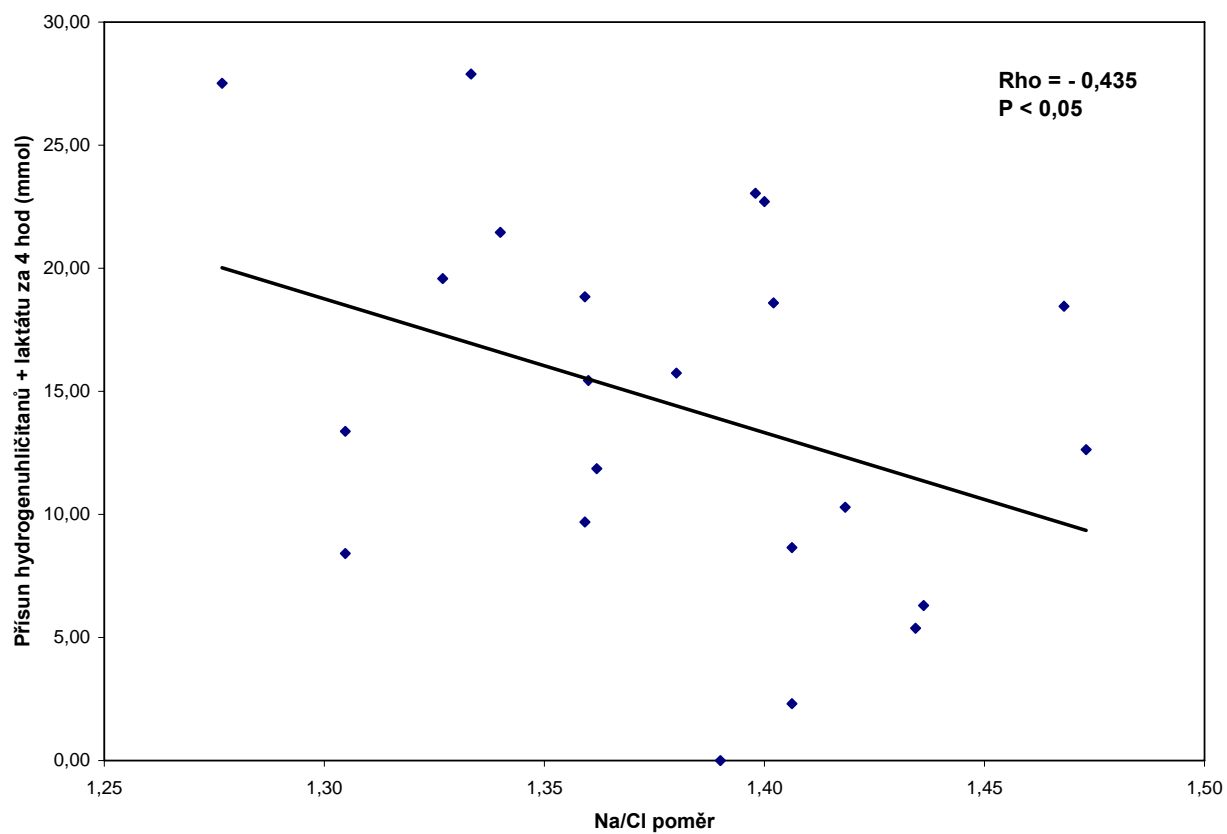
Graf 12. Korelace Na/Cl poměr vs. koncentrace hydrogenuhličitanů v dialyzátu v čase 4 hod



Graf 13. Korelace Na/Cl poměr vs. dialyzační přísun hydrogenuhličitanů



Graf 14. Korelace Na/Cl poměr vs. dialyzační přísun hydrogenuhličitanů + laktátu



Následně byla samostatně analyzována skupina 17 pacientů s koncentrací hydrogenuhličitanů v krvi nižší než 25 mmol/l. Ani nyní nebyla prokázána korelace mezi D/P_{creat} a $MTAC_{\text{creat}}$ na jedné straně a velikostí přísunu hydrogenuhličitanů, laktátu ani hydrogenuhličitanů + laktátu na straně druhé. I nadále byla přítomna negativní korelace mezi UF za 4 hodiny a přísunem hydrogenuhličitanů ($Rho = -0,67$, $p < 0,01$) a hydrogenuhličitanů + laktátu ($Rho = -0,70$, $p < 0,01$), stejně jako korelace mezi koncentrací hydrogenuhličitanů v krvi a dialyzátu ve čase 2 hod ($Rho = 0,83$, $p < 0,001$) a 4 hod PET ($Rho = 0,66$, $p < 0,01$) a korelace mezi koncentrací hydrogenuhličitanů v krvi v čase 0 hod a v dialyzátu v čase 4 hod ($Rho = 0,63$, $p < 0,01$). Negativní korelace mezi přísunem hydrogenuhličitanů a koncentrací hydrogenuhličitanů v krvi v časech 0, 2 a 4 hod si rovněž uchovala významnost ($p < 0,01$, $p < 0,05$ a $p < 0,05$), zatímco negativní korelace mezi přísunem hydrogenuhličitanů + laktátu a koncentrací hydrogenuhličitanů v krvi v časech 2 a 4 hod svou významnost ztratily. Skupina zbylých 4 pacientů s koncentrací hydrogenuhličitanů v krvi nad 25 mmol/l v čase 0 hod PET nebyla vzhledem k velikosti samostatně analyzována.

5. DISKUZE

5.1 ANALÝZA STAVU ABR POMOCÍ STEWARTOVA – FENCLOVA PRINCIPU

Z našich výsledků je patrné, že více než jedna třetina (35 %) sledovaných PD pacientů má sníženou koncentraci hydrogenuhličitanů v krvi, nicméně pH bylo sníženo pouze u 17,6 % pacientů, nejspíše díky adekvátní respirační kompenzaci poklesu hydrogenuhličitanů. Tento kompenzační mechanismus je zachován i u pacientů s konečným stadiem chronického onemocnění ledvin léčených PD (129-130). Naše nálezy ve smyslu korekce acidózy tedy odpovídají výsledkům jiných větších studií. V některých studiích byla popisována kompletní korekce metabolické acidózy u většího počtu pacientů, jelikož však v nich byly hydrogenuhličitaný stanovovány ve venózní krvi, lze očekávat jejich mírně nadhodnocené hodnoty při absenci lokální produkce laktátu (30, 91-92, 131).

Fakt, že nebyl nalezen významný rozdíl koncentrací hydrogenuhličitanů v krvi mezi zdravými dobrovolníky a PD pacienty, může být dán i výskytem dvou případů alkalózy ve skupině PD pacientů (11,8 %). V prvním případě šlo o 68letého anurického muže léčeného vyšší dávkou CAPD (5 výměn po 2000ml). Ve druhém případě šlo o mladou 22letou pacientku s BMI při dolní hranici normy (19,8 kg/m²) se zachovalou RRF, léčenou vyšší dávkou CaCO₃ (4500 mg/den). U žádného z pacientů nebyl přítomen vomitus. Příčina alkalózy byla tedy s vysokou pravděpodobností iatrogenní, daná vyšším přísunem alkálií léčbou (PD roztok resp. PD roztok a CaCO₃). Zde je třeba konstatovat, že zastoupení alkalotických pacientů v našem souboru je nižší než v jiných studiích, kde bývá popisováno 17-27 % (38, 91-95). Z tohoto pohledu nebyl tedy důvod vyřadit tyto pacienty z celkového hodnocení.

Pokud interpretujeme naše výsledky pomocí tradičního, na hodnocení hydrogenuhličitanů zaměřeného přístupu vycházejícího z Hendersonovy – Hasselbalchovy rovnice, je patrná metabolická acidóza s respirační kompenzací. Dalším krokem při hodnocení ABR podle tradičního přístupu je stanovení, zda je metabolická acidóza asociovaná se zvýšením AG. Pokud se podíváme na AG našich pacientů (ať již nekorigovaný nebo korigovaný) je patrné jeho mírné zvýšení oproti normální hodnotě, které je signifikantně vyšší u PD pacientů ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Tradiční přístup nijak nehodnotí vliv

natrémie a chloridémie na ABR, neboť jejich plasmatické hodnoty jsou v normálním rozmezí ve většině našeho souboru. Hyperchloridémie je přítomna pouze v jednom případě, zatímco mírná hypochloridémie je přítomna u několika pacientů.

Pokud intepretujeme stejná data pomocí Stewartova – Fenclova přístupu, hodnotíme pokles hydrogenuhličitanů a kompenzační vzestup $p\text{CO}_2$ stejně jako v předchozím případě. V tomto bodě není mezi oběma přístupy rozdíl. K němu dochází teprve při pátrání po příčině, která vede k poklesu koncentrace hydrogenuhličitanů.

Hodnota $[\text{UA}^-]$ u PD pacientů byla signifikantně vyšší ve srovnání se zdravými dobrovolníky, což může značit mírný stupeň retence těchto běžně nestanovovaných aniontů. Toto zjištění je v souladu s nálezem vyššího AG, jak je uvedeno výše.

Ve skupině zdravých dobrovolníků byla dokonce v jednom případě zaznamenána záporná hodnota $[\text{UA}^-]$. Je zřejmé, že to je z fyziologického hlediska i z hlediska zachování elektroneutality vysoce nepravděpodobné a tento nález je nejspíše dán sumací analytických chyb. Obdobná situace se může vyskytnout i při použití tradičního přístupu hodnocení, kde může být ve výjimečných případech zachycena abnormálně nízká hodnota AG. V případě vyloučení laboratorní chyby, je u nekorigovaného AG pravděpodobným vysvětlením hypalbuminémie. Pokud se jedná o AG korigované může jít o pseudohyperchlorémii, kdy např. při intoxikaci bromem analyzátor dává falešně vysoké hodnoty chloridů (132) nebo jde o zvýšení koncentrací „běžně nestanovovaných kationtů“, kterými mohou být kladný náboj nesoucí globuliny, u pacientů s mnohočetným myelonem, nebo lithium (100,133-136).

V našem případě se žádnou z výše uvedených příčin nepodařilo prokázat a důvodem je tedy s vysokou pravděpodobností kombinace způsobu výpočtu spolu s laboratorními tolerancemi. Je zde použito 8 proměnných, které jsou samostatně laboratorně stanovovány a každá jedna pak může být zatížena menší chybou, která vyjde najevo až při hodnocení výsledku, zvláště pokud je $[\text{UA}^-]$ velmi nízké.

Koncentrace laktátu v plasmě, které by mohly potenciálně hodnotu $[\text{UA}^-]$ zásadně ovlivňovat, nebyly zvýšeny. Je to dáno nejspíše tím, že laktát je po přestupu z PD roztoku do extracelulární tekutiny velmi rychle metabolizován na hydrogenuhličitan (91, 137).

Při analýze podle Stewart – Fencla zjišťujeme pokles SID_e pod dolní mez normy, a jeho signifikantní korelaci s koncentrací hydrogenuhličitanů v krvi. Jelikož je z kvantitativního pohledu hodnota SID_e značně ovlivněna hodnotou natriochloridové difference, není překvapivé, že tento parametr úzce koreluje s koncentrací hydrogenuhličitanů. Mediánová hodnota natriochloridové difference se nelišila mezi skupinami PD pacientů a zdravých dobrovolníků. Obě skupiny se nelišily ani v koncentracích hydrogenuhličitanů. Je třeba vzít také na vědomí fyziologické meze natrémie a chloridémie (přibližně 10 mmol/l). Natriochloridová difference u obou použitých PD roztoků je ve fyziologickém rozmezí.

Možný vliv změn koncentrací natria a chloridů na stav ABR našich pacientů dále dokresluje zjištěná těsná negativní korelace mezi korigovanými chloridy a koncentrací hydrogenuhličitanů v krvi. Korelace zůstává významnou, i pokud místo korigovaných chloridů použijeme prostý poměr Na/Cl, kdy dochází pouze ke změně smyslu závislosti na pozitivní. Absence signifikantního rozdílu mezi pacienty léčenými PD a zdravými dobrovolníky pak ukazuje na nejspíše dostatečnou kompenzaci probíhající PD léčbou.

Nebyla nalezena souvislost mezi hladinou hydrogenuhličitanů a komponentami A_{tot} (plazmatickým albuminem a fosfáty). V tomto ohledu byl podle očekávání stav našich PD pacientů charakterizován hraniční hypalbuminemií a hyperfosfatemií při srovnání se zdravými dobrovolníky.

Z pohledu klinické praxe je nezbytné analyzovat vzájemný vztah mezi AG a $[UA^-]$. Na základě nutnosti zachování elektroneutality lze vyvodit následující vztah:

$$AG - [Alb^-] = [UA^-] + [Pi^-] - 2([Ca^{2+}] + [Mg^{2+}]).$$

Z této rovnice je naprosto zjevný přímý vztah mezi hodnotou $AG - [Alb^-]$ a $[UA^-]$, neboť ostatní parametry rovnice ($[Pi^-] - 2([Ca^{2+}] + [Mg^{2+}])$) jsou relativně malé ve vztahu k $[UA^-]$. Tento teoretický předpoklad se potvrzuje námi zjištěnou signifikantní korelací mezi $AG - [Alb^-]$ a $[UA^-]$. Z výše uvedeného je rovněž zřejmé, že hodnota $AG - [Alb^-]$ může být mírně zvýšená i při normální hodnotě $[UA^-]$, a to v případě, kdy

je $[Pi^-]$ vyšší než $2([Ca^{2+}] + [Mg^{2+}])$, tedy v případě významné hyperfosfatémie. Hodnota AG korigovaná na albumin, fosfáty a laktát je pak hodnotou, která se dostává blíže k hodnotě $[UA^-]$, z čehož pak vyplývá i jejich těsná korelace. Teprve takto korigované AG podává přesnější informaci o velikosti $[UA^-]$.

Signifikantní zvýšení $[UA^-]$ u PD pacientů ve srovnání se zdravými dobrovolníky pak podporuje hypotézu o retenci kyselých katabolitů u těchto pacientů. Přestože ne všichni pacienti v našem souboru dosáhli hodnoty Kt/V podle doporučení KDOQI (138), šlo o pacienty se známkami anabolismu, čímž u nich byla tato hodnota falešně snížena.

Další otázkou, kterou bylo nutno zodpovědět, byla interpretace snížení natriochloridové difference, resp. SID_e , protože její snížení bylo před nedávnem popsáno jako významný faktor vedoucí k rozvoji metabolické acidózy u pacientů se sníženou GFR (139). Uvažujeme-li o příčině tohoto snížení, je třeba zvážit několik teorií. Některé studie naznačují vyšší ztráty hydrogenuhličitanů reziduálními nefrony (30, 105, 140), zatímco jiné tuto teorii nepodporují (91-92).

V naší studii jsme prokázali signifikantní negativní korelaci mezi velikostí RRF a koncentrací hydrogenuhličitanů v krvi. Nižší koncentrace hydrogenuhličitanů u pacientů s lépe zachovanou RRF, resp. vyšší diurézou, podporují výše uvedenou hypotézu o vyšších ztrátách hydrogenuhličitanů reziduálními nefrony. Vyšetření moči ve smyslu kvantifikace odpadu hydrogenuhličitanů nebylo součástí naší práce. Jiným možným mechanismem vedoucím ke snížení natriochloridové difference může být neadekvátně vysoký příjem soli ve stravě, neboť chlorid sodný se svým SID rovným nule má jednoznačný acidifikující účinek, který je známý i z klinické praxe. Není vyloučena ani možnost prosté diluce navozené neadekvátním příjmem vody, ani účast jiných faktorů, jakými by mohla být například změna distribuce sodíku a chloridů v jednotlivých kompartmentech. K odhalení přesné příčiny tohoto stavu je proto nutný další výzkum.

Pokles natrémie a/nebo chloridémie při léčbě PD roztoky obsahujícími icodextrin je dobře znám a byl opakovaně komentován. Tento efekt je pravděpodobně navozen prostřednictvím zvýšených hladin oligosacharidů, které vedou ke zvýšení osmolarity plasmy a tím k osmoticky navozené diluci (113). Proto není překvapující, že natriochloridová difference se u pacientů léčených icodextrinem nelišila oproti paci-

entům léčeným roztokem glukozovým, stejně jako se mezi těmito dvěma skupinami nelišily ani žádné další zkoumané biochemické parametry.

Dalšími faktory, které mohou u PD pacientů ovlivňovat stav ABR a zároveň nejsou přímo analyzovány pomocí Hendersonovy – Hasselbalchovy rovnice ani Stewartova – Fenclova principu, jsou ukazatel stavu nutriční, rychlost katabolismu proteinů (PCR), permeabilita peritonea a typ užívaného vazače fosfátů. Na rozdíl od některých předchozích studií (98,141-142) jsme v naší studii vztah mezi PCR a koncentrací hydrogenuhličitanů v krvi neprokázali.

Vztah permeability peritonea k parametrům systémové ABR je nejednoznačný (82, 84, 91-93) a ani v naší studii nebyl prokázán. O vlivu transportních charakteristik peritonea na transport bazí je pojednáno níže.

V případě užívání vazačů fosfátu, preskribovaných převážně většině dialyzovaných pacientů, prokázaly některé studie vztah mezi užíváním uhličitanu vápenatého a sérovými hydrogenuhličitanými (143) a acidifikující efekt sevelameru hydrochloridu (92,144). V naší studii užívala většina pacientů (76,5 %) uhličitan vápenatý a zbytek (23,5 %) sevelamer hydrochlorid. Vzhledem k velikosti našeho souboru však nebylo možno vliv vazačů fosfátů na ABR detailně analyzovat.

Rozhodnutí stanovit některé parametry ABR (pH, pCO₂...) z kapilární krve - zatímco ostatní složky byly stanoveny z krve venózní - se může jevit jako kontroverzní. Tímto postupem jsme však sledovali hned několik z praktického pohledu významných cílů. Tím prvním bylo přiblížit analýzu co nejvíce běžné klinické praxi, ve které je vyšetření arteriální, resp. arterializované kapilární, krve k hodnocení ABR používáno. Stanovení všech parametrů z krve arteriální by bylo jistě metodicky nejpresnější, klinická použitelnost by však byla s ohledem na ambulantní charakter léčby našich pacientů nulová. Odběr krve z venózní žíly z pohledu stanovení pH a pCO₂ postrádá jakýkoli smysl a informuje pouze o situaci v dané končetině (100).

Zásadním zjištěním vyplývajícím z našich výsledků je, že pokles koncentrace hydrogenuhličitanů v krvi u PD pacientů je navozen kombinací snížení natriochloridové diference a mírné elevace koncentrace neměřených aniontů.

5.2 VYŠETŘENÍ TRANSPORTU BAZÍ PŘI PERITONEÁLNÍ DIALÝZE

Mechanismem činícím peritoneální dialýzu použitelnou jako metodu náhrady funkce ledvin je transperitoneální transport látek mezi krví a PD roztokem. Směr tohoto transportu je ovlivněn osmotickým tlakem/koncentračním gradientem a v menší míře pak i velikostí dosahované ultrafiltrace. Rychlost transportu je ovlivňována řadou dalších faktorů, kterými jsou molekulová hmotnost látky, transportní charakteristiky peritonea a další. Velikost přísunu/ztrát konkrétní látky z/do PD roztoku závisí na objemu použitého roztoku včetně ultrafiltrovaného množství.

Parametrem se zásadním vlivem na korekci metabolické acidózy u PD je dialyzační přísun bazí. Jeho velikost je dána součtem přísunu laktátu a přísunu/ztrát hydrogenuhličitanů.

Původně byl jako baza v PD roztoku použit pouze laktát. Laktát obsažený v PD roztoku ve vysoké koncentraci (40mmol/l) se podle koncentračního gradientu kontinuálně přesouval do krve a v opačném směru (z krve do PD dialyzátu) se přesouval hydrogenuhličitan.

Výsledky studií, provedených s použitím laktátových PD roztoků, nedávají zcela jednoznačnou odpověď, pokud jde o definici vztahu mezi přesunem hydrogenuhličitanů a transportními charakteristikami peritonea. Při použití těchto roztoků byl popsán vztah mezi transportními charakteristikami a přísunem laktátu, resp. celkovým přísunem bazí (80,83-74). Ve studii Kang et al. (84) nebyl prokázán vztah mezi dialyzačními ztrátami hydrogenuhličitanů a transportními charakteristikami peritonea, tento vztah byl však popsán v jiné práci (83). V kontrolní skupině, používající laktátový PD roztok (79), byla pak nalezena korelace mezi koncentrací hydrogenuhličitanů v dialyzátu na konci výměny a D/P_{creat} . Známa je korelace mezi sérovými hydrogenuhličitanými a transportními charakteristikami peritonea při CAPD, která není přítomná u APD (91).

Jako možná příčina absence jasné korelace transportních charakteristik peritonea a dialyzačních ztrát hydrogenuhličitanů je některými autory zvažována nižší UF u pacientů s vysokou (H) a zvýšenou (HA) permeabilitou peritonea. To však není ve shodě s nálezem absence rozdílu D/P hydrogenuhličitanů napříč skupinami s rozdílnými transportními charakteristikami ve stejné studii (84).

Z našich výsledků vyplývá, že při použití roztoku s kombinací hydrogenuhličitanů a laktátu není přítomna korelace mezi přísunem hydrogenuhličitanů, laktátu ani hydrogenuhličitanů + laktátu a transportními charakteristikami peritonea.

K podobnému zjištění dospěla i nezávislá paralelní, recentně publikovaná studie, kde rovněž nebyla prokázána korelace mezi koncentrací hydrogenuhličitanů v dialyzátu na konci výměny a D/P_{creat} (79).

Zatím nezodpovězenou otázkou zůstává, čím je tato ztráta korelace mezi transportní charakteristikou peritonea a transportem hydrogenuhličitanů z PD roztoků s kombinací hydrogenuhličitanů a laktátu zapříčiněna. Jedním z možných vysvětlení je výrazný pokles množství hydrogenuhličitanů, který je při použití těchto PD roztoků během výměny transportován mezi krví a dialyzátem. Při použití běžného laktátového roztoku činí celková ztráta hydrogenuhličitanů do dialyzátu podle různých autorů 43,2 až 48,6 mmol/4hod (v závislosti na D/P_{creat}) (83), resp. 211,1 až 242,9 mmol/den (resp. bez závislosti na D/P_{creat}) (71). V naší studii tato hodnota dosahovala průměrně pouze 3,4 mmol/4hod, tedy o řád méně.

Přítomnost hydrogenuhličitanů (25mmol/l) v PD roztoku se snížením jeho transportu mezi krví a dialyzátem významně uplatňovala na snížení jeho dialyzačních ztrát. Přesun hydrogenuhličitanů z PD roztoku do krve byl na druhou stranu významně tlumen současnou ultrafiltrací. Dá se tedy předpokládat, že při takto nízkém transperitoneálním transportu (pod 1mmol/hod) se již rozdílné transportní charakteristiky peritonea nemohou významně uplatnit. Je třeba si rovněž uvědomit, že parametr D/P_{creat} vychází z transportu molekuly, která se přesouvá výhradně ve směru ze systémové cirkulace do dialyzátu. Hydrogenuhličitanů jsou naproti tomu transportovány bidirekcionálně v závislosti na své koncentraci v krvi.

Analogicky je při použití laktátového roztoku přísun laktátu z PD roztoku 48,8 – 53,9 mmol/4hod, resp. 205,7 až 284,5 mmol/den, opět v závislosti na D/P_{creat} (79,83). V naší studii, při použití PD roztoku s kombinací hydrogenuhličitanů a laktátu byla tato hodnota 18,6 mmol/4hod, tedy opět množství méně než poloviční.

Mujais et al. (91) popisuje ve své práci korelaci mezi koncentrací hydrogenuhličitanů v krvi a D/P_{creat} pouze u CAPD, ale nikoliv u APD. Pro APD předpokládá překonání tohoto efektu velkým objemem použitého PD roztoku. Při použití PD roztoků s kombinací hydrogenuhličitanů a laktátu nebyla tato

korelace prokázána (127), z čehož se dá nepřímo usuzovat na ztrátu korelace s charakteristikami peritonea, i pokud jde k přesuny bazí. To ukazuje i závislost mezi koncentrací hydrogenuhličitanů v krvi a dialyzátu ve shodě s Fang et al. (79).

Zjištění, že UF může významně ovlivňovat stav ABR při PD popsané Kangem (84) potvrzují i naše výsledky. Ukazují jasnou negativní korelaci mezi velikostí UF a přísunem hydrogenuhličitanů, hydrogenuhličitanů + laktátu. Vzhledem k tomu, že neexistuje korelace mezi velikostí UF a koncentracemi hydrogenuhličitanů a laktátu v dialyzátu ve 4 hodině, musí být podkladem pro tento vztah vyšší ztráty bazí (především hydrogenuhličitanů) při vyšším objemu UF. Vzhledem k tomu že zachovaná RRF má na korekci metabolické acidózy negativní vliv (30,127), je výhodné, že právě u těchto pacientů není obvykle klinický důvod k preskripci směřující k vyšší UF.

Přestože přísun bazí nebyl během 4 hodinové výměny ovlivněn předcházející výměnou s icodextrinem, nevylučuje to ještě vliv tohoto roztoku na 24 hodinový přísun bazí. Vzhledem k tomu, že bazí k tomto roztoku je pouze laktát a základní funkcí je navození vyšší UF, lze předpokládat spíše negativní ovlivnění celkového 24 hodinového přísunu bazí.

Ztráta korelace s transportními charakteristikami peritonea a naopak existence negativní korelace mezi přísunem hydrogenuhličitanů/bazí s koncentrací hydrogenuhličitanů v krvi představuje nepochybný přínos pro klinickou praxi. Použití PD roztoku s kombinací hydrogenuhličitanů a laktátu z tohoto pohledu vnáší do léčby PD nový prvek, napodobující fyziologickou regulaci vnitřního prostředí. Tento mechanismus byl již pozorován i u laktátových roztoků (83). Plně se však může projevit teprve v situaci, kdy se hydrogenuhličitanů stanou dominantní bazí v PD roztoku. Otázkou zůstává, jak je tento autoregulaci podobný stav narušován negativním vztahem mezi přísunem bazí a UF.

Jelikož korelace mezi přísunem hydrogenuhličitanů + laktátu a koncentrací hydrogenuhličitanů v krvi ztratila po vyřazení anurických pacientů (stejně jako po vyřazení pacientů s koncentrací hydrogenuhličitanů v krvi nižší než je koncentrace v PD roztoku – 25 mmol/l) statistickou významnost, je zřejmé, že tento vztah neplatí univerzálně pro všechny pacienty. Skupinu anurických pacientů nebylo, vzhledem k jejich nízkému počtu, možno analyzovat samostatně. Jde o pacienty, kteří vzhledem k prakticky nulo-

vým ztrátám hydrogenuhličitanů močí, představují z tohoto pohledu ideální populaci. Za předpokladu neměnné koncentrace hydrogenuhličitanů v krvi, je zde možno odvodit z efektivního přísunu bazí i produkci kyselin.

Ze stejného důvodu (nízký počet) nebylo možno analyzovat ani skupinu pacientů s koncentrací hydrogenuhličitanů v krvi nad 25 mmol/l.

Nezpochybnitelný vliv zachovalé reziduální diurézy je rovněž patrný z posunu korelace mezi UF za 4 hodiny a přísunem hydrogenuhličitanů těsně za hranicí statistické významnosti po vyřazení anurických pacientů.

Výhodou, kterou přináší použití PD roztoku s kombinací hydrogenuhličitanů a laktátu, je fyziologičtější korekce metabolické acidózy bez nutnosti expozice peritonea vysoké koncentraci laktátu. Přínosem je jistě i redukované množství laktátu absorbovaného z PD roztoku, které je třeba metabolizovat a snižuje se tudíž zátěž buněčného metabolismu exogenním laktátem.

6. PERSPEKTIVY DALŠÍHO VÝZKUMU VE STUDOVANÉ OBLASTI

Naše data jsou v řadě ohledů prioritní. Počet pacientů v naší práci se může na první pohled jevit jako malý. Řada publikovaných prací s obdobným zaměřením však pracuje s prakticky stejnými počty pacientů event. pouze mírně vyššími (79,83,108). Počet pacientů zařazených do studie zároveň představuje více než polovinu pacientů léčených PD na našem pracovišti. Přesto může být perspektivně velmi vhodné naše současné zjištění dále ověřit na větším souboru, ideálně pak v rámci multicentrické studie s účastí dalších dialyzačních středisek v České republice.

To, že nejde v žádném pohledu o skupinu s uniformními charakteristikami, je třeba chápat na jednu stranu jako výhodu, kdy jsou takto získaná data validní pro obecnou PD populaci. Na druhou stranu nám značná rozdílnost, pokud jde o RRF a preskripci PD léčby v kombinaci s relativně malým počtem pacientů, následně znemožňuje subanalýzu řady jednotlivých podskupin po rozdělení podle výše uvedených parametrů. I to by vyřešilo další rozšíření studované skupiny.

Pokud jde o limitace při vyšetření stavu ABR, jako jistá nevýhoda se ukazuje zatím chybějící vyšetření parametrů ABR ve vzorcích moči u pacientů se zachovanou diurézou, hlavně z hlediska pravděpodobných ztrát hydrogenuhlíčanů touto cestou. To, co se však nyní jeví jako limitace, může být z jiného úhlu pohledu chápáno jako slibný podklad pro další studium.

Stejně to platí i z hlediska vyšetření transportu bází a jeho vztahu k transportním charakteristikám peritonea, kdy bude jistě správné ověřit, zda naše závěry, vzešlé z dat získaných v rámci jedné 4 hodiny trvající PD výměny, jsou platné i při vyšetření trvajícím 24 a více hodin.

Zajímavé bude jistě i dlouhodobé sledování studované skupiny, které umožní průběžně hodnotit změny stavu ABR při postupném poklesu RRF a změnách vlastností peritonea, ke kterým dochází u konkrétního pacienta s narůstající délkou léčby.

7. ZÁVĚRY A PRAKTICKÉ DOPADY NAŠICH ZJIŠTĚNÍ

- Analýza ABR podle Stewartova – Fenclova principu potvrdila, že u pacientů léčených peritoneální dialýzou se na rozvoji metabolické acidózy podílí retence neurčených anionů.
- Novým poznatkem je zjištění vlivu natriochloridové difference na rozvoj metabolické acidózy u CAPD pacientů. Tento faktor nebyl dosud nikde popsán.
- Pro klinickou praxi z toho vyplývá další podpora známých principů: zdůraznění sníženého příjmu soli u CAPD pacientů.
- Z hlediska korekce ABR se použití PD roztoků s kombinací hydrogenuhličitanů (25 mmol/l) a laktátu (15 mmol/l) jeví jako opodstatněné. Při těchto koncentracích jsou k udržení optimální hladiny hydrogenuhličitanů v krvi nutné pouze malé přesuny bazí.
- Nebyl nalezen vztah mezi transportními vlastnostmi peritonea a transportem hydrogenuhličitanů.

8. GRANTOVÁ PODPORA

Studie byly podpořeny Hlavním výzkumným záměrem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR „Náhrada a podpora některých vitálních orgánů“ MSM 0021620819.

9. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Moeller S., Gioberge S., Brown G.: ESRD patients in 2001: global overview of patients, treatment modalities and development trends. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17, 2071-6.
2. U.S. Renal Data System, *USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2010.
3. U.S. Renal Data System, *USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2003, www.usrds.org.
4. Rychlík I.: přednáška na 7. sympoziu o peritoneální dialýze pracovišť Čech a Moravy – Czech PD Day 2011, Brno.
5. Rychlík I., Lopot F.: *Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice v roce 2009 a 2011*, www.nefrol.cz.
6. Mehrotra R., Chiu Y.W., Kalantar-Zadeh K. et al.: Similar outcomes with hemodialysis and peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2011;171:110-118.
7. Pawlaczyk K., Kuzlan M., Wiczorowska-Tobis K. et al.: Species-dependent topography of peritoneum. *Adv Perit Dial* 1996;12:3-6.
8. Mistry C.D., Gokal R., Peers E.: A randomized multicenter clinical trial comparing isoosmolar icodextrin with hyperosmolar glucose solutions in CAPD, MIDAS Study Group. *Multicenter Investigation of Icodextrin in Ambulatory Peritoneal Dialysis*. *Kidney Int* 1994;46:496-503.

9. Posthuma N., ter Wee P.M., Donker A.J. et al.: Assessment of the effectiveness, safety and biocompatibility of icodextrin in automated peritoneal dialysis. The Dextrin in APD in Amsterdam (DIANA) Group. *Perit Dial Int* 2000;20(Suppl. 2): S106-113.
10. Burke R.A., Moberly J.B., Patel H. et al.: Maltose and isomaltose in uremic plasma following icodextrin administration. *Adv Perit Dial* 1998;14:120-3.
11. Posthuma N., ter Wee P.M., Donker A.J. et al.: Serum disaccharides and osmolality in CCPD patients using icodextrin or glucose as daytime dwell. *Perit Dial Int* 1997;17:602-607.
12. Wolfson M., Piraino B., Hamburger R.J. et al.: A randomized controlled trial to evaluate the efficacy the safety of icodextrin in peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1055-1065.
13. Konings C.J., Kooman J.P., Schonck M. et al.: Effect of icodextrin on volume status, blood pressure and echocardiographic parameters: a randomized study. *Kidney Int* 2003;63:1556-1563.
14. Davies S.J., Woodrow G., Donovan K. et al.: Icodextrin improves the fluid status of peritoneal dialysis patients: results of double-blind randomized controlled trial. *Am J Soc Nephrol* 2003;13: 2338-2344.
15. Opatrná S., Šefrna F.: Development of peritoneal dialysis and renal replacement therapy in the Czech Republic since postcommunist transition. *Perit Dial Int* 2007;27:196-202.
16. Li P.K., Szeto C.C., Piraino B. et al.: Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int* 2010;30:493-5.
17. Dombros N., Dratwa M., Feriani M. et al.: European best practice for peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:Suppl 9.
18. Li P.K., Law M.C., Chow K.M. et al.: Comparison of clinical outcome and ease of handling in two double-bag systems in continuous ambulatory peritoneal dialysis: a prospective, randomized controlled multicenter study. *Am J Kidney Dis* 2002;40:373-80.

19. Kim D.K., Yoo T.H., Ryu D.R. et al.: Changes in causative organisms and their antimicrobial susceptibilities in CAPD peritonitis: a single center's experience over one decade. *Perit Dial Int* 2004;24:424-32.
20. Opatrná S., Klaboch J.:Specifické aspekty peritoneální dialýzy u diabetiků.Vnitř Lék 2008;5:523-9.
21. Williams V.R., Quinn R., Callery S. et al.: The impact of treatment modality on infection-related hospitalization rates in peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Perit Dial Int* 2011;31(4):440-9.
22. Aslam N., Bernardini J., Fried L. et al.: Comparison of infectious complications between incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(6):1226-33.
23. Cohen R.M., Feldman G.M., Fernandez P.C.: The balance of acid base and charge in health and disease. *Kidney Int* 1997; 52:287-293.
24. Lemann J., Relman A.S.: The relation of sulfur metabolism to acid-base balance and electrolyte excretion: the effects of DL-methionine in normal man. *J. Clin. Invest* 1959; 38:2215-2223.
25. Oh M.S., Uribarri J.: What unique Acid-Base Consideration Exist in Dialysis Patients. *Semin. Dial.* 2004;17:351-354.
26. Uribarri J., Buquing J., Oh M.S.: Acid-base balance in chronic peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1995;47:269-273.
27. Urribari J., Zia M., Mahmood J. et al.: Acid production in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:114-120.
28. Termorshuizen F., Korevaar J.C., Dekker F.W. et al.: The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: an analysis of the Netherland Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECO-SAD)-2. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1293-1302.

29. Termorshuizen F., Dekker F.W., van Manen J.G. et al.: Relative contribution of residual renal function and different measures of adequacy to survival in hemodialysis patients: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *J. Am. Soc. Nephrol* 2004;15:1061-70.
30. Tian X.K., Shan Y.S., Zhe X.W. et al.: Metabolic acidosis in peritoneal dialysis patients: the role of residual renal function. *Blood Purif* 2005; 23(6):459-65.
31. Geibel J., Giebisch G., Boron W.F.: Angiotensin II stimulates both Na(+)-H+ exchanges and Na+/HCO₃⁻ cotransport in the rabbit proximal tubule. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:7917-7920.
32. Sebastian A., Schambelan M., Lindenfeld S. et al.: Amelioration of metabolic acidosis with fludrocortisone therapy in hyporeninemic hypoaldosteronism. *N Engl J Med* 1977;297:576-583.
33. Wesson D.E.: Regulation of kidney acid excretion by endothelins. *Kidney Int* 2006;70:2066-2073.
34. Wesson D.E.: Endogenous endothelins mediate increased distal tubule acidification induced by dietary acid in rats. *J Clin Invest* 1997;99:2203-2211.
35. Morrane O., Froissart M., Rossert J. et al.: Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:164-171.
36. Eustace J.A., Astor B., Muntner P.M. et al.: Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2004;65:1031-1040.
37. Mitchell J.H., Wildenthal K., Johnson R.L...: The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. *Kidney Int* 1972;1:375-389.
38. Teplinsky K., Otoole M., Olman M. et al.: Effect of lactic acidosis on canine hemodynamics and left ventricular function. *Am J Physiol* 1990;258:H1193-99.

39. Wildenthal K., Mierzwiak D.S., Myers R.W. et al.: Effects of acute lactic acidosis on left ventricular performance. *Am J Physiol* 1968;214:1352-1359.
40. Kellum J.A., Song M.C., Venkataraman R.: Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 2004;125:243-8.
41. Davies A.O.: Rapid desensitization and uncoupling of human beta adrenergic receptors in an in vitro model of lactic acidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:398-404.
42. Halperin F.A., Cheema-Dhadli S., Chen C.B. et al.: Alkali therapy extends the period of survival during hypoxia: studies in rats. *Am J Physiol* 1996;271:R381-R387.
43. Kovesdy C.P., Anderson J.E., Kalantar-Zadeh K.: Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1232-1237.
44. Kraut J.A.: Disturbances of acid-base balance and bone disease in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2000;13:261-265.
45. Lemann J., Bushinsky D.A., Hamm L.L.: Bone buffering of acid and base in humans. *Am J Physiol* 2003;285:F811-F832.
46. Mitch W.E.: Proteolytic mechanisms, not malnutrition, cause loss of muscle mass in kidney failure. *J Ren Nutr* 2006;16:208-211.
47. Bailey J.L., Wang X.N., England B.K. et al.: The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding protein of the ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathway. *J Clin Invest* 1996, 97: 1447-1453.
48. Greiger S., Mitch W.E. et al.: Mechanisms for protein catabolism in uremia – Metabolic acidosis and activation of proteolytic pathways. *Miner Electrol Metab.* 1992, 18: 233-236.
49. McSherry E., Morris R.C.: Attainment and maintenance of normal stature with alkali therapy in infant and children with classic renal tubular acidosis. *J Clin Invest* 1978; 61:509-527.

50. Whittaker J., Cuthbert C., Hammond V.A. et al.: The effects of metabolic acidosis in vivo on insulin binding to isolated rat adipocytes. *Metabolism* 1982, 31: 553-557.
51. Igarashi M, Yamatani K, Fukase N, et al.: Effect of acidosis on insulin binding and glucose uptake in isolated rat adipocyte. *J Exp Med.* 1993;169:205-13.
52. Sonikian M., Gogusev J., Zingraff J. et al.: Potential effect of metabolic acidosis on beta2-microglobulin generation: In vivo and in vitro studies. *J Am Soc Nephrol* 1996, 7:350-356.
53. Brunnger M., Hulter H.N., Krapf R.: Effect of chronic metabolic acidosis on thyroid hormone homeostasis in humans. *Am J Physiol* 1997, 272: F648-653.
54. Wiederkehr M.R., Kalogiros J., Krapf R.: Correction of metabolic acidosis improves thyroid and growth hormone axes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19:1190-1197.
55. Shah S.N., Abramowitz M., Hostetter T.H. et al.: Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2009;54:270-277.
56. de Bristo-Ashurt I., Varaganam M., Raftery M.J. et al.: The effect of metabolic acidosis on the rate of decline of glomerular filtration rate in patients with stage 4 chronic kidney disease. *Nephrology* 2005;10(Suppl):A248.
57. Kovesdy C.P., Kalatar-Zadeh K.: Oral bicarbonate: renoprotective in CKD? *Nat Rev Nephrol* 2010;6:15-17.
58. Nath M.L., Hostetter M.K., Hostetter T.H.: Patophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* 1985;76:667-675.
59. Wesson D.E., Nathan T., Rose T. et al.: Dietary protein induces endothelin-mediated kidney injury through enhanced intrinsic acid production. *Kidney Int* 2007;71:210-217.
60. Ng H.Y., Chen H.C., Tsai Y.C. et al.: Activation of intrarenal renin-angiotensin system during metabolic acidosis. *Am J Nephrol* 2011;34:55-63.

61. Wesson D.E., Simoni J.: Acid retention during kidney failure induces endothelin and aldosterone production which lead to progressive GFR decline, a situation ameliorated by alkali diet. *Kidney Int* 2010;78: 1128-1135.
62. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practise Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 2000, 35(suppl 2): S1-S140.
63. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practise Guidelines for bone metabolism in Chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003, 42(suppl 3): S1-S201.
64. Fouque D, Vennegoor M, Ter Wee P et al.: EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(suppl 2): ii45–87.
65. Krediet RT: 8 Nutrition in peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(suppl 9): ix28–33.
66. de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery M.J. et al.: Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009, 20: 2075-2084.
67. Phisitkul S., Khanna A., Simoni J. et al.: Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int* 2010, 77: 617-623.
68. Raphael K.L., Wei G., Baird B.C. et al.: Higher serum bicarbonate levels within the normal range are associated with better survival and renal outcomes in African Americans. *Kidney Int* 2010;79: 356-362.
69. Faller B., Marichal J.F.: Loss of ultrafiltration in CAPD: a role for acetate. *Perit Dial Bull* 1984; 4:10-13.
70. Slingeneyer A., Mion C., Mourad G. Et al.: Progressive sclerosing peritonitis. A late and severe complication of maintenance peritoneal dialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983; 29:633-636.

71. Duwe A.K., Vas S.I., Weatherhead J.W.: Effects of the composition of peritoneal dialysis fluid on chemiluminescence, phagocytosis and bactericidal activity in vitro. *Infect Immun* 1981;33(1):130-5.
72. Topley N., Alobaidi H.M., Davies M. et al: The effect of dialysate on peritoneal phagocyte oxidative metabolism. *Kidney Int* 1988;34(3):404-11.
73. Ing B.L., Gupta D.K., Nawab Z.M. et al.: Suppression of neutrophil superoxide production by conventional peritoneal dialysis solution. *Int J Artif Organs* 1988;11(5):351-4.
74. Jörres A., Jörres D., Topley N. et al: Leukotriene release from peripheral and peritoneal leukocytes following exposure to peritoneal dialysis solutions. *Nephrol Dial Transplant*. 1991;6(7):495-501.
75. Van Bronswijk H., Verbrugh H.A., Bos H.J. et al.: Cytotoxic effects of commercial continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) fluid and of bacterial exoproducts on human mesothelial cells in vitro. *Perit Dial Int* 1989;9(3):197-202.
76. Witowski J., Topley N., Jörres A. et al.: Effect of lactate dialysis fluids on human peritoneal mesothelial cell interleukin-6 and prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 1995;47(1):282-93.
77. Jörres A., Gahl G.M., Frei U.: In vitro studies on the effect of dialysis solution on peritoneal leukocytes. *Perit Dial Int* 1995;15(7 Suppl):S41-5.
78. Buoncristiani U., Galli F., Rovidati S. et al.: Bicarbonate versus lactate buffer in peritoneal dialysis solutions: the beneficial effect on RBC metabolism. *Perit Dial Int* 1996;16(5):511-8.
79. Fang W., Mullan R., Shah H. et al.: Comparison between bicarbonate/lactate and standard lactate dialysis solution in peritoneal transport and ultrafiltration: a prospective, crossover single-dwell study. *Perit Dial Int* 2008; 28(1):35-43.
80. Ferriani M., Dissegna D., La Greca G. et al.: Continuous ambulatory peritoneal dialysis with bicarbonate buffer - a pilot study. *Perit Dial Int* 1993;13(Suppl 2):S88-91.

81. Schmitt C.P., Haraldsson B., Doetschmann R. et al.: Effects of pH-neutral, bicarbonate-buffered dialysis fluid on peritoneal transport kinetics in children. *Kidney Int* 2002;61(4):1527-36.
82. Feriani M, Passlick-Deetjen J, La Greca G. Factors affecting bicarbonate transfer with bicarbonate-containing CAPD solution. *Perit Dial Int* 1995;15(8):336-41.
83. Hernandez-Jaras J, Garcia H, Agramunt I: Peritoneal anionic transfer and their relationship with peritoneal transport and acid-base status. *Nefrologia* 2002;22(1):42-8.
84. Kang D.H., Yoon K.I., Lee H.Y. et al.: Impact of peritoneal membrane transport characteristics on acid-base status in CAPD patients. *Perit Dial Int* 1998;18(3):294-302.
85. Devuyst O., Topley N., Williams J.D.: Morphological and functional changes in the dialysed peritoneal cavity: impact of more biocompatible solutions. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 3):12-5.
86. Williams J.D., Craig K.J., Topley N.: Peritoneal dialysis: changes to the structure of the peritoneal membrane and potential for biocompatible solutions. *Kidney Int* 2003;Suppl.84:S158-61.
87. Jörres A., Bender T.O., Finn A. et al.: Biocompatibility and buffers: effect of bicarbonate-buffered peritoneal dialysis fluids on peritoneal cell function. *Kidney Int* 1998; 54(6):2184-93.
88. Witowski J., Korybalska K., Ksiazek K. et al.: Peritoneal dialysis with solutions low in glucose degradation products is associated with improved biocompatibility profile toward peritoneal mesothelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(4):917-24.
89. Pajek J., Kveder R., Bren A. et al.: Short-term effects of new bicarbonate/lactate buffered and conventional peritoneal dialysis fluid on peritoneal and systemic inflammation in CAPD patients: a randomized controlled study. *Perit Dial Int* 2008;28(1):44-52.

90. Szeto C.C., Wong T.Y., Chow K.M. et al.: Oral sodium bicarbonate for the treatment of metabolic acidosis in peritoneal dialysis patients: a randomized placebo-control trial. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2119-26.
91. Mujais S.: Acid-base profile in patients on PD. *Kidney Int* 2003;(Suppl 88):S26-S36.
92. Kasimatis E., Maksich D., Jassal V. et al.: Predictive factors of low HCO_3^- levels in peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol* 2005; 63(4):290-6.
93. Fourtounas C., Savidaki E., Roumelioti M. et al. Acid-base profile and predictors of metabolic acidosis in patients undergoing peritoneal dialysis with lactate- and bicarbonate-buffered peritoneal dialysis solutions. *Adv Perit Dial* 2006;22:187 -91.
94. Kung S.C., Morse S.A., Bloom E. et al.: Acid-base balance and nutrition in peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2001;17:235-7.
95. Ferriani M.: Buffers: bicarbonate, lactate and pyruvate. *Kidney Int* 1996; Suppl 56:S75-80.
96. Bommer J., Locatelli F., Satayathum S. et al.: Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study(DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44(4):661-71.
97. Kang D.H., Lee R., Lee H.Y. et al.: Metabolic acidosis and composite nutritional index(CNI) in CAPD patients. *Clin Nephrol* 2000;53(2):124-31.
98. Dumler F., Falla P., Butler R. et al.: Impact of peritoneal dialysis modality and acidosis on nutritional status in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 1998; 14:205-8.
99. Kellum J.A., Elbers W.G.P.: Stewart's textbook of acid-base. 2nd edition Netherlands: Lulu.com 2009.
100. Jabor A. et al.: Vnitřní prostředí, Grada publishing 2008, Praha.
101. Matoušovic K., Martínek V.,Kvapil M.: Acidobazická rovnováha tělesných tekutin a její kvantitativní fyzikálně-chemické hodnocení. *Aktuality v nefrologii* 2002;4:150-156.
102. Dubin A., Meneses M.M., Masevicius F.D et al.: Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med* 2007;35:1254-1270.

103. Figge J., Jabor A., Kazda A. et al.: Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 1998;26: 1807-1810.
104. Fencel J., Jabor A., Kazda A. et al.: Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care* 2000;162:2246-2251.
105. Louden J.D., Roberts R.R., Goodship T.H.: Acidosis and nutrition. *Kidney Int* 1999; Suppl 73:S85-8.
106. Uribarri J.: Acidosis in chronic renal insufficiency. *Semin Dial* 2000;13(4):232-4.
107. Warnock D.G.: Uremic acidosis. *Kidney Int* 1988;34(2):278-87.
108. Story D.A., Tosolini A., Bellomo R. et al.: Plasma acid-base changes in chronic renal failure: A Stewart analysis. *Int J Artif Organs* 2005;28(10):961-5.
109. Stewart P.A.: Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61:1444-61.
110. Schück O., Matoušovic K.: Relation between pH and the strong ion difference (SID) in body fluids. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005;149(1):69-73.
111. Figge J.: An educational web site about modern human acid-base physiology: The Figge-Fencel quantitative physicochemical model of human acid-base physiology. www.acid-base.org.
112. Opatrná S., Racek J., Stehlík P. et al.: Vliv podávání dialyzačního roztoku s icodextrinem na ultrafiltraci a vybrané metabolické parametry nemocných léčených peritoneální dialýzou. *Čas Lék Česk* 2002;141:281-285.
113. Ota K., Akiba T., Nakao T. et al.: Peritoneal ultrafiltration and serum icodextrin concentration during dialysis with 7,5% icodextrin solution in Japanese patients. *Perit Dial Int* 2003; 23: 356-361.
114. Flanigan M.J., Bailie G.R., Frankenfield D.L. et al.: 1996 Peritoneal Dialysis Core Indicators Study: report on nutritional indicators. *Perit Dial Int* 1998;18(5):489-96.

115. Lowrie E.G., Lew N.L.: Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990;15(5):458-82.
116. Aparicio M., Cano N., Chauveau P. et al.: Nutritional status of haemodialysis patients: a French national cooperative study. French Study Group for Nutritional in Dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(7):1679-86.
117. Yavuz A., Ersoy F.F., Passadakis P.S. et al.: Phosphorus control in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2008; (Suppl 108):S152-8.
118. Young E.W., Albert J.M., Satayathum S. et al.: Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcome and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005;67(3):1179-87.
119. Adrogué H.J., Gennari F.J., Galla J.H. et al.: Assessing acid-base disorders. *Kidney Int* 2009;76(12):1239-47.
120. Kaplan L.J., Kellum J.A.: Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Med* 2004;32:1120-1124.
121. Balasubramanyan N., Havens P.L., Hoffman G.M.: Unmeasured anions identified by the Fencl – Stewart method predict mortality better than base excess, anion gap, and lactate in patients in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:1577-1581.
122. Dubin A., Meneses M.M., Masevicius F.D et al.: Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med* 2007;35:1254-1270.
123. Cusack R.J., Rhodes A., Lochhead P. et al.: The strong ion gap does not have prognostic value in critically ill patients in a mixed medical/surgical adult ICU. *Intensive Care Med* 2002;28:864-86.
124. Twardowski Z.J.: Clinical value of standardized equilibration tests in CAPD patients. *Blood Purif.* 1989;7(2-3):95-108.

125. Milutinovic J., Cutler R.E., Hoover P. et al.: Measurement of residual glomerular filtration rate in the patients receiving repetitive hemodialysis. *Kidney Int* 1975;8(3):185-90.
126. Kirshbaum B.: Spurious metabolic acidosis in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35(6):1068-71.
127. Klaboch J., Opatrná S., Matoušovic K. et al.: Acid-base balance in peritoneal dialysis patients: a Stewart-Fencel analysis. *Ren Fail* 2009;31(8):625-32.
128. Figge J, Mydosh T., Fencel V.: Serum proteins and acid-base equilibria: A follow-up. *J Lab Clin Med* 1992;120:713-719.
129. Gennari F.J.: Acid-base balance in dialysis patients. *Kidney Int* 1985;28:678-688.
130. Feriani M.: Use different buffers in peritoneal dialysis. *Semin. Dial.* 2000;13:256-260.
131. Feriani M., Passlick-Deetjen J., Jaeckle-Meyer I. et al.: Individualized bicarbonate concentrations in the peritoneal dialysis fluid to optimize acid-base status in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(1):195-202.
132. Liggett AD, Jain AV, Blue JL: Pseudohyperchloremia associated with bromide intoxication in a goat herd. *J Am Vet Med Assoc.* 1985, 187: 72-4.
133. Emmett M., Narins R.G.: Clinical use of the anion gap. *Medicine (Baltimore)*.1977; 56:38-54.
134. Narins R.G., Emmett M.: Simple and mixed acid-base disorders: a practical approach. *Medicine (Baltimore)*.1980;59:161-187.
135. Oster J.R. et al.: Use of the anion gap in clinical medicine. *South Med J* 1988;81:229-237.
136. Emmet M.: Anion-gap interpretation: the old and new. *Nature clinical practice nephrology* 2006; 2(1):4-5.
137. Heaton A., Johnston D.G., Haigh J.W. et al.: Twenty-four hour hormonal and metabolic profiles in uraemic patients before and during treatment with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Sci (Lond)* 1985;69(4):449-57.

138. NKF-K/DOQI Clinical Practical Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy: update 2000. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37(Suppl 1):65-136.
139. Havlín J., Matoušovic K., Schück O. et al.: Patofyziologie vzniku metabolické acidózy u pacientů se sníženou glomerulární filtrací z hlediska Stewartovy-Fenclovy teorie. *Vnitř lék* 2009;55(2):97-104.
140. Feriani M. :Adequacy of acid base correction in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1994;14(Suppl 3):S133-8.
141. Gotch FA, Sargent JA, Keen ML.: Hydrogen ion balance in dialysis therapy. *Artif Organs* 1982; 6(4):388-95.
142. Kang S.W., Lee S.W., Lee I.H. et al.: Impact of metabolic acidosis on serum albumin and other nutritional parameters in long-term CAPD patients. *Adv Perit Dial* 1997;13:249-52.
143. Hutchinson A.J., Freemont A.J., Boulton H.F. et al.: Low-calcium dialysis fluid and oral calcium carbonate in CAPD. A method of controlling hyperphosphataemia whilst minimizing aluminium exposure and hypercalcaemia. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7(12):1219-25.
144. Borrás M., Marco M.P., Fernández E.: Treatment with sevelamer decreases bicarbonate levels in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2002;22(6):737-8.

10. PREZENTACE VÝSLEDKŮ DOSAVADNÍHO VÝZKUMU

10.1 PUBLIKACE

10.1.1 Publikace v periodických s faktorem impaktu vztahující se k tématu disertace

Klaboch J., Opatrná S., Matoušovic K., Šefrna F., Havlín J., Schück O.: Acid-Base Balance in Peritoneal Dialysis Patients: Stewart-Fencl Analysis. *Renal Fail.* 2009; 31(8): 625-632. (IF = 0,84)

Opatrná S., Matoušovic K., Klaboch J., Schück O.: Importance of serum $[Na^+]$ and $[Cl^-]$ difference in acid-base status classification. *Anesth Analg.* 2010; 111(1): 243. (*Letter to the Editor*) (IF = 3,274)

Opatrná S., Klaboch J.: Peritoneal Clearance and Transport of Procalcitonin. *Ther Apher and Dial* 2009; 13(5): 451-452. (*Letter to the Editor*) (IF = 1,14)

10.1.2 Publikace v periodických s faktorem impaktu vztahující se k chronickému selhání ledvin

Reischig T., Jindra P., Hes O., Švecová M., Klaboch J., Třeška V.: Valacyclovir Prophylaxis Versus Pre-emptive Valgancyclovir Therapy to Prevent Cytomegalovirus Disease After Renal Transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 69-77. (IF = 6,84)

Opatrná S., Klaboch J., Opatrný Jr. K., Holubec L., Tomšů M., Šefrna F., Topolčan O.: Procalcitonin Levels in Peritoneal Dialysis Patients. *Perit Dial Int* 2005; 25: 470-472. (IF = 1,38)

10.1.3 Publikace v periodících bez faktoru impaktu

Opatrná S., Klaboch J.: Specifické aspekty peritoneální dialýzy u diabetiků. Vnitř Lék. 2008; 54(5): 523-9

Klaboch J., Opatrná S., Matoušovic K., Schück O.: Je přísun alkalií při peritoneální dialýze ovlivněn užitím icodextrinu? Aktuality v nefrologii. 2012; 18(1):14-17.

Klaboch J., Opatrná S., Matoušovic K., Schück O.: Konečné stadium chronického onemocnění ledvin a metabolická acidóza. Vnitř Lék. 2012; 58(7&8): 519-24.:CD42-47.

Publikace jsou přílohou disertační práce.

10.2 PRÁCE PŘIPRAVENÉ K PUBLIKACI

Klaboch J., Opatrná S., Matoušovic K., Schück O.: Peritoneal membrane characteristics and dialytic alkali gain from bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis fluid

Klaboch J., Baxa J., Eiselt J.: Achalázie jako vzácná překážka zavedení tunelizovaného dialyzačního ká-
tétu