

postgraduální nefrologie

číslo 3

nezávislý informační bulletin | ročník XXIII | září 2025

ŘÍDÍ REDAKČNÍ RADA:

PŘEDSEDKYNĚ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

ČLENOVÉ

Prof. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.
Nefrologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Doc. MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky
1. LF UK a VFN v Praze

MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.
Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Prof. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.
III. interní klinika – nefrologická, revmatologická
a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D., FCMA
I. interní klinika LF v Plzni UK Praha a FN Plzeň

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.
I. interní klinika LF v Plzni UK Praha a FN Plzeň

Prof. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA, FISN
Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Prof. MUDr. Ondřej Víklík, CSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.
Oddělení dětské nefrologie, Pediatrická klinika 2. LF UK a FN
v Motole, Praha

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

3 Bartterův a Gitelmanův syndrom

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.; prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.

NÁZOR HOSTA

8 Postižení plic u systémových nemocí pojiva

Prof. MUDr. Martina Koziar Vašáková, Ph.D.

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

16 Vliv inhibitorů SGLT2 na funkci ledvin u veteránů s ADPKD

Prof. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

18 Dlouhodobé intenzivní cvičení snižuje u starších lidí riziko rychlého poklesu glomerulární filtrace

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

21 Koncepce a uspořádání studie ELIXIR: randomizovaná, kontrovaná studie hodnotící účinnost a bezpečnost dialyzačního roztoku XyloCore – roztoku s nízkým obsahem glukózy

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

24 Finerenon s empagliflozinem u chronického onemocnění ledvin a diabetu 2. typu

Prof. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

27 Může být desmopresin nápomocný v prevenci krvácení po renální biopsii? Zdá se, že ano!

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

30 Ovlivňuje těhotenství dlouhodobou funkci ledvin u žen s chronickým onemocněním ledvin?

*Doc. MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.;
prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA*

KAZUISTIKY

32 Mezioborová kazuistika s protrahovaným průběhem a dobrým koncem aneb Infekční endokarditida způsobená *Bartonella quintana* jako příčina opakovaných CMP i poškození ledvin

*MUDr. Renáta Lažanská; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.;
MUDr. Michal Sýkora; MUDr. Martin Havrda, MHA; doc. MUDr. Eva
Honsová, Ph.D.; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA, FISN*

VDÁVÁ ČESKÁ NADACE PRO NEMOCI
LEDVIN VE SPOLUPRÁCI S ČESKOU
NEFROLOGICKOU SPOLEČNOSTÍ
A SPOLEČNOSTÍ PRO ORGÁNOVÉ
TRANSPLANTACE ČLS JEP

CKF Česká nadace
pro nemoci ledvin™
Czech Kidney Foundation



Informační bulletin Postgraduální nefrologie • Vydává 4× ročně MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.



MEDICAL TRIBUNE CZ

člen skupiny



Süddeutscher Verlag

Redakce: Mgr. Klára Procházková, Mgr. Dagmar Fousková

Grafická úprava a zlom: David Weil, Petr Tkadlec, Barbara Fléglová

ISSN 1214-178X (print) – vycházel do roku 2012

ISSN 3029-7052 (online)

Evidenční číslo MK ČR: E 14238

Názory publikované v tomto periodiku se nemusejí nutně shodovat s názory nakladatele nebo sponzora.

Copyright © 2025 MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována ani rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoli formě či jakýmkoli způsobem bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv.

Bartterův a Gitelmanův syndrom

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.¹; prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.²

¹Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha; ²Pediatrická klinika LF MU a FN Brno

SOUHRN

Bartterův a Gitelmanův syndrom patří mezi tubulopatie spojené se solnými ztrátami. Tato vzácná onemocnění mohou být spojena se vznikem závažných elektrolytových abnormalit. Včasná diagnostika tubulopatií je klíčová pro zvolení adekvátní terapie. Pokroky v molekulární genetice umožnily identifikaci genů a patofyziologických mechanismů spojených se vznikem těchto chorob. Náš přehledový článek pojednává o etiologii a diagnostice těchto onemocnění z pohledu současných poznatků. Zároveň předkládáme aktuální léčebná doporučení.

KLÍČOVÁ SLOVA: Bartterův syndrom - Gitelmanův syndrom - léčba - tubulopatie

Úvod

Správná funkce lidského těla je závislá na vodní a elektrolytové rovnováze. Hlavním orgánem zodpovědným za udržení této rovnováhy jsou ledviny. Mechanismem glomerulární filtrace ledviny dospělého člověka za jediný den profiltrují okolo 180 litrů plazmy, jež obsahuje značné množství organických i anorganických látek, které jsou z velké části následně zpětně resorbovány systémem renálních tubulů. Okolo 25 000 mmol sodíku, 4 500 mmol bikarbonátu, 720 mmol draslíku a 900 mmol glukózy se denně dostává do tubulárního systému, jehož úkolem je

navrátit tyto látky zpět do krevního oběhu. Ledviny proto představují energeticky nejnáročnější orgán v lidském těle. Pokud dojde k poruše reabsorpce elektrolytů kdekoliv v průběhu tubulárního systému, naruší se homeostáza a dojde k projevům onemocnění. V tomto přehledovém článku se věnujeme dvěma vrozeným onemocněním, která jsou spojena s poruchou zpětného vstřebávání elektrolytů. Na počátku 60. a 20. století popsali lékaři Pacita Pronove a Frederic Bartter nový syndrom charakterizovaný hypertrofií juxtaglomerulárního aparátu a hyperaldosteronismem u dvou pacientů s normálním krevním

TAB. 1 Hlavní charakteristiky jednotlivých typů Bartterova syndromu

	Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4a, 4b	Typ 5
Gen	<i>SLC12A1</i>	<i>KCNJ1</i>	<i>CLCNKB</i>	<i>BSND</i> <i>CLCNKA</i> + <i>CLCNKB</i>	<i>MAGED2</i>
Protein	NKCC2	KCNJ1	CIC-Kb	Barttin <i>CIC-Ka</i> + <i>CIC-Kb</i>	MAGE-D2
Věk manifestace	Prenatálně	Prenatálně	0–5 let	Prenatálně	Prenatálně
Polyhydramnion	Závažný	Závažný	Mírný nebo chybí	Závažný	Závažný
Hlavní příznaky	Polyurie	Polyurie	Polyurie, neprospívání	Polyurie	Polyurie
Laboratoř	Alkalóza, hypokalemie	Alkalóza, tranzitorní neonatální hyperkalemie	Alkalóza, hypokalemie, hypochloremie	Alkalóza, hypokalemie	Alkalóza, hypokalemie, hypochloremie
Exkrece kalcia	Vysoká	Vysoká	Variabilní	Variabilní	Vysoká
Nefrokalcinóza	Častá	Častá	Mírná, vzácná	Mírná, vzácná	Mírná, vzácná
Další nálezy			Lehká hypomagnezemie	Hluchota, riziko progrese CHOL	Přechodné onemocnění, LGA

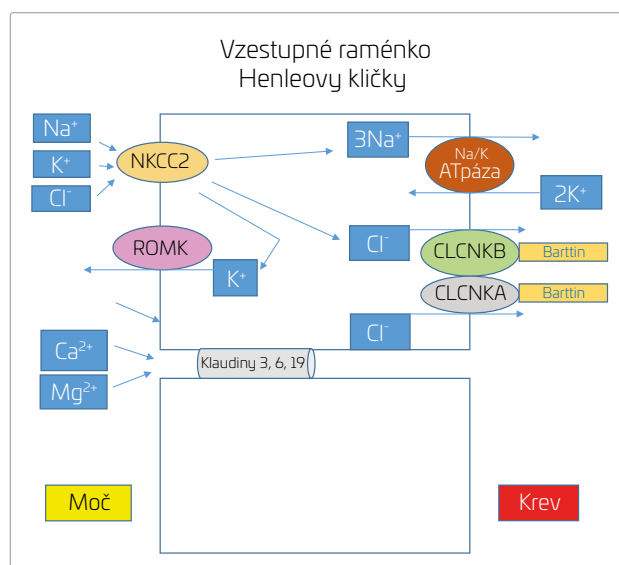
CHOL – cholesterolemie; LGA – velký pro dané gestační stáří. Převzato a upraveno z Zieg & Doležel.¹⁷

tlakem. Tato choroba dostala následně název Bartterův syndrom (BS).¹ O čtyři roky později publikoval Hilel Gitelman kazuistiku dvou sester s novým onemocněním, které bylo charakterizováno hypokalemií a hypomagnezemií a po svém objeviteli pojmenováno Gitelmanův syndrom (GS).² BS i GS jsou tubulopatie spojené se solnými ztrátami, proto je pro ně typický kompenzatorní hyperaldosteronismus vedoucí ke zpětné resorpci natria na úkor ztrát kalia ve sběrném kanálku. Pozdější výzkum prokázal, že obě tato onemocnění jsou dědičná autozomálně recesivně a mají velmi nízkou prevalenci – 1 : 100 000 u BS a 25 : 100 000 u GS. Zatímco genový defekt ústící v postižení transportních mechanismů v tlusté části vzestupného raménka Henleovy klíčky je zodpovědný za vznik BS, u pacientů s GS je příčinou porucha funkce iontového kanálu v distálním tubulu.³

Bartterův syndrom

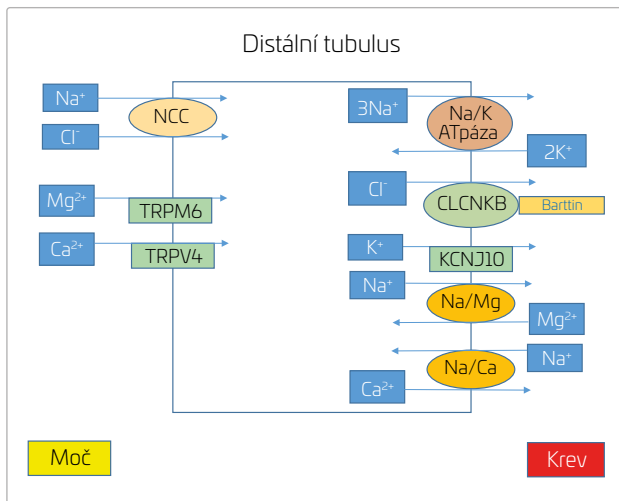
Bartterův syndrom (BS) představuje skupinu onemocnění charakterizovanou polyurií, hypokalemií, metabolickou alkalózou, hyperreninovým hyperaldosteronismem a normotenzí. V současné době rozeznáváme pět typů Bartterova syndromu v závislosti na genovém defektu. Na toto onemocnění často pomyslíme již v prenatálním období, neboť u většiny matek bývá přítomen polyhydramnion. Pro jedince s BS je dále typické růstové neprospívání, u některých typů BS diagnostikujeme hyperkalciurii a nefrokalcinózu (**tab. 1**). Základním patofyziologickým mechanismem BS je porucha funkce tlusté části vzestupného raménka Henleovy klíčky, která představuje zásadní komponentu mechanismu koncentrační schopnosti nefronu i transportu elektrolytů.⁴ Následkem porušené funkce této části nefronu dochází k rozvoji polyurie, dehydratace a ke vzniku polyhydramnionu. Solné ztráty vedou k aktivaci osy renin-angiotenzin-aldosteron (RAA) s následným zvýšeným vylučováním kalia a chloridů, v laboratoři nacházíme známky hypochloremické metabolické alkalózy s hypokalemií. Zároveň dochází k porušení mechanismu tubuloglomerulárního feedbacku s aktivací cyklooxygenázy 2, *macula densa* detekuje sníženou koncentraci chloridových iontů v tubulárním filtrátu, následkem čehož dochází k produkci velkého množství prostaglandinů, jež také stimulují produkci reninu a aktivují osu RAA s cílem udržet intravaskulární objem.⁵ Porucha reabsorpce solí ve vzestupném raménku Henleovy klíčky má za následek sníženou resorpci kalcia vedoucí k hyperkalciurii a progresivní medulární nefrokalcinóze, a dále k narušení osmotického gradientu ve dřeni ledvin, a tím k poruše koncentrační schopnosti ledvin. Elektrolytový transport ve vzestupném raménku Henleovy klíčky znázorňuje **obrázek 1**. Přenos onemocnění je autozomálně recesivní, pouze BS typ 5 se přenáší gonozomálně recesivně (**tab. 1**).^{6,7}

BS typy 1, 2, 4 a 5 se klasicky manifestují již před narozením polyhydramnionem matky, který se objevuje mezi 20. a 30. týdnem gravidity.⁸ Po porodu, který je obvykle předčasný, pozorujeme rychlý hmotnostní úbytek při polyurii, v laboratorních výsledcích nacházíme metabolickou



OBR. 1 Transportní mechanismy ve vzestupné části Henleovy klíčky. V apikální membráně epitelálních buněk je lokalizován kotransportér NKCC2 zodpovědný za reabsorpci 20–25 % NaCl, která prošla glomerulární filtrací. Vrozená dysfunkce tohoto transportéru podmiňuje vznik BS typu 1, tento kanál může být blokován také podáním furosemidu. Mutace v genu *MAGED2* vedou k přechodné dysfunkci kanálu NKCC2 u pacientů s BS typu 5. Chloridy se dostávají zpět do krve přes transportéry bazolaterální membrány CLCNKB a CLCNKA, jejichž funkce je závislá na přítomnosti barttinu. Mutace v genu pro CLCNKB jsou zodpovědné za vznik BS typu 3 (klasický BS), mutace v genu pro tvorbu barttinu jsou asociovány s BS typu 4a. Kombinovaná dysfunkce kanálu CLCNKB a CLCNKA podmiňuje vznik BS typu 4b. Porušená funkce kanálu ROMK je spojena s BS typu 2. Tento transportér zajišťuje homeostázu kalia recyklací draselných kationtů zpět do tubulárního lumen, čímž vytváří lumen pozitivní transepiteliální potenciál nutný k paracelulární reabsorpci kalciových a magneziových iontů. Převzato z článku Zieg & Doležel.¹⁷

alkalózu s hypokalemií, vysoké hodnoty reninu a aldosteronu. Typická pro BS je dále zvýšená frakční exkrece chloridů (FECl) > 0,5%.⁹ U části pacientů zjišťujeme hyperkalciurii, příp. nefrokalcinózu. Jedinci s BS typu 2 mají často v novorozeneckém období přechodnou acidózu a hyperkalemií.¹⁰ U většiny pacientů se BS typu 3 obvykle manifestuje ve věku po prvním roce života neprospíváním a polyurií, ale i u tohoto typu BS byla již popsána prenatální manifestace.¹¹ Mezi příznaky mladších dětí s manifestací BS typu 3 patří žízeň, obstipace, febrilie, hypotonie či opakované zvracení. V pozdějším věku se objevuje častěji svalová slabost, únava, v prepubertálním období je obvykle patrné růstové neprospívání. BS typu 4 je spojen s percepční nedoslýchavostí. Pro děti s BS je také typická preference slaných potravin. I když můžeme často



OBR. 2 Transportní mechanismy v distálním tubulu. Kotransportér NCC v apikální membráně epitelálních buněk je zodpovědný za reabsorpci natriových a chloridových iontů z lumen zpět do buňky. Mutace v genu, jenž kóduje transportér NCC, vedou ke vzniku GS. Kanál CLCNKB, jenž potřebuje ke své funkci membránový protein barttin, je také přítomen v distálním tubulu. Snížená funkce těchto proteinů podmiňuje vznik BS typu 3 a 4a. Na bazolaterální membráně Na/K ATPáza zajišťuje reabsorpci natriových iontů výměnou za kaliové kationty. Následně je kalium reabsorbováno kanálem KCNJ10, jehož dysfunkce je spojena se vznikem syndromu EAST. Epiteliální kanály TRPM6a TRPV4 jsou zodpovědné za reabsorpci kaliových a magneziových iontů na epitelální membráně. Převzato z článku Zieg & Doležel.¹⁷

vyjádřit suspekci na BS na základě anamnézy, laboratorních a zobrazovacích vyšetření, je v současnosti k potvrzení diagnózy vzhledem ke značné fenotypové variabilitě doporučeno provést molekulárněgenetické vyšetření.^{3,6,12}

Gitelmanův syndrom

Gitelmanův syndrom (GS) je podmíněn solnými ztrátami spojenými s poruchou funkce thiazid-senzitivního symportéru NaCl v apikální membráně distálního tubulu, tento kanál je kódován genem *SLC12A3*.¹³ Transportní mechanismy v distálním tubulu znázorňuje **obrázek 2**. Mezi hlavní projevy GS patří také hypokalemie, metabolická alkalóza jako důsledek aktivace osy RAA, typický je však nález hypomagnezemie a hypokalciurie. Taktéž pacienti s GS jsou normotenzní.¹⁴ Hypomagnezemie je způsobena zvýšenými ztrátami hořčíku do moči na podkladě snížené exprese luminálního kanálu TRPM6 v distálním tubulu, hypokalciurie vzniká následkem zvýšené pasivní reabsorpce kalciových iontů v proximálním tubulu.⁷ Fenotyp GS může být přítomen i u pacientů s BS typu 3. GS se obvykle projevuje v adolescenci či dospělosti, ale byly popsány i případy manifestace v neonatálním období.¹⁵ Mezi hlavní příznaky patří chuť na slané potraviny, polydipsie, nykturie, svalová slabost, únava, fyzická nevy-

konnost, tetanie, parestezie, palpitace a hypotenze. U dětí je často patrné opoždění růstu a puberty.¹⁶

Diagnostika

V rámci prenatální diagnostiky pomýšlíme na BS při nálezu časného polyhydramnionu matky. Je možné využít prenatálně molekulárněgenetického vyšetření, v případě jeho nedostupnosti lze zvážit biochemické vyšetření plodové vody, jehož výsledky k odlišení BS od jiných příčin polyhydramnionu ale nejsou dle současných poznatků zcela spolehlivé.¹⁸

U dítěte již narozeného je zásadní anamnéza polyhydramnionu matky, dále anamnéza polyurie, dehydratace, horeček, neprosívání či dalších symptomů BS. Posouzení iontogramu a acidobazické rovnováhy je zásadní, definitivní diagnózu potvrdí molekulárněgenetické vyšetření. Prvním příznakem po porodu je hypovolemie v důsledku močových ztrát vody a solí. Laboratorní změny nemusejí být v prvních dnech života plně vyjádřeny. U jedinců s BS typu 2 se může přechodně v novorozeneckém období vyskytnout hyperkalemie doprovázená metabolickou acidózou, u pacientů s BS typu 3 bývá v laboratorních nálezech přítomna hypomagnezemie.⁶

Diferenciální diagnostika

V diferenciální diagnóze BS a GS musíme zvažovat kongenitální chloridový průjem spojený se sníženou resorpcí chloridů v ileu a kolon. Toto onemocnění se projevuje vodnatými průjmy s vysokým obsahem chloridových iontů.¹⁹ Sonograficky je patrné rozšíření lumen střevních kliček. Na rozdíl od BS u těchto pacientů nacházíme nízké odpady chloridů do moči a nízkou FECl.⁹ Nízká FECl je charakteristická pro tzv. pseudo-Bartterův syndrom (PBS), jenž zahrnuje skupinu získaných onemocnění extrarenálního původu, která mohou činit diferenciálnědiagnostické obtíže, jelikož jsou charakterizována obdobným nálezem v iontogramu a ve vyšetření acidobazické rovnováhy jako tubulopatie se solnými ztrátami. Mezi nejčastější příčiny PBS patří zneužívání diuretik, laxativ a opakované zvracení. Může se objevit i při užívání některých aminoglykosidových antibiotik (gentamicin, kolistin) či u pacientů s cystickou fibrózou, Pendredovým syndromem a u jedinců s omezením chloridů ve stravě.²⁰ S abúzem diuretik, laxativ a vyvolávaným zvracením se nejčastěji setkáváme u dívek a žen s poruchou příjmu potravy či jinými psychopatologiemi. Močové koncentrace natria, kalia a chloridů bývají zvýšené časně po podání diuretik, k jejich snížení poté dochází s odstupem času od užití léků. Diagnostické je proto testování moči na přítomnost diuretik spolu s frakční exkrecí chloridů. Pozitivní screening moči na přítomnost diuretik spolu s FECl > 0,5 % podporuje zneužívání diuretik jako příčinu PBS. Zneužívání laxativ je spojeno s hypokalemií vzhledem k vysokému obsahu kalia v dolní etáži gastrointestinálního traktu. Tito pacienti mívají typicky nízké koncentrace natria, chloridů a vysoké koncentrace kalia v moči při sekundárním hyperaldostero-

TAB. 2 Nesteroidní protizánětlivé léky podávané dětem s Bartterovým syndromem

Lék	Charakteristika	Dávkování
Indometacin*	Neselektivní inhibitor COX	1–4 mg/den ve 3–4 denních dávkách
Ibuprofen	Neselektivní inhibitor COX	15–30 mg/kg ve 3 denních dávkách
Celekoxib	Inhibitor COX-2	2–10 mg/kg/den ve 2 denních dávkách

COX – cyklooxygenáza.

* U novorozenců počáteční dávka 0,1 mg/kg/den, dále postupně navyšovat na dávku 1,5–2 mg/kg/den.

nismu.²¹ U pacientů s vyprovokovaným zvracením vidáme metabolickou alkalózu a hypokalemii z renálních ztrát v důsledku sekundárního hyperaldosteronismu.²² PBS spojený se zneužíváním laxativ a diuretik představuje rizikový faktor rozvoje chronického onemocnění ledvin.²¹ Také HNF1B nefropatie se může manifestovat fenotypem GS, pro toto onemocnění je ale typický nálezný renálních cyst, vrozených vad vývodného močového systému a rozvoj diabetu MODY5.²³ Hypokalemií, hypomagnezemií a metabolickou alkalózou se projevuje také syndrom epilepsie, ataxie, percepční nedoslýchavosti, tubulopatie (EAST), mezi jehož příznaky ale navíc patří ataxie, epilepsie, opožďování psychomotorického vývoje a percepční hluchota.^{6,24} U pacientů s hypokalemickou metabolickou alkalózou a hypertenzí je nutno zvažovat jiné diagnózy, jako je např. primární hyperaldosteronismus, Liddleův syndrom nebo syndrom zdánlivého nadbytku mineralokortikoidů.

Léčba Bartterova syndromu

Terapie je započata bez znalosti výsledku genetického vyšetření s cílem předejít rozvratu vnitřního prostředí.¹² Recentně byla publikována nová doporučení pro léčbu BS i GS u dětí.^{6,16} Základem léčby BS je úprava diety a substituce elektrolytů, kterou je vhodné rozdělit alespoň do tří denních dávek (ideálně více dle tolerance pacienta) vzhledem ke kontinuálním ztrátám iontů a vody do moči. Hypokalemie je závažným projevem BS, významný pokles koncentrace kalia v séru může pacienta ohrozit hlavně fatálními arytmiemi.⁹ Kalium obvykle hradíme ve formě chloridu draselného (KCl) s cílem dosáhnout koncentrace kalia v séru alespoň 3 mmol/l. KCl nepodáváme nalačno, abychom dosáhli lepší tolerance. Jiné sloučeniny kalia, jako je např. citrát, nejsou k substituci vhodné vzhledem k možnému zhoršení alkalózy. V případě hypomagnezemie podáváme soli hořčičku, aspartát, citrát a laktát mají lepší biologickou dostupnost v porovnání s anorganickými sloučeninami (oxid, hydroxid).²⁵ Cílová koncentrace magnezia v séru je > 0,6 mmol/l. V léčbě se dále užívají nesteroidní protizánětlivé léky, inhibitory cyklooxygenázy (COX), které snižují produkci prostaglandinů, zmírňují symptomy a příznivě ovlivňují iontogram, glomerulární filtraci i růst dětí s BS. V současnosti nemáme dostatek dat k určení inhibitoru COX první volby. V případě jejich podávání je nutno vzít v potaz možný rozvoj gastrointestinálních nežádoucích účinků, při podávání neselektivních

inhibitorů COX se doporučuje současné užívání inhibitorů protonové pumpy s vědomím rizika vzniku hypomagnezemie. Terapii inhibitory COX nasazujeme u euvolemických pacientů s vědomím rizika možné nefrotoxicity. Seznam inhibitorů COX užívaných v léčbě BS shrnuje **tabulka 2**. V současnosti není pacientům s BS podávání kalium šetřících diuretik, thiazidů a léků inhibujících osu RAA obecně doporučováno vzhledem k riziku vzniku hypovolemie a potencie solných ztrát. Jejich případné nasazení je namístě u jedinců s vážnými iontovými abnormalitami, které přetrvávají při maximální intenzitě léčby substitucí kalia a nesteroidními protizánětlivými léky.⁶ U některých pacientů s BS a růstovým neprospíváním lze při nedostatečné produkci růstového hormonu zvážit zahájení léčby růstovým hormonem, ale to až po adekvátní metabolické kompenzaci základního onemocnění výše zmíněnou konzervativní léčbou.²⁶

Léčba Gitelmanova syndromu

Suplementace elektrolytů je hlavní léčebnou modalitou taktéž v případě GS. Doporučuje se neomezený příjem soli, který obvykle dostatečně pokryje potřebu pacienta. Iničiální dávka elementárního magnezia je 5 mg/kg, 0,2 mmol/kg na den ve 2–4 denních dávkách. Iontová suplementace se podává ideálně s jídlem. Navyšování dávky magnezia je někdy limitováno rozvojem gastrointestinálních komplikací (průjem). V případě závažné hypomagnezemie s rozvojem tetanie je vhodné podat magnezium intravenózně – MgSO₄ 25–50 mg/kg, což odpovídá 0,1–0,2 mmol/kg elementárního Mg/kg v jedné dávce. Maximální dávka představuje 2 g MgSO₄ v jedné infuzi, tuto substituci lze opakovat v intervalu šesti hodin.^{13,27} 10 ml 10% MgSO₄ obsahuje 1 g MgSO₄, 98,6 mg a 4 mmol elementárního magnezia. Kalium je vhodné substituovat primárně perorálně ve formě KCl v několika denních dávkách. Intravenózní podání KCl je vyhrazeno pro jedince, kteří nemohou přijímat perorální substituci, nebo pro pacienty s významnou hypokalemií. KCl se podává ředěný v solném roztoku na koncentraci 40 mmol/l, rychlost podání infuze do periferie by neměla překročit 10 mmol/h, protože vyšší koncentrace mohou iritovat cévní endotel. V případě přetrvávající symptomatické hypokalemie, kterou nelze dostatečně hradit perorální substitucí, je možno dítěti s GS podat léky inhibující osu RAA, kalium šetřící diuretika nebo nesteroidní protizánětlivé léky, případ-

ně jejich kombinace. Podávání spironolaktonu může být spojeno s antiandrogenními nežádoucími účinky (gynekostázie, erektilní dysfunkce, nepravidelnost menstruačního cyklu), proto dáváme přednost nasazení eplerenonu, selektivního antagonisty aldosteronu.²⁸ Stejně jako v případě BS musíme brát v potaz rizika podávání diuretik vzhledem k možné potenciaci solných ztrát a hypovolemie. Při dehydrataci (např. zvracení, průjem) je nutné léčbu těmito přípravky dočasně přerušit. Indikace podávání inhibitorů COX u jedinců s GS je sporná, protože močové koncentrace prostaglandinu E2 nebývají obvykle zvýšeny. U pacientů s tubulopatiemi se solnými ztrátami je nutné některé léky buď zcela vynechat, nebo je podávat se zvýšenou opatrností. Jedná se o přípravky, které mohou potencovat hypokalemii nebo hypomagnezemii, jako jsou např. některá diuretika či laxativa. I pacienti s GS jsou léčeni růstovým

hormonem v případě, že mají kompenzované onemocnění a splní indikační kritéria.

Prognóza

U významné části pacientů s BS v průběhu sledování dochází k poruše glomerulární filtrace. Příčina zhoršování funkce ledvin není zatím jasná. Může se na ní podílet chronická hypokalemie, dlouhodobě zvýšené koncentrace prostaglandinů či aldosteronu v krvi. Vliv léčby inhibitory COX či nefrokalcinózy na progresi renálního selhání nebyl doposud potvrzen.^{3,29} Rozvoj chronického onemocnění ledvin spojeného s poklesem funkce ledvin zjišťujeme u pacientů s GS výrazně méně často. Nebyl také popsán vliv GS na dobu dožití. Obecně je vhodné děti s BS a GS pravidelně sledovat v ambulanci dětské či dospělé nefrologie v rámci center pro vzácná onemocnění.

LITERATURA

1. Bartter FC, Pronove P, Gill JR, Jr., Maccardle RC. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. *Am J Med* 1962;33:811–828.
2. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1966;79:221–235.
3. Walsh PR, Tse Y, Ashton E, et al. Clinical and diagnostic features of Bartter and Gitelman syndromes. *Clin Kidney J* 2018;11:302–309.
4. Kleta R, Bockenhauer D. Bartter syndromes and other salt-losing tubulopathies. *Nephron Physiol* 2006;104:73–80.
5. Reinalter SC, Jeck N, Brochhausen C, et al. Role of cyclooxygenase-2 in hyperprostaglandin E syndrome/antenatal Bartter syndrome. *Kidney Int* 2002;62:253–260.
6. Konrad M, Nijenhuis T, Ariceta G, et al. Diagnosis and management of Bartter syndrome: executive summary of the consensus and recommendations from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders. *Kidney Int* 2021;99:324–335.
7. Besouw MTP, Kleta R, Bockenhauer D. Bartter and Gitelman syndromes: Questions of class. *Pediatr Nephrol* 2020;35:1815–1824.
8. Laghmani K, Beck BB, Yang SS, et al. Polyhydramnios, Transient Antenatal Bartter's Syndrome, and MAGED2 Mutations. *N Engl J Med* 2016;374:1853–1863.
9. Zieg J, Gonsorcikova L, Landau D. Current views on the diagnosis and management of hypokalaemia in children. *Acta Paediatr* 2016;105:762–772.
10. Finer G, Shalev H, Birk OS, et al. Transient neonatal hyperkalemia in the antenatal (ROMK defective) Bartter syndrome. *J Pediatr* 2003;142:318–323.
11. Yang X, Zhang G, Wang M, et al. Bartter Syndrome Type 3: Phenotype-Genotype Correlation and Favorable Response to Ibuprofen. *Front Pediatr* 2018;6:153.
12. Doležel Z, Holeszová A, Ráčilová Z, et al. Bartterův syndrom – klinicko-genetická analýza. *Pediatr praxi* 2015;16:179–182.
13. Knoers NV, Levchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:22.
14. Doležel Z, Jeřábek M. Gitelmanův syndrom. *Pediatr praxi* 2021;22:216–217.
15. Tammaro F, Bettinelli A, Cattarelli D, et al. Early appearance of hypokalemia in Gitelman syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25:2179–2182.
16. Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D, et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91:24–33.
17. Zieg J, Doležel Z. Bartter and Gitelman syndromes. *Čas Lék čes* 2022;161:131–134.
18. Allaf B, Dreux S, Schmitz T, et al. Amniotic fluid biochemistry in isolated polyhydramnios: a series of 464 cases. *Prenat Diagn* 2015;35:1331–1335.
19. Di Meglio L, Castaldo G, Mosca C, et al. Congenital chloride diarrhea clinical features and management: a systematic review. *Pediatr Res* 2021;90:23–29.
20. Najafi M, Kordi-Tamandani DM, Behjati F, et al. Mimicry and well known genetic friends: molecular diagnosis in an Iranian cohort of suspected Bartter syndrome and proposition of an algorithm for clinical differential diagnosis. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:41.
21. Jdiaa SS, Walsh SB, Bockenhauer D, et al. The hypokalemia mystery: distinguishing Gitelman and Bartter syndromes from 'pseudo-Bartter syndrome'. *Nephrol Dial Transplant* 2021;37:29–30.
22. Do C, Vasquez PC, Soleimani M. Metabolic Alkalosis Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis* 2022;80:536–551.
23. Adalat S, Hayes WN, Bryant WA, et al. HNF1B Mutations Are Associated With a Gitelman-like Tubulopathy That Develops During Childhood. *Kidney Int Rep* 2019;4:1304–1311.
24. Bockenhauer D, Feather S, Stanescu HC, et al. Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy, and KCNJ10 mutations. *N Engl J Med* 2009;360:1960–1970.
25. Ranade VV, Somberg JC. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. *Am J Ther* 2001;8:345–357.
26. Buyukcelik M, Keskin M, Kilic BD, et al. Bartter syndrome and growth hormone deficiency: three cases. *Pediatr Nephrol* 2012;27:2145–2148.
27. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, Kudsk KA. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:1663–1682.
28. Morton A. Eplerenone in the treatment of Gitelman's syndrome. *Intern Med J* 2008;38:377.
29. Reinalter SC, Grone HJ, Konrad M, et al. Evaluation of long-term treatment with indomethacin in hereditary hypokalemic salt-losing tubulopathies. *J Pediatr* 2001;139:398–406.

Postižení plic u systémových nemocí pojiva

Prof. MUDr. Martina Koziar Vašáková, Ph.D.

Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha

SOUHRN

Systémové nemoci postihují řadu tkání a orgánů, a tito nemocní se tedy dostávají do péče odborníků z různých oborů medicíny (revmatologie, nefrologie, neurologie, kardiologie, pneumologie). Většina z těchto nemocí ve svém průběhu může postihovat i plicní tkáň. Fenotypy postižení plicní tkáně jsou nespecifické pro danou systémovou nemoc pojiva (SNP) a obvykle kopírují fenotypy idiopatických intersticiálních pneumonií. V rámci jedné SNP se může vyskytnout několik různých fenotypů plicního postižení. Jednoznačné rozklíčování fenotypu je nutné pro určení biologické povahy a závažnosti plicního postižení, a tím i pro jeho léčbu. Zánětlivé typy postižení léčíme protizánětlivou léčbou, typy fibrotické pak při progresivním charakteru fibrózy léčbou antifibrotickou. V tomto článku se budu věnovat pouze SNP bez systémových vaskulitid, které mají poněkud jiný imunopatologický mechanismus a ve většině případů i jiné typy postižení plic.

KLÍČOVÁ SLOVA: antifibrotická léčba - plicní postižení - protizánětlivá léčba - systémové nemoci pojiva

Úvod

Systémové nemoci pojiva (SNP) jsou charakterizovány autoimunitním procesem s tvorbou autoprotilátek zaměřených proti různým buněčným epitopům. Postihují řadu tkání a orgánů, z nichž časté je i postižení plic a ledvin. Nemocní jsou obvykle sledováni a léčeni revmatologem, nicméně v případě orgánových postižení je nutná spolupráce s dalšími specialisty: nefrology, pneumology, kardiology a neurology. V případě plicního postižení je někdy obtížné diferenciatnědiagnosticky odlišit, zda se jedná o intersticiální plicní proces (IPP) v rámci SNP, nebo zda je obraz dán polékovým postižením při léčbě SNP, nebo difuzní infekční pneumonií v imunokompromitovaném terénu u nemocného léčeného imunosupresivou. Plice mohou být postiženy samostatně, v některých případech však může být postižena i pleura, klouby a svaly hrudního koše, případně plicní vaskulatura (**tab. 1**). V případě intersticiálního plicního postižení jednotlivé fenotypy de facto kopírují obraz idiopatických intersticiálních pneumonií a bez obrazu systémového postižení jsou od nich klinicko-radiologicky neodlišitelné (**tab. 2**). Někdy může být plicní postižení jediným manifestním postižením u jinak klinicky inaparentně probíhající SNP. Je proto třeba pátrat i po minimálních projevech mimoplicního postižení a pozitivitě

autoprotilátek. Je nutné si uvědomit, že asi 15 % původně IPP představují vlastní frustrní formy SNP. Pokud jsou projevy nemoci omezeny pouze na plíce a jsou přítomny autoprotilátky bez jakýchkoliv mimoplicních projevů SNP, někteří autoři nově takové onemocnění označují jako SNP s plicní dominancí (lung-dominant connective tissue disease – LD-CTD). Vzhledem k četnosti plicního postižení u SNP je u některých SNP doporučován screening plicního postižení.¹⁻³

Epidemiologie

Nejvyšší výskyt IPP (70 %) je u systémové sklerodermie (SSc), kde je fibrotický IPP také nejčastější příčinou úmrtí. V případě revmatoidní artritidy (RA) se vyskytuje plicní postižení u přibližně 20 % pacientů a nebývá obvykle klinicky závažné, při idiopatických zánětlivých myopatiích postihuje IPP 30 % pacientů. U systémového lupusu erythematodes (SLE) je klinicky významné postižení popisováno v 5 %, nicméně subklinické formy IPP jsou nalezeny u 30 % pacientů. Sjögrenův syndrom (SS) je provázen plicním postižením u 30 % pacientů, jen u 10 % je však klinicky významné. U ankylozující spondylitidy (AS) bývají intersticiální změny minimální a nespecifické, klinicky významné onemocnění ve formě bulózního emfyzému v horních lalocích se objevuje zřídka.^{1,2,4}

TAB. 1 Charakter postižení respiračního traktu asociovaného se SNP

SNP	Dýchací cesty	Alveoly, intersticiium	Plicní cévy	Pleura	Hrudní stěna
Sklerodermie		NSIP, méně často UIP, OP, DAD či LIP, aspirační pneumonie	Krvácení		Deformace hrudníku, „úzký hrudník“
Polymyozitida/ dermatomyozitida		NSIP či OP, méně často UIP, aspirační pneumonie			Myozitida
Systémový lupus erythematoses		AIP, DAD, méně často NSIP	Hypertenze, trombózy, vaskulitida, krvácení	Pleuritida	„Zmačkaná“ plíce
Revmatoidní artritida	Bronchitida, bronchiektazie, folikulární bronchiolitida, konstriktivní bronchiolitida	NSIP, méně často UIP, revmatoidní uzel	Hypertenze, vaskulitida	Pleuritida, empyém	
Ankylozující spondylitida		Fibróza horních laloků plic			
Primární Sjögrenův syndrom	Sicca symptomy	NSIP či LIP, méně často UIP, lymfom		Pleuritida	
Behçetův syndrom	Stenózy, ulcerace		Arteriitida, aneurysma		

AIP – akutní intersticiální pneumonie; DAD – difuzní alveolární poškození; LIP – lymfocytární intersticiální pneumonie; NSIP – nespecifická intersticiální pneumonie; OP – organizující se pneumonie; SNP – systémové nemoci pojiva; UIP – fenotyp plicní fibrózy obvyklého typu

TAB. 2 Fenotypy IPP u SNP

Fenotypy IPP
Akutní intersticiální pneumonie – AIP
Plicní fibróza obvyklého typu – PF-UIP
Lymfocytární intersticiální pneumonie – LIP
Obliterující bronchiolitida s organizující se pneumonií – BOOP (OP)
Nespecifická intersticiální pneumonie – NSIP
Deskvamativní intersticiální pneumonie – DIP
Difuzní alveolární hemoragie – DAH
Pleuropulmonální fibroelastóza – PPFE
Granulomatózní plicní postižení
Fibrobulozní postižení a syndrom kombinované fibrózy a emfyzému (CPFE)

SNP – systémové nemoci pojiva

Etiopatogeneze

U SNP se pravděpodobně podílejí na tkáňovém a pravděpodobně i na plicním postižení autoprotilátky, vyvoláním zánětlivého procesu a procesu hojení s poruchou architektiky tkání. Nicméně navzdory odlišnému iniciálnímu patogenetickému mechanismu jsou typy IPP v rámci SNP podobné radiologicky i patologicky idiopatickým intersticiálním pneumoniím, případně vaskulitickému postižení (tab. 2) a mají obdobnou odpověď na protizánětlivou či antifibrotickou léčbu s ohledem na typ postižení.¹

Vyšetření

Klinický obraz

Klinicky se většina IPP u SNP projevuje progredující námaňovou a posléze klidovou dušností, snadnou unavitelností, kašlem a v pozdějších fázích při nastupující hypoxemii i cyanózou. U některých IPP (fenotyp plicní fibrózy obvyklého typu – UIP) se také vyskytují fenotypové projevy, jako jsou paličkovité prsty s nehty tvaru hodinového sklíčka a poslechový fenomén krepitu slyšitelný nad plicními bazemi. Hemoptýza obvykle nebývá v popředí symptomů plicního postižení v rámci SNP, může se zřídka vyskytovat v rámci kapilaritidy u SLE, kde pak může být dominujícím projevem.^{1,2}

Laboratorní nálezy

Laboratorní nálezy u IPP při SNP většinou nejsou patognomické a ve většině případů nenapomohou diagnóze. Výjimkou jsou některé autoprotilátky, které predikují vyšší pravděpodobnost IPP u SNP (protilátky proti topoizoméráze u SSc). V případě IPP spojených s alveolární hemoragií (kapilaritida u SLE) bývá přítomna anémie, většinou sideropenická. Naopak v případě pokročilých IPP s hypoxemií je často přítomna nápadná polyglobulie.¹

Funkční vyšetření plic

IPP u SNP jsou většinou charakterizovány restriktivní ventilační poruchou, snížením hodnot transfer faktoru (TL_{CO}) a sníženou plicní poddajností. Normální plicní funkce však nevylučují IPP v rámci SNP. Spiroergometrie může odhalit jak iniciální plicní postižení, tak i plicní hypertenzi v rámci

TAB. 3 Léčebné režimy u IPP v rámci SSc, RA a IIM

SNP	Léky	Poznámky
SSc IPP	MMF 2–3 g/den CPH – 6 měsíců: 2–3 mg/kg p.o. 600/m ² i.v./měsíc Nintedanib 150 mg 2× 1 v případě PPF	CPH v pulzech má menší toxicitu než p.o. RTX (2 g v indukci) a tocilizumab (162 mg s.c./týden) jsou druhou linií léčby
RA IPP	RTX 1 g/týden 2× po sobě Azathioprin 2–3 mg/kg/den p.o. CPH – viz výše MMF 2–3 g/den Nintedanib 150 mg 2× 1 v případě PPF	MTX a leflunomid mají roli zejména u časných IPP s minimálními změnami
IIM IPP	Vysoké dávky steroidů (1 mg/kg) +: RTX 1 g/týden 2× po sobě nebo MMF 2–3 g/den p.o. nebo azathioprin 2–3 mg/kg nebo CPH – viz výše	Rychle progredující nemoc: Pulzní steroidy + RTX, CPH, tofacitinib nebo IVIG

CPH – cyklofosamid; IIM – idiopatické zánětlivé myopatie; IPP – intersticiální plicní proces; i.v. – intravenózně; IVIG – intravenózní imunoglobuliny; MMF – mykofenolát mofetil; MTX – metotrexát; SNP – systémové nemoci pojiva; p.o. – perorálně; PPF – progredující plicní fibróza; RA – revmatoidní artritida; RTX – rituximab; s.c. – subkutánně; SSc – systémová sklerodermie.

SNP. Vyšetření saturace periferní krve kyslíkem a krevní plyny diagnostikují hypoxemii a jsou odrazovým plicním můstkem pro indikaci domácí oxygenterapie, je-li indikována.¹

Zobrazovací metody IPP u SNP

Základním radiologickým vyšetřením IPP v rámci SNP je výpočetní tomografie hrudníku s vysokou rozlišovací schopností (HRCT). Plicní postižení u SNP kopíruje jednotlivé podtypy idiopatických intersticiálních pneumonií, někdy bývají přítomny i známky postižení pleury. Obvykle se u SNP vyskytují fenotypy UIP, nespecifická intersticiální pneumonie (NSIP), lymfocytární intersticiální pneumonie (LIP) a organizující se pneumonie (OP) (tab. 2). Méně často se vyskytuje obraz difuzní alveolární hemoragie (DAH) nebo granulomatózního plicního postižení (tab. 3). Specifickým podtypem IPP je progredující plicní fibróza (PPF), kterou určuje kromě radiologického a histologického obrazu i progresse rozsahu fibrózních změn a zhoršování plicní funkce a symptomů v čase.^{1,2,4}

Bronchoskopie a bronchoalveolární laváž (BAL)

U řady jedinců s IPP není bronchoskopie ani BAL prováděna, neboť nejsou nutné pro diagnózu ani management onemocnění. Pokud však potřebujeme odlišit infekční postižení či nádorový proces, pak je jednoznačně bronchoskopie s BAL a cílenými odběry indikována. Nález v tekutině získané BAL (BALTe) je variabilní a záleží na patologicko-radiologickém fenotypu IPP. Zvláštností je, že i fenotyp fibrotický v rámci SNP mívá v BALTe větší zastoupení lymfocytů než obdobný fenotyp v rámci IPF.¹

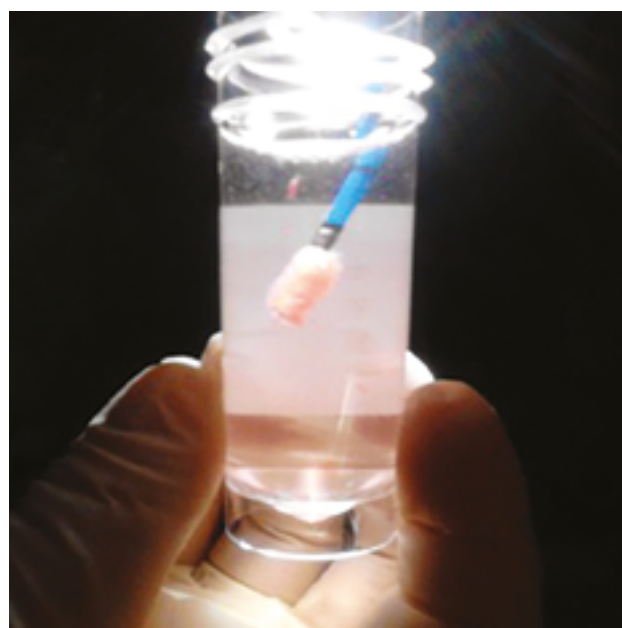
Plicní biopsie u IPP u SNP

Ve většině případů IPP u SNP není chirurgická plicní biopsie nutná, pokud je fenotyp postižení dobře definován dle klinického obrazu, funkčního vyšetření, HRCT, případně BAL. Pokud však je typ IPP nejistý a na jeho přesné definici závisí

další léčba (kupříkladu IPP v rámci SNP versus difuzní nádor či infekce), je kryobiopsie (bronchoskopická biopsie, kdy tkáň získáme přimražením na kryosondu zavedenou do hloubky plicního parenchymu – obr. 1), případně chirurgická plicní biopsie nezbytná (samozřejmě je však zvážení celkového zdravotního stavu pacienta a pokročilosti IPP).¹

Histopatologie

Histopatologický obraz SNP v plicním parenchymu zahrnuje postižení dýchacích cest, alveolů, plicních cév, pleury a hrudní stěny. Intersticiální plicní postižení je nejčastěji reprezentováno obrazem různých forem NSIP, méně často UIP. Při diagnostice plicního postižení v rámci SNP je nejdůležitější úzká klinicko-patologická korelace.



OBR. 1 Plicní tkáň získaná kryobiopsií na kryosondě.

Screening IPP v rámci SNP

V případě diagnostiky IPP u pacientů se SNP jsou v podstatě dva scénáře: 1. screening IPP u stran respiračního traktu asymptomatického pacienta se SNP nebo 2. diagnostická sestava vyšetření u pacienta se SNP s respiračními symptomy. Screening provádíme v těch případech, kdy je vysoká pravděpodobnost IPP vzhledem k základní diagnóze. Optimálním screeningovým nástrojem je HRCT hrudníku, nicméně dosud panuje debata, zda je adekvátním a bezpečným nástrojem u mladých pacientů s ohledem na radiační zátěž, pokud se vyšetření periodicky opakuje. Nedílnou součástí screeningu a diagnostiky nitrohrušního postižení u SNP je i screening a diagnostika plicní hypertenze, zejména u chorob s vysokým rizikem, jako je SSc.^{1,2,4}

Léčba IPP v rámci SNP a sledování

Rozhodnutí o zahájení a typu léčby IPP při SNP záleží pak na řadě faktorů. Rozhodující je zejména typ plicního postižení, zda jde o zánětlivý, kombinovaný, nebo fibrotický proces, zejména charakteru PPF. Dle toho pak volíme léčbu protizánětlivými léky a imunosupresivy (kortikosteroidy, azathioprin, mykofenolát mofetil), případně biologickou léčbu – rituximab – anebo léčbu antifibrotickou – nintedanib. V případě rozsáhlého progredujícího fibrotického postižení plic je nutné včas zvážit případně transplantaci plic (**tab. 3**). Pacienti s IPP-SNP by měli být sledováni a léčeni v centrech pro diagnostiku a léčbu IPP ve spolupráci s revmatologem a případně nefrologem, kardiologem či neurologem při dalších orgánových postiženích. V terminálních stádiích IPP pak indikujeme obvykle dlouhodobou domácí oxygenoterapii (DDOT) a paliativní péči.⁵⁻⁸

Prognóza

Prognóza jednotlivých podtypů plicních postižení u SNP se značně liší a je závislá zejména na typu IPP (zánětlivý versus fibrotický), funkčním postižení a také na komplikujících faktorech (postižení cév, plicní infekce). Nejzávažnější je fenotyp UIP a obecně PPF, i když v rámci SNP může mít lepší prognózu než idiopatická plicní fibróza a idiopatické PPF. I v případě IPP v rámci SNP může dojít k tzv. akutním exacerbacím, které bohužel ve většině případů navzdory komplexní léčbě končí fatálně.^{1,2,4}

Plicní postižení při systémové sklerodermii

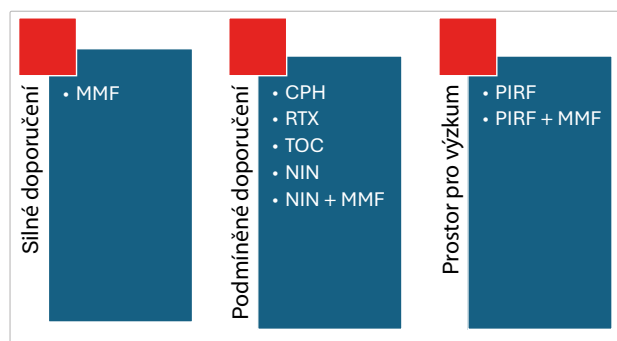
Systémová sklerodermie (SSc) je komplexní systémová nemoc s extenzivní fibrózou, vaskulárními změnami a autoprotilátkami proti různým buněčným antigenům – antitopoizomeráza I (Scl-70), anticentromerové, antinukleární autoprotilátky, autoprotilátky proti receptoru pro destičkový růstový faktor (PDGFR). Plicní postižení je u SSc velmi časté, dochází k němu až v 70 % případů, proto je nutné provádět screening plicního postižení metodou HRCT. Vyskytuje se hlavně u pacientů s pozitivními autoprotilátkami proti topoizomeráze (ATA), anticentrome-

rové autoprotilátky (ACA) jsou spojeny hlavně s plicním cévním postižením.

Nejčastějším typem plicního postižení u SSc je NSIP, méně pacientů má obraz UIP, někdy se objevuje obraz tzv. centrilobulární fibrózy, která může mít souvislost s opakovanými aspiracemi při gastroezofageálním refluxu. Méně častými fenotypy postižení jsou OP, LIP, pleuropulmonální fibroelastóza (PPFE) nebo neklasifikovatelná plicní fibróza. Nutné je myslet i na případnou plicní arteriální hypertenzi (PAH) u SSc, která modifikuje obraz plicního postižení nebo se vyskytuje izolovaně a významně zhoršuje prognózu pacientů. Častější je u nemocných se syndromem CREST (C – calcinosis cutis – podkožní kalcifikace, R – Raynaudův fenomén, E – porucha motility ezofagu, S – sklerodaktylie, T – teleangiektazie).

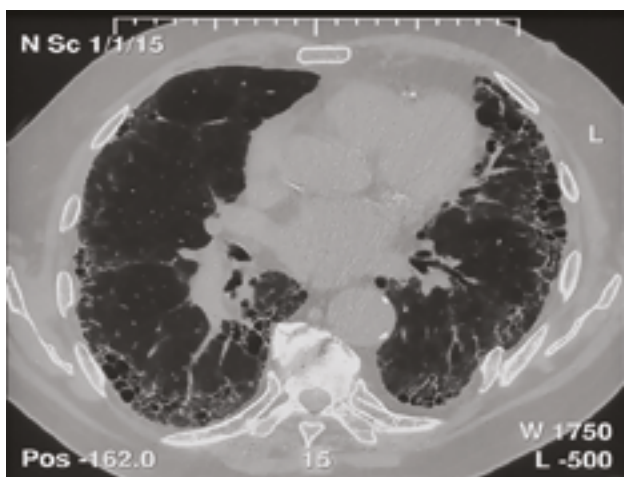
Pro praktické účely léčby a predikce prognózy pro samotný IPP u SSc je pak užitečné dělení na zánětlivé (nefibrotické) postižení a fibrotické postižení, zejména charakteru PPF. Při zánětlivém postižení je doporučován mykofenolát mofetil (MMF), případně cyklofosfamid, obvykle v pulzním režimu 500–1 000 mg/m²/měsíc. Při progredujícím fibrotickém postižení je indikována léčba nintedanibem s tím, že může být ponechán MMF, pokud je vhodné mít kombinaci s protizánětlivou léčbou. U progredujících zánětlivých forem refrakterních na výše uvedené typy léčby je možné indikovat rituximab. Pirfenidon nemá dostatek důkazů pro použití u PPF SSc, nedá se tedy zatím klinicky využít (**obr. 2**).^{5-7,9}

Prognóza plicního SSc IPP je významně lepší než u IPF, deset let přežívá 70 % pacientů. Pokud je však hodnota TL_{CO} snížena pod 40 %, pak pětileté přežití klesá pod 10 %. Přežití u obou základních fenotypů plicního parenchymatózního postižení (UIP a NSIP) v rámci SSc je na rozdíl od idiopatických bez významného rozdílu. Při plicním postižení typu UIP pět let přežívá 82 % a při NSIP pět let přežívá 91 % pacientů. Špatným prognostickým faktorem je pokles hodnoty TL_{CO} v posledních třech letech a hypereozinofilie v BALTe. Dalším významným faktorem zhoršujícím přežití je plicní hypertenze, zvláště je-li nepoznaná, a tudíž neléčená.



OBR. 2 Doporučené způsoby léčby SSc IPP.

CPH – cyklofosfamid; MMF – mykofenolát mofetil; NIN – nintedanib; PIRF – pirfenidon; RTX – rituximab; TOC – tocilizumab



OBR. 3 Plicní postižení typu obvyklé intersticiální pneumonie na HRCT hrudníku.

HRCT – výpočetní tomografie s vysokým rozlišením

Postižení plic při revmatoidní artritidě

Revmatoidní artritida je relativně častým onemocněním, které postihuje přibližně 1 % populace. Plicní postižení u RA je relativně časté a náchylnost k němu je geneticky svázána s HLA genotypem HLA-B8 a HLA-Dw3. Fibrotický typ postižení u RA se vyskytuje častěji u pacientů s vysokým titrem revmatoidního faktoru (RF) a s revmatickými uzly v plicích. V rámci RA na rozdíl od ostatních SNP většinou zachytíme postižení plic typu UIP (56 %), méně často smíšenou nebo fibrotickou NSIP (33 %) (obr. 3). Někdy může být RA provázena obliterující bronchiolitidou (OB) a folikulární bronchitidou (FB) s OP nebo bez OP (11 %). Zřídka vidáme LIP a také nekavitující či kavitující revmatické uzly. Někdy může onemocnění akutně exacerbovat pod obrazem difuzního alveolárního poškození (DAD). Z dalších postižení respiračního systému můžeme pozorovat postižení pleury, někdy až s obrazem empyému rezistentního na léčbu, krikoarytenoidní artritidu, bronchiektazie, Caplanův syndrom, lymfoidní hyperplazii a vaskulitidu plicních cév.

U většiny pacientů s RA se plicní postižení manifestuje ve věku mezi 50 a 60 lety. Také podobně jako u jiných SNP se plicní postižení může vyskytnout i izolovaně, bez klinických projevů kloubního postižení. U mužů a kuřáků s RA se nejčastěji setkáme s fenotypem UIP, ženy mají častěji obraz NSIP.

Vzhledem k závažnosti a četnosti plicního postižení při RA je nutné jeho *aktivní vyhledávání* v populaci pacientů s RA pomocí klinického, funkčního a radiologického vyšetření (HRCT). Diagnóza je postavena obvykle na diagnóze RA, typickém radiologickém obraze a funkčních změnách. BAL a plicní biopsie nejsou většinou indikovány. V rámci RA kromě různých fenotypů *plicní manifestace* můžeme pozorovat i *infekční komplikace* v rámci imunosupresivní léčby a *polékové postižení* plic, především metotrexátovou pneumonitidu, která se vyskytuje u 0,3–11,6 % nemocných s RA léčených MTX.

Základem léčby RA IPP jsou imunosupresiva. Důležité je rozhodnutí, zda léčit, tedy zda nežádoucí účinky léčby nepřevýší její potenciální profit, ať už ve smyslu rizika progresu nemoci při plicní toxicitě léku, nebo ve smyslu infekčních komplikací. Základními imunosupresivy v případě IPP v rámci RA jsou mykofenolát mofetil, azathioprin, cyklofosfamid a případně rituximab (tab. 3). U minimálního postižení plic lze zvážit i metotrexát, případně leflunomid. Plicní toxicita, ze které byl zejména metotrexát dlouhodobě obviňován, nebyla klinickými pozorováními v závažném rozsahu potvrzena. Kortikosteroidy, které byly doposud zvažovány jako metoda první volby u IPP v rámci RA, vykazují vyšší riziko úmrtí ze všech příčin ve srovnání s azathioprinem a zejména s mykofenolát mofetilem. Jejich použití by mělo být tedy velmi bedlivě zvažováno. Anti-TNF alfa léčba (infliximab, adalimumab) může mít na plicní parenchym u RA dvojí efekt, může sice potlačovat IPP, nicméně byly popsány i případy, kdy tato léčba mohla být příčinou zhoršení RA IPP. Nové metody biologické léčby RA mohou pravděpodobně přinášet i pozitivní efekt na IPP RA, zejména léčba ovlivňující signalizaci interleukinu 6, kupříkladu tocilizumab, nicméně není zatím dostatek důkazů pro užití tocilizumabu pro léčbu RA IPP, a neměl by tedy být v této indikaci primárně podáván. Pro pacienty s PPF v rámci RA je vhodné zvážit antifibrotickou léčbu nintedanibem.^{5,6,8–10}

Prognóza závisí na fenotypu plicního postižení, významně horší je u těch, kteří mají fenotyp UIP, oproti pacientům s NSIP. Při porovnání prognózy pacientů s IPF a s plicním postižením při RA typu UIP nebyl pozorován významný rozdíl v délce přežívání.

Postižení plic při IIM

Idiopatické zánětlivé myopatie/myozitidy (IIM), dříve označované jako komplex polymyozitidy/dermatomyozitidy (PM/DM), se vyskytují relativně často s plicním postižením, většinou v rámci tzv. antisyntetázového syndromu. Ten je charakterizován přítomností protilátek proti aminoacyl-tRNA syntetázám, nejčastější je anti-histidyl (Jo-1), a některým z následujících klinických symptomů – myozitidou, IPP, artritidou nebo artralgiemi, Raynaudovým fenoménem, „rukama mechanika“ (obr. 4) a horečkou. Někdy může být přítomna i porucha motility jícnu. Někdy můžeme detegovat i autoprotilátky proti jiným tRNA syntetázám, anti-threonyl (PL-7), anti-alanyl (PL-12) a jiným, proti kterým se však rutinně obvykle netestuje.

Plicní postižení se vyskytuje u myozitid ve 20–40 % případů a až ve třetině případů může předcházet klinické akutní intersticiální pneumonii (AIP). Obraz může být modifikován svalovým postižením dechových svalů a svalů hrtnu (opakované aspirace). V případě akutního průběhu je většina pacientů přijímána k hospitalizaci pro dušnost, naopak chronické IPP v rámci myozitid mohou probíhat i klinicky němě. Většinou je přítomno postižení kůže a svalů, někdy se však můžeme setkat s amyopatickou formou, někdy může chybět i kožní postižení. V labora-

torních nálezech bývá zjišťována zvýšená hodnota myoglobinu, kreatinfosfokinázy a jsou přítomny autoprotílátky, nejčastěji anti-Jo-1. V radiologickém nálezu najdeme při akutním průběhu s dušností obvykle obraz AIP, který je klinicky spojen až se syndromem akutní dechové tísně (ARDS), při chronických průbězích bývá častější OP či NSIP. V BALTe bývá zvýšený celkový počet buněk a v rozpočtu je zvýšené zastoupení *lymfocytů*, a to hlavně u akutních a subakutních forem. Diagnóza je obvykle stanovena na základě klinicko-radiologického nálezu, důležité je myslet na IIM IPP v případě akutní pneumonie neustupující po antibiotikách, případně antivirotikách, zvláště jsou-li přítomny kožní příznaky a laboratorní vyšetření dokládá zvýšené hodnoty svalových enzymů a průkaz protilátek proti aminoacyl-tRNA syntetázám.

Léčebně podáváme kortikoidy v dávce 0,75–1 mg/kg/den, u akutních forem volíme pulzní podání v dávce 1 000 mg metylprednisolonu denně v úvodu léčby, zásadní je přidat i imunosupresiva, jmenovitě cyklofosamid v pulzním režimu, alternativou může být azathioprin nebo mykofenolát mofetil. Dávky systémových kortikosteroidů by měly být co nejdříve snižovány vzhledem k riziku nežádoucích účinků při dlouhodobém užívání. U akutních fulminantních průběhů můžeme zkusit intravenózní podání gamaglobulinů. Při formách rezistentních na uvedenou léčbu je možné podat rituximab, případně anti-JAK inhibitor tofacitinib.^{5,6,8,9,11}

Akutní IPP u myozitid může mít i fulminantní průběh navzdory léčbě, až polovina těchto pacientů zemře na respirační selhání do 1–2 měsíců (pětileté přežití 35 %). V případě amyopatických forem může být plicní postižení ještě závažnější s mortalitou 75–86 %. Chronické formy IPP mají prognózu jednoznačně lepší, pět let přežívá 100 % pacientů. Vzhledem k závažnosti akutního plicního postižení při myozitidách musíme po IPP aktivním screeningem pátrat a musíme i myslet na možný IIM IPP u klinicky nemanifestní myozitidy při závažných difuzních pneumoniích nereagujících na antibiotika.³

Plicní postižení při systémovém lupus erythematodes

Systémový lupus erythematodes (SLE) je systémovou autoimunitní nemocí s multisystémovým postižením s četnými sérologickými abnormalitami. Patogeneticky bývá charakterizován jak zánětlivou, tak fibrotickou složkou a výsledný obraz závisí na kombinaci těchto dvou fenotypů IPP. V rámci postižení respiračního traktu mohou být postiženy jak dýchací cesty, tak plicní parenchym, vaskulatura, pleura i hrudní stěna. Nicméně u SLE je plicní postižení málo časté. Je popsána vazba plicního postižení na pozitivitu anti-Ro/SSa. Nejčastějším typem postižení je NSIP, akutní lupoidní pneumonitida a alveolární hemoragie, vzácně se může vyskytnout i fibróza.

IPP u SLE nejčastěji mívá podobu NSIP, méně často OP či difuzní amyloidózy, vzácně UIP a LIP. Klinicky se projeví námahovou dušností a kašlem. Poslechově může být slyšitelný krepitus. Vzácnou plicní komplikací je i AIP



OBR. 4 „Ruce mechanika“ u pacienta s dermatomyozitidou s plicním postižením.

s klinickým obrazem ARDS, který se objevuje u 5–15 % pacientů se SLE. Mezi jeho vyvolávající faktory patří infekce a antifosfolipidový syndrom. Velmi závažnou plicní manifestací SLE je difuzní alveolární hemoragie (DAH), která se vyskytuje u 1–5 % nemocných se SLE. Náhlý nárůst dušnosti s novým vznikem opacit mléčného skla na HRCT hrudníku je vždy podezřelý z DAH, zvláště je-li pozorován pokles hodnoty hematokritu. Někdy je DAH spojena i s nefritidou. Postižen může být i plicní cévní oběh, což se manifestuje nejčastěji obrazem plicní hypertenze, a to u 6–14 % pacientů se SLE. Často se pak u těchto pacientů objevuje i Raynaudův fenomén, který poukazuje na vaskulitidu jako příčinu PAH i postižení periferní cirkulace. S postižením plicních cév souvisí i *syndrom přechodné hypoxemie*, způsobený pravděpodobně agregací neutrofilů indukovanou aktivací komplementu v kapilárách. Zřídka se můžeme setkat s obrazem *plicní venookluzivní nemoci* (PVOD). V rámci extraparenchymatózního postižení respiračního traktu je nejčastěji *postižena pleura*. Mezi klinické projevy jejího postižení patří bolest na hrudi vázaná na dechové pohyby a/nebo narůstající dušnost při tvorbě výpotku. Postižení pleury bývá až u třetiny pacientů se SLE, nemusí být vždy klinicky manifestní a může být nalezeno až při pitvě. Vzácně bývají postiženy *dýchací svaly a bránice*. Syndrom postižení bránice byl nazván „shrinking lung syndrome“ – SLS čili syndrom srážejících se plic. Jeho podkladem je fibrotizace bránice a její atrofie. *Dušnost u SLE může být způsobena i trombotickými a tromboembolickými komplikacemi* na podkladě defektů plicních cév způsobených antifosfolipidovými protilátkami – lupus antikoagulans (LA) a antikardiolipinový syndrom i autoprotílátky. Netrombotickými projevy antifosfolipidového syndromu mohou být PAH, DAH, ARDS nebo léze srdečních chlopní.

Pro diagnózu a diferenciální diagnózu plicního postižení u SLE je důležitá kromě klinického vyšetření zejména HRCT hrudníku. Z IPP nejčastěji vidíme NSIP s obrazem opacit mléčného skla s retikulací, s drobnými cystami a uzly. Akutní lupusová pneumonitida se manifestuje lo-

žisky opacit mléčného skla v plicní periférii a v plicních bazích. Bronchoalveolární laváž je významně nápomocna pro odlišení DAH od IPP postihujících primárně plicní parenchym a k odlišení infekčních komplikací.

Diagnóza je postavena na základě anamnézy SLE s některým z výše popsaných radiologických fenotypů plicního postižení s typickým funkčním postižením. BALTe nám pomůže odlišit hlavně DAH a infekci. Důležité je odlišit i polékové postižení plic. Chirurgická plicní biopsie je indikována zřídka.

Stran terapie bohužel není dostatek údajů o léčbě IPP u SLE, které by byly získány na základě randomizovaných klinických studií. Opíráme se tedy většinou o zkušenosti z léčby IPP u SSc a o klinickou zkušenost. Základem léčby IPP při SLE v první linii by měl být dle Evropské ligy proti revmatismu (EULAR) hydroxychlorochin, obvykle jsou přidávány kortikosteroidy. Případně můžeme kombinovat kortikosteroidy s imunosupresivy (cyklofosamid v úvodu s přechodem na mykofenolát mofetil nebo azathioprin v udržovací fázi). V případě refrakterní nemoci nebo LIP je vhodné zvážit rituximab. Při DAH je nutné zahájit léčbu vysokými dávkami intravenózních (i.v.) kortikoidů (1 g metylprednisolonu tři dny po sobě) s následným podáváním 60 mg prednisonu denně. Současně je podáván cyklofosamid 500–1 000 mg/m² i.v. každé 4 týdny. Někdy pro refrakterní DAH indikujeme plazmaferézu. Zvýšenou hodnotu alkalické fosfatázy léčíme také jako DAD, případně léčíme interkurentní infekci, pokud je prokázána. Prvním lékem registrovaným k terapii SLE je belimumab, rekombinantní monoklonální protilátka proti faktoru aktivujícímu B lymfocyty, nicméně o efektu tohoto přípravku v prevenci a léčbě IPP u SLE není dostatek informací. V případě PPF u SLE je indikována antifibrotická léčba nintedanibem. PAH u SLE v řadě případů odpovídá na imunosupresivní léčbu, pokud nikoli, je namísto specifická léčba v centru pro plicní hypertenzi.^{5,6,8,9,12}

Desetileté přežití je u SLE IPP udáváno kolem 90 %. Příčinou úmrtí jsou nejčastěji aktivita SLE, trombotické komplikace a infekce. Velmi špatná je prognóza DAH, 50 % nemocných umírá již za hospitalizace pro tuto příhodu.

Plicní postižení u Sjögrenova syndromu

Sjögrenův syndrom (SS) je chronickým zánětlivým autoimunitním onemocněním s lymfocytární infiltrací exokrinních žláz, s následným sicca syndromem. Může se objevit buď izolovaně, nebo ve spojení s jiným autoimunitním onemocněním. V průběhu SS se může objevit postižení řady orgánů – plic, ledvin a malých cév.

Plicní postižení může probíhat pod různými fenotypy s různou prognózou, vyskytuje se u 9–75 % pacientů, v závislosti na použité metodě detekce IPP. Nejčastějším fenotypem postižení u SS je NSIP, celulární podtyp, zřídka vidáme LIP a můžeme se setkat i s maligní lymfoproliferací. Někdy se setkáme s fenotypem UIP a vzácně i s plicní amyloidózou. Někdy mohou být postiženy jen bronchioly s obrazem difúzní bronchiolitidy, někdy je přítomen obraz OP.

Věk pacientů v době diagnózy je obvykle kolem 60 let, většinou se jedná o ženy. Pacienti si obvykle stěžují na potíže vyplývající ze sicca syndromu. Postižení plic se pak projevuje kašlem a dušností, někdy bývají přítomny i systémové příznaky (bolesti kloubů a horečky). Poslechově bývá slyšitelný krepitus u 64 % pacientů. Typickou auto-protilátkou pro SS je ANA a anti-SS-A/Ro. U řady pacientů pozorujeme také polyklonální hypergamaglobulinemii, zvýšenou sedimentaci a zvýšené titry RF. U poloviny pacientů se vyskytuje i pozitivita anti-SS-B/La.

Častým radiologickým nálezem u SS IPP je obraz odpovídající NSIP, vzácnější je UIP a OP, ojediněle je spojen s obrazem LIP. V popředí změn je opacita mléčného skla, nepravidelná retikulace a ložiska kondenzace, vzácnější jsou uzlovité léze a ztlustění interlobulárních sept. Může být přítomna i voštinovitá plíce a tenkostěnné cysty. Příčina cyst není jasná, jde zřejmě o ventilový mechanismus podmíněný buněčnou infiltrací v oblasti bronchiolárních struktur. U části nemocných se zjišťuje v exspiraci „air-trapping“, odpovídající obliterující bronchiolitidě. V BALTe je u většiny pacientů zvýšeno zastoupení lymfocytů, ale i neutrofilů a eozinofilů.

Diagnóza SS IPP je stanovena na základě diagnózy SS, radiologického a funkčního postižení typického pro IPP, podpořeného BAL. Pokud máme podezření na LIP nebo lymfoproliferaci, měla by být provedena chirurgická biopsie.

Pro léčbu IPP u SS existují pouze klinické zkušenosti, na jejichž základě doporučujeme léčbu. Na rozdíl od IPP u SSc je na prvním místě doporučována léčba systémovými kortikosteroidy, avšak s brzkým snižováním dávky a s přidáním kortikosteroidy šetřících imunosupresiv, jako je mykofenolát mofetil nebo azathioprin, případně cyklofosamid. Plicní lymfom je samozřejmě léčen hematologicky specifickými režimy. Pětileté přežití pacientů se SS s plicním postižením dosahuje 85 %, špatnou prognózu mají pacienti s maligním lymfomem nebo s rozsáhlým fibrotickým postižením plic. Pro pacienty s PPF v rámci SS je nově doporučena, stejně jako u ostatních progredujících fibróz, antifibrotická léčba nintedanibem, která by mohla zlepšit životní výhled i u těchto jedinců.^{5,6,8,9,13}

Nediferencované onemocnění pojiva (UCTD) a IPP

Nediferencované onemocnění pojiva (undifferentiated connective tissue disease, UCTD) je popsáno jako soubor symptomů nasvědčujících systémové nemoci pojiva, které však nelze přesně zařadit do žádné ze SNP. Velmi často je součástí UCTD *plicní postižení s obrazem NSIP*. Dokonce se spekuluje o tom, že řada tzv. idiopatických NSIP je vlastně součástí UCTD. Fenotypově se mimo jiné liší od idiopatických NSIP tím, že mají lepší prognózu. Prakticky 50 % pacientů s NSIP splňuje tato kritéria oproti pouze 5 % pacientů s definitivní diagnózou IPF.

V BALTe najdeme výraznou *lymfocytózu*, více prominentní než u idiopatických NSIP. Pacienti s NSIP v rámci UCTD mají významně *lepší prognózu než pacienti s iNSIP*. V roce 2015 byla navržena nová klinická jednotka, a to intersti-

ciální pneumonie s autoimunitními rysy (IPAF), která má obdobné charakteristiky jako UCTD. *De facto* by IPAF anebo i UCTD mohlo odpovídat SNP s ne zcela vyjádřeným systémovým postižením a s dominujícím postižením plic.^{5,6,8,9}

Závěr

U pacientů se systémovou nemocí pojiva je třeba vždy myslet na intersticiální plicní postižení, neboť jde o velmi

častý projev těchto nemocí, a navíc významně ovlivňuje prognózu a životní výhled pacienta. Základním diagnostickým a screeningovým nástrojem je HRCT hrudníku, určení stupně funkčního postižení a jeho monitoraci v čase slouží spirometrie a plicní difuze. Léčba závisí na charakteru IPP, může být buď protizánětlivá, nebo antifibrotická. V pokročilých stadiích je pak u některých nemocných indikována transplantace plic.

LITERATURA

1. Koziar Vašáková M, Polák J, Kočová E, Matěj R. Intersticiální plicní procesy. 3. aktualizované a rozšířené vydání. Maxdorf: Praha, 2024.
2. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet* 2012;380:689–698.
3. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) guideline for the screening and monitoring of interstitial lung disease in people with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Care Res* 2024;76:1070–1082.
4. Jeganathan N, Sathananthan M. Connective tissue disease-related interstitial lung disease: prevalence, patterns, predictors, prognosis, and treatment. *Lung* 2020;198:735–759.
5. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) guideline for the treatment of interstitial lung disease in people with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Care Res* 2024;76:1051–1069.
6. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718–1727.
7. Raghu G, Montesi SB, Silver RM, et al. Treatment of Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2024;209:137–152.
8. Ahmed S, Handa R. Management of Connective Tissue Disease-related Interstitial Lung Disease. *Curr Pulmonol Rep* 2022;11:86–98.
9. Barnes H, Holland AE, Westall GP, et al. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1:CD010908.
10. Cassone G, Manfredi A, Vacchi C, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Lights and Shadows. *J Clin Med* 2020;9:1082.
11. Hallowell RW, Paik JJ. Myositis-associated interstitial lung disease: a comprehensive approach to diagnosis and management. *Clin Exp Rheumatol* 2022;40:373–383.
12. Richter P, Cardoneanu A, Dima N, et al. Interstitial Lung Disease in Systemic Lupus Erythematosus and Systemic Sclerosis: How Can We Manage the Challenge? *Int J Mol Sci* 2023;24:9388.
13. Luppi F, Sebastiani M, Silva M, et al. Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: a clinical review. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38 (Suppl 126):291–300.

Vliv inhibitorů SGLT2 na funkci ledvin u veteránů s ADPKD

Eswarappa M, Madden E, Shlipak MG, et al. Sodium-Glucose cotransporter-2 inhibitor therapy and longitudinal changes in kidney function among veterans with autosomal dominant polycystic kidney disease.

Clin J Am Soc Nephrol 2025;20:940–949.

KLÍČOVÁ SLOVA: ADPKD - inhibitory SGLT2 - progresse - renální funkce

Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) (glifloziny) mají prokázané významné nefroprotektivní účinky. Pacienti s autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin (ADPKD) byli však z původních studií s dapagliflozinem (DAPA-CKD) a empagliflozinem (EMPA-KIDNEY) vyloučeni pro zjištění progresse cystózy u animálních modelů po podávání gliflozinů. Glifloziny s diuretickým efektem mohou vést ke zvýšení sekrece vazopresinu, a tím potenciálně urychlit růst cyst.

Jednalo se o retrospektivní studii u veteránů ve Spojených státech amerických s ADPKD, u kterých byla zahájena terapie glifloziny mezi roky 2017–2023. Byla analyzována data pacientů starších 18 let, kteří byli vedeni pod diagnózou Q61.2 nebo Q61.3 podle Mezinárodní klasifikace nemocí. Pacienti s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) nižší než 15 ml/min/1,73 m² a s diabetes mellitus 1. typu na léčbě inzulinem byli ze studie vyloučeni. Z celkem 9 061 pacientů s ADPKD bylo do analýzy vybráno 348 pacientů s ADPKD s diabetes mellitus 2. typu (62 %) nebo bez diabetu léčených minimálně jeden rok inhibitory SGLT2. Muži představovali 93 % pacientů, průměrný věk dosahoval 68 ± 11 let, medián vstupní eGFR byl 53 ml/min/1,73 m². Třetina pacientů měla současně srdeční selhání, polovina měla v anamnéze ischemickou chorobu srdeční nebo mozkovou příhodu, všichni pacienti užívali antihypertenziva. Inhibitory renin-angiotenzin-aldosteronového systému bylo léčeno 65 % pacientů. Pouze jeden pacient užíval tolvaptan.

Dále byl u pacientů s ADPKD s diabetes mellitus 2. typu porovnáván efekt inhibitorů SGLT2 a inhibitorů dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4) na pokles eGFR během ročního podávání.

Před zahájením podávání inhibitorů SGLT2 dosahoval pokles eGFR -0,79 ml/min/1,73 m²/90 dnů (95% in-

terval spolehlivosti [CI] -1,26 až -0,33 ml/min/1,73 m²/90 dnů). Po prvních třech měsících podávání inhibitorů SGLT2 došlo očekávaně k rychlejšímu poklesu eGFR (-2,78 ml/min/1,73 m²/90 dnů, 95% CI -4,04 až -1,53 ml/min/1,73 m²/90 dnů). Následně se během 3–12 měsíců po zahájení léčby eGFR stabilizovala (-0,07 ml/min/1,73 m²/90 dnů, 95 % CI -0,72 až 0,58 ml/min/1,73 m²/90 dnů).

Dvě stě sedmnáct pacientů s ADPKD s diabetes mellitus 2. typu léčených inhibitory SGLT2 bylo porovnáno se 198 pacienty s ADPKD s diabetes mellitus 2. typu na léčbě inhibitory DPP-4. Pacienti léčení inhibitory SGLT2 měli nižší hodnotu glykosylovaného hemoglobinu (lepší kompenzaci diabetes mellitus), ale procento pacientů s kardiálním selháním a ischemickou chorobou srdeční bylo u pacientů s léčbou gliflozinem významně vyšší. Během prvních tří měsíců po zahájení léčby byl zaznamenán významně vyšší pokles eGFR u pacientů léčených inhibitory SGLT2 než u pacientů užívajících inhibitory DPP-4. Následně během devíti měsíců byl pokles eGFR při léčbě inhibitory SGLT2 pomalejší než při léčbě inhibitory DPP-4, rozdíl ve prospěch inhibitorů SGLT2 činil 1,29 (0,16–2,41) ml/min/1,73 m²/90 dnů.

Závěrem studie bylo konstatováno, že u starších pacientů s ADPKD s vysokou prevalencí diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárními chorobami došlo při podávání inhibitorů SGLT2 po iniciálním poklesu eGFR ke stabilizaci renálních funkcí během dalších devíti měsíců. Podávání inhibitorů SGLT2 bylo spojeno s pomalejším poklesem eGFR než podávání inhibitorů DPP-4 u pacientů s ADPKD s diabetes mellitus 2. typu. U starších pacientů s ADPKD s mírnější formou ADPKD, ale se řadou cévních komorbidit zpomalují inhibitory SGLT2 pokles funkce ledvin.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Inhibitory SGLT2 vykazují řadu renoprotektivních účinků u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Snížení resorpce sodíku a glukózy v proximálním tubulu ledvin vede ke zvýšenému přísunu sodíku k macula densa, což vede k vazokonstrikci vas afferens, a tím ke snížení intraglomerulárního tlaku. Dochází k poklesu albuminurie. Maladaptivní hyperfiltrace je i jedním z mechanismů, které vedou k zániku dalších glomerulů u pacientů s ADPKD, kde tlak rostoucích cyst poškozuje glomeruly a ústí postupně v jejich zánik a pokles renální funkce. Snížením resorpce sodíku a glukózy se šetří i buňky proximálního tubulu, snižuje se spotřeba kyslíku v těchto buňkách, snižuje se oxidační stres a zvyšuje se výkonnost mitochondrií. Indukce mírné ketózy inhibitory SGLT2 snižuje závislost na oxidačním náročném metabolismu glukózy. Ketogenní dieta má pozitivní vliv i na průběh ADPKD, mírně vyšší hodnota beta-hydroxybutyrátu u ADPKD je spojena s pomalejším poklesem eGFR.¹ Dále inhibitory SGLT2 snižují produkci prozánětlivých cytokinů, jako je interleukin 6 a tumor nekrotizující faktor alfa, které přispívají k fibrotizaci intersticia ledvin a k poklesu renální funkce.

Inhibitory SGLT2 ve velkých studiích DAPA-CKD a EMPA-KIDNEY jednoznačně vedly u pacientů s renální insuficiencí a proteinurií ke zpomalení poklesu eGFR, k poklesu proteinurie a snížení kardiovaskulárního rizika těchto pacientů. Do těchto studií však nebyli zahrnuti pacienti s ADPKD. Jedním z důvodů bylo, že inhibitory SGLT2 vedou ke zvýšené koncentraci vazopresinu, který po navázání na V₂ receptory cyst zvyšuje sekreci tekutiny do cyst. Zvýšené koncentrace vazopresinu jsou spojeny s rychlejší progresí ADPKD, a proto jsou pacienti s předpokládanou rychlou progresí ADPKD léčeni blokátorem V₂ receptorů vazopresinu tolvaptanem. Dále bylo u empagliflozinu zjištěno zvýšení hmotnosti ledvin, kdy pravděpodobně glykosurie zvyšuje velikost tubulárních buněk a buněk sběrných kanálků. Výsledky animálních studií u polycystických krys s glifloziny nebyly jednoznačné. Dapagliflozin a kanagliflozin neovlivnily u polycystických krys pokles renální funkce, a navíc bylo prokázáno zvětšení objemu cystických ledvin.² V těchto modelech však byly cysty odvozeny od buněk proximálního tubulu, zatímco cysty u pacientů s ADPKD pocházejí především z distálního nefronu.

Zatím byla publikována pouze dvě malá sledování s glifloziny u ADPKD. U 20 pacientů s ADPKD došlo během tří měsíců ke zvětšení objemu polycystických ledvin,³ ve druhé

studii pouze u sedmi pacientů s ADPKD došlo také během 20 měsíců ke zvětšení objemu polycystických ledvin, ale renální funkce se stabilizovala.

V této retrospektivní studii byli hodnoceni starší pacienti s ADPKD (především muži, průměrný věk 68 ± 11 let) se zachovanou funkcí ledvin, často s diabetes mellitus 2. typu (62 %) a řadou kardiovaskulárních komplikací v anamnéze. Výsledky zobrazovacích metod nebyly k dispozici, objem ledvin nemohl být analyzován. Pacienti neměli genetické vyšetření, vzhledem k zachované funkci ledvin ve vyšším věku se pravděpodobně většinou jednalo o mírnější formy ADPKD. Inhibitory SGLT2 po počátečním poklesu eGFR vedly ke stabilizaci renálních funkcí jako u ostatních pacientů s chronickou renální insuficiencí jiné etiologie. Pozitivní roli jistě hrálo i příznivé ovlivnění dalších komorbidit, jako jsou kardiovaskulární komplikace a diabetes mellitus, nezávisle na ADPKD. Inhibitory SGLT2 u pacientů s ADPKD s diabetes mellitus 2. typu zmírňovaly pokles eGFR ve srovnání s inhibitory DPP-4, což je ve shodě s dalšími studiemi u těchto dvou přípravků.

Nyní probíhá 12měsíční studie u ADPKD s empagliflozinem ve Spojených státech amerických (NCT05510115). V Evropě probíhá 18měsíční studie s empagliflozinem – EMPA-PKD, kde pacienti budou stratifikováni i dle užívání tolvaptanu. Tolvaptan ve spojení s inhibitory SGLT2 může podněcovat ještě větší polyurii, takže bude důležité sledování nežádoucích účinků a compliance s léčbou oběma přípravky. V Německu a ve Francii začínají další dvě studie s dapagliflozinem – STOP-PKD a DAPA-PKD, které budou trvat 36 a 24 měsíců. V rámci těchto studií budou glifloziny podávány pouze pacientům s ADPKD, kteří nejsou léčeni tolvaptanem. Bude sledován pokles eGFR, poměr albumin/kreatinin v moči (ACR), objem polycystických ledvin hodnocený magnetickou rezonancí. K definitivnímu doporučení gliflozinů u ADPKD musíme vyčkat výsledků těchto velkých studií.

V této analýze se jednalo o první velký soubor pacientů s polycystózou ledvin, kde byl prokázán pozitivní vliv inhibitorů SGLT2 na pokles eGFR. Nevýhodou je jistě složení souboru, především starší muži s mírnější formou polycystózy a retrospektivní zpracování dat eGFR bez dostupných výsledků zobrazovacích metod a genetiky. Nyní je dle *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* doporučeno podávání inhibitorů SGLT2 u pacientů s ADPKD pouze v případě srdečního selhání.

LITERATURA

1. Knol MGE, Bais T, Geertsema P, et al. Higher beta-hydroxybutyrate ketone levels associated with a slower kidney function decline in ADPKD. *Nephrol Dial Transplant* 2024;39:838–847.
2. Kapoor S, Rodriguez D, Riwanto M, et al. Effect of sodium-glucose cotransport inhibition on polycystic kidney disease progression in PCK rats. *PLoS ONE* 2015;10:e0125603.
3. Morioka F, Nakatani S, Uedono H, et al. Short-term dapagliflozin administration in ADPKD – a retrospective single-arm case series study. *J Clin Med* 2023;12:6341.

Dlouhodobé intenzivní cvičení snižuje u starších lidí riziko rychlého poklesu glomerulární filtrace

Hallan SI, Øvrehus MA, Shlipak MG, et al. Long-term physical exercise for preventing CKD in older adults: a randomized clinical trial.

J Am Soc Nephrol 2025;36:1352–1362.

KLÍČOVÁ SLOVA: cvičení – chronické onemocnění ledvin – prevence kardiovaskulárních komplikací – progresse chronického onemocnění ledvin – rychlý pokles glomerulární filtrace

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je v souvislosti se stárnutím populace stále významnějším celospolečenským problémem. V patogenezi CKD jsou u pacientů s hlavními příčinami CKD, diabetem a hypertenzí, důležitými mechanismy progresse endotelová dysfunkce, ischemie ledvin a chronický mikrozáněť, které společně vedou ke snížení kapilární denzity v ledvinách a k renální fibróze.

Cvičení má příznivý vliv na srdce, mozek i muskuloskeletální systém.¹ Důkazů o příznivém vlivu cvičení na funkci ledvin je podstatně méně. Guidelines KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) z roku 2024 doporučují pro pacienty s CKD středně intenzivní kontinuální trénink alespoň 150 minut týdně, ale důkazy pro toto doporučení jsou velmi slabé (úroveň 1D) a doporučení KDIGO zmiňují nutnost dalších studií.²

Několik malých randomizovaných studií ukázalo, že i u nedialyzovaných pacientů s CKD cvičení zlepšuje kardiovaskulární zdatnost a svalovou sílu, ale metaanalýza těchto studií neukázala u těchto pacientů příznivý vliv cvičení na progresi CKD a mortalitu.³

Asi u 25–30 % starších pacientů dochází k rychlé ztrátě glomerulární filtrace (více než 3 ml/min/1,73 m²/rok),⁴ a právě u těchto pacientů by byl eventuální příznivý efekt cvičení na progresi CKD velmi důležitý.

Recentní randomizovaná studie ukázala, že cvičení střední intenzity stabilizuje renální funkci u pacientů se vstupně středně sníženou renální funkcí.⁴ Zůstává ale nejasné, zda je pro příznivý vliv na renální funkci důležitá spíše intenzita fyzické zátěže, nebo její typ.

Studie Generation 100 randomizovala starší pacienty k vysoké nebo střední intenzitě fyzické zátěže a ukázala, že pacienti randomizovaní k vysoké intenzitě zátěže měli

nižší celkovou mortalitu.⁵ Komentovaná studie představuje *post hoc* analýzu této studie srovnávající vliv vysoké a střední intenzity fyzické zátěže na renální funkci u starších nemocných s normální nebo jen mírně sníženou glomerulární filtrací.

Generation 100 (NCT01666340) byla pětiletá otevřená randomizovaná studie, která randomizovala pacienty podle intenzity fyzické zátěže v poměru 2 : 1 : 1 do tří větví. Kontrolní skupina měla fyzickou zátěž dle národních doporučení, další dvě skupiny byly randomizovány k definované střední nebo vysoké intenzitě fyzické zátěže. Ke vstupu do studie byli od srpna 2012 po dobu deseti měsíců zváni všichni obyvatelé norského Trondheimu ve věku 70–77 let, kteří podepsali informovaný souhlas. Kardiovaskulární, muskuloskeletální a metabolické parametry zařazených jedinců byly hodnoceny vstupně a po jednom roce, třech a pěti letech.

Do studie nebyli zařazováni pacienti s nekontrolovanou hypertenzí (více než 220/110 mm Hg), symptomatickou chlopenní vadou, hypertrofickou kardiomyopatií, závažnými arytmiemi, demencí nebo tělesnou vadou znemožňující intenzivní cvičení.

Parametry renální funkce byly získány od všech pacientů se střední nebo vysokou fyzickou zátěží a poloviny pacientů z kontrolní skupiny (tři srovnatelné skupiny a přibližně 400 pacientů).

Všichni zařazení pacienti se měli řídit národními doporučeními (30 minut středně nebo vysoce intenzivní fyzické zátěže 30 minut pět dní v týdnu). Pacienti ve skupině se střední intenzitou zátěže absolvovali dvakrát v týdnu pod dohledem delší zátěž skládající se z 50 minut trvalého cvičení na úrovni zhruba 70 % jejich vrcholové srdeční

frekvence (intenzita 11–14 dle Borgova hodnocení škály vnímání zátěže – 6 znamená žádnou zátěž, 20 znamená maximální zátěž).⁶ Ve skupině s vysokou intenzitou zátěže probíhalo cvičení pod dohledem také dvakrát týdně s tím, že zahrnovalo desetiminutové zahřívací období následované čtyřmi čtyřminutovými intervaly zátěže na úrovni 90 % jejich vrcholové tepové frekvence s vnímanou intenzitou zátěže 15 dle Borgovy škály. Dietní příjem byl ve všech skupinách ve studovaném období zhruba srovnatelný a skupiny se nelišily ani v indexu tělesné hmotnosti (BMI). Ve srovnání se skupinou se střední zátěží měla skupina s vysokou zátěží více běhu, cyklistiky, ale také rychlé chůze, plavání, běhu na lyžích a jiných typů tréninkové zátěže.

Glomerulární filtrace byla hodnocena na základě měření hodnoty cystatinu C a kalkulace odhadované glomerulární filtrace dle studie CKD-EPI. Tímto způsobem byl (ve srovnání s odhadem glomerulární filtrace na základě kreatininu) vyloučen vliv změny svalové hmoty na hodnotu vypočtené glomerulární filtrace.

Primárním sledovaným parametrem byl rychlý pokles renální funkce, který byl v této studii definován dle KDIGO jako pokles odhadované glomerulární filtrace (eGFR) o 5 ml/min/1,73 m²/rok. Hodnocen byl také 30% pokles eGFR a roční rychlost ztráty eGFR.

Během desetiměsíčního náborového období bylo do studie zařazeno celkem 1 177 účastníků (22 % všech dospělých obyvatel Trondheimu ve věku 70–77 let). Do finální analýzy bylo zahrnuto 1 156 účastníků (385 v kontrolní skupině, 380 se zátěží střední intenzity a 391 s vysokou intenzitou zátěže), od kterých byly k dispozici alespoň dva odhady eGFR.

Vstupně byl medián věku účastníků 72 let, střední eGFR dosahovala 95 ml/min/1,73 m², 50 % účastníků představovali muži, 5 % mělo diabetes mellitus a 12 % kardiovaskulární onemocnění. V žádném ze vstupních parametrů nebyly mezi skupinami významné rozdíly.

Fyzická aktivita ve skupinách se střední i vysokou zátěží během sledování stoupala paralelně se vzestupem vrcholové spotřeby kyslíku.

Na konci studie (po střední době sledování 3,9 roku) byl pozorován rychlý pokles glomerulární filtrace u 27 % jejích účastníků (30 % v kontrolní skupině, 28 % ve skupině se střední intenzitou zátěže a 23 % u pacientů s vysokou intenzitou zátěže). Relativní riziko rychlé ztráty eGFR nebylo u pacientů se střední intenzitou zátěže ve srovnání s kontrolní skupinou statisticky významně nižší (relativní riziko 0,93, 95% interval spolehlivosti 0,75–1,16). U pacientů s vysokou intenzitou zátěže bylo ale riziko rychlého poklesu renální funkce ve srovnání s kontrolní skupinou statisticky významně sníženo (relativní riziko 0,75, 95% interval spolehlivosti 0,59–0,95). Příznivý efekt vysoké fyzické zátěže na rychlost ztráty glomerulární filtrace byl nezávislý na pohlaví, diabetu, hypertenzi, obezitě, kouření, bazální fyzické aktivitě, hodnotě hemoglobinu i vstupní vrcholové spotřebě kyslíku a odhadované glomerulární filtraci. Vzhledem k rozdílům v dosažené fyzické aktivitě v rámci jednotlivých skupin byl sledován i vztah mezi dosaženou fyzickou aktivitou a rizikem rychlé ztráty eGFR.

Pacienti, kteří zvýšili svou fyzickou aktivitu ze střední do vysoké po alespoň 20 minut týdně, měli relativní riziko rychlé ztráty glomerulární filtrace ve srovnání s těmi, kteří fyzickou aktivitu nezvýšili, o 27 % nižší (i po korekci na všechny potenciální ovlivňující faktory). Naopak pacienti, kteří snížili svou fyzickou aktivitu o více než 20 minut týdně, měli o 30 % vyšší riziko rychlého poklesu eGFR. Vliv fyzické aktivity na renální funkci bylo možno prokázat i při využití 30% poklesu eGFR a ročního poklesu eGFR. Pacienti, kteří zvýšili svou aktivitu ze střední na vysokou, měli o 0,8 ml/min/1,73 m²/rok nižší rychlost ztráty eGFR. Podobně zvýšení fyzické aktivity bylo spojeno s 29% snížením rizika poklesu eGFR o 30 %. Ani jeden z pacientů ve studii v době sledování nedospěl do selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin. Doporučená fyzická zátěž byla bezpečná, v průběhu studie nedošlo během cvičení k žádné kardiovaskulární příhodě a jen jeden účastník ve skupině s vysokou fyzickou zátěží musel být ošetřen pro frakturu po pádu na kluzkém povrchu během venkovního cvičení.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

V komunitní norské populaci starších osob se vstupně normální renální funkcí vedla vysoká (ale nikoli střední) intenzita fyzické zátěže ve srovnání s kontrolami s běžnou fyzickou zátěží k 25% snížení rizika rychlého poklesu glomerulární filtrace.

Většina pacientů s CKD příliš nedodržuje doporučená režimová opatření, jako jsou prevence obezity, dietní opatření a pravidelná fyzická aktivita.⁷ Observační studie ukázaly vztah mezi vyšší úrovní fyzické aktivity a pomalejším poklesem renální funkce,⁸ ale observační studie neumožňují jasné rozlišení mezi asociací a kauzalitou. Dosavadní randomizované kontrolované studie byly většinou malé (méně

než 100 účastníků), krátkodobé (několik měsíců) a odhad eGFR byl založen na koncentraci kreatininu v séru, která je významně ovlivněna svalovou hmotou. Metaanalýza těchto studií neprokázala významný vliv cvičení na rychlost ztráty glomerulární filtrace.³

Recentní studie LIFE, která randomizovala 1 199 málo fyzicky aktivních Američanů s vysokým renálním rizikem se vstupní eGFR 54 ml/min/1,73 m²,⁹ ale prokázala významný vliv středně intenzivní fyzické zátěže na rychlost ztráty eGFR (průměrný rozdíl 1 ml/min/1,73 m²/rok) a pokles rizika rychlého poklesu eGFR o 21 %.

V komentované studii *Generation 100* byl poprvé testován vliv podstatně intenzivnější fyzické zátěže na dlouhodobý pokles eGFR v komunitní populaci starších lidí, kteří nebyli ve vysokém riziku progresu CKD. Randomizace k vysoké intenzitě fyzické zátěže (a také opravdu dosažená úroveň fyzické zátěže) byla z hlediska prevence rychlé progresu CKD významně účinnější než ke středně intenzivní zátěži. V minulosti bylo prokázáno, že vysoká intenzita fyzické zátěže je z hlediska kardiiovaskulárního zdraví významně účinnější než středně intenzivní zátěž,¹⁰ podobná data pro vliv intenzivní zátěže na renální funkci ale zatím chyběla.

Mechanismus renoprotektivního účinku fyzické zátěže není zcela jasný, ale pravděpodobně jej nelze vysvětlit jen redukcí hmotnosti nebo lepší kardiiovaskulární zdatností. Z dalších mechanismů připadá v úvahu pokles aktivity systému renin-angiotenzin, protizánětlivý účinek, ochrana mitochondrií a zmírnění endotelové dysfunkce.

Velkou výhodou cvičení je jeho široký vliv na zdraví s četnými příznivými účinky na různé orgánové systémy, jak ukazuje komentovaná studie, včetně ledvin, minimální náklady a minimální nežádoucí účinky. Studie ukázala, že cvičení vysoké intenzity je schůdnou dlouhodobou intervencí u starších lidí s adhezencí srovnatelnou s méně intenzivními postupy.

Renální funkce je jedním z deseti modifikovatelných rizikových faktorů.¹¹ Vliv cvičení na vývoj glomerulární filtrace byl nyní prokázán již ve dvou velkých studiích: ve studii LIFE⁹ cvičení střední intenzity snížilo riziko progresu CKD u málo aktivních starších pacientů se vstupní glomerulární filtrací 54 ml/min/1,73 m² s vysokým renálním rizikem a nyní v komentované studii byl prokázán vliv cvičení vysoké intenzity na vývoj glomerulární filtrace u starších pacientů s méně

komorbiditami a vyšší vstupní eGFR. Cvičení by mohlo být vhodným způsobem, jak snížit riziko poklesu eGFR u starších pacientů s eGFR < 90 ml/min/1,73 m² a/nebo s rychlým ročním poklesem eGFR ve vyšším riziku progresu CKD. I u pacientů se sníženou glomerulární filtrací má cvičení řadu dalších pozitivních efektů na kardiiovaskulární, respirační a muskuloskeletální systém a celkovou kvalitu života.

Komentovaná studie má určitá omezení. Účastníci studie mohli být zdravější než neselektovaná populace stejného věku a mohli být ve srovnání s těmi, kteří do studie nevstoupili, více motivovaní cvičit a vydržet cvičit dlouhodobě. Takováto selekce by ale na druhé straně mohla snížit renální riziko a snížit statistickou sílu studie. Dalším zdrojem zkreslení výsledků mohl být významný překryv v intenzitě cvičení mezi studovanými skupinami. Analýza dat na základě reálně dosažené intenzity cvičení ale podporuje závěry vytvořené na základě srovnání předem definovaných skupin. Problémem může být i generalizace získaných výsledků, protože studovaná populace zahrnovala zejména bílé muže a ženy se střední až velmi dobrou kardiiovaskulární zdatností a normální nebo jen lehce sníženou glomerulární filtrací. Hlavními pozitivy studie byly randomizace pacientů, velký počet účastníků a jejich dobrá adherence a dlouhé trvání studie (pět let). Odhad glomerulární filtrace na základě měření koncentrace cystatinu C v séru také snížil možné zkreslení dat způsobené změnou svalové hmoty v důsledku intenzivního cvičení.

Lze tedy ještě jednou shrnout, že tato pětiletá randomizovaná kontrolovaná studie provedená v komunitní populaci starších Norů ukázala, že lze v závislosti na intenzitě zátěže snížit riziko rychlého poklesu renální funkce. Stabilizace renální funkce by tedy měla být uznána jako další benefit tréninku s vyšší fyzickou zátěží.

LITERATURA

1. Gao J, Pan X, Li G, et al. Physical exercise protects against endothelial dysfunction in cardiovascular and metabolic diseases. *J Cardiovasc Transl Res* 2022;15:604–620.
2. Levin A, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: known knowns and known unknowns. *Kidney Int* 2024;105:684–701.
3. Nakamura K, Sasaki T, Yamamoto S, et al. Effects of exercise on kidney and physical function in patients with non-dialysis chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2020;10:18195.
4. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, et al. Rate of kidney function decline in older adults: a comparison using creatinine and cystatin C. *Am J Nephrol* 2009;30:171–178.
5. Stensvold D, Viken H, Steihsam SL, et al. Effect of exercise training for five years on all cause mortality in older adults – the Generation 100 study: randomised controlled trial. *BMJ* 2020;371:m3485.
6. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377–381.
7. Schrauben SJ, Apple BJ, Chang AR. Modifiable lifestyle behaviors and CKD progression: a narrative review. *Kidney* 2022;3:752–778.
8. Chen IR, Wang SM, Liang CC, et al. Association of walking with survival and RRT among patients with CKD stages 3–5. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1183–1189.
9. Shlipak MG, Sheshadri A, Hsu FC, et al. Effect of Structured, Moderate Exercise on Kidney Function Decline in Sedentary Older Adults: An Ancillary Analysis of the LIFE Study Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2022;182: 650–659.
10. Yang C, Zhang L, Cheng Y, et al. High intensity interval training vs. moderate intensity continuous training on aerobic capacity and functional capacity in patients with heart failure: a systematic review and metaanalysis. *Front Cardiovasc Med* 2024;11:1302109.
11. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, et al. The global burden of cardiovascular diseases and risk: a compass for future health. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:2361–2371.

Koncepce a uspořádání studie ELIXIR: randomizovaná, kontrolovaná studie hodnotící účinnost a bezpečnost dialyzačního roztoku XyloCore – roztoku s nízkým obsahem glukózy

Bonomini M, Davies S, Kleophas W, et al. Rationale and design of ELIXIR, a randomized, controlled trial to evaluate efficacy and safety of XyloCore, a glucose-sparing solution for peritoneal dialysis.

Perit Dial Int 2025;45:17–25.

KLÍČOVÁ SLOVA: dialyzační roztok - chronické onemocnění ledvin - l-carnitin - peritoneální dialýza - xylitol

Dlouhodobé změny peritonea při léčbě peritoneální dialýzou (PD) limitují technické přežití pacientů a jsou hlavním důvodem nutnosti transferu pacientů na hemodialýzu. Expozice peritonea bioinkompatibilním dialyzačním roztokům během PD léčby vede k lokální inflamaci, neoangiogenezi a fibróze, které klinicky reflektují zvýšení propustnosti peritonea jako dialyzační membrány pro nízkomolekulární látky, snížení ultrafiltrační kapacity až ultrafiltrační selhání.

Za hlavní faktor zapříčiňující bioinkompatibilitu dialyzačních roztoků je považován vysoký obsah glukózy, která je používána jako osmotické agens vyvolávající ultrafiltrační, dále vysoká osmolalita, kyselé pH a laktát sloužící jako pufr. Vliv některých faktorů je redukován v tzv. biokompatibilních vícekomorových roztocích. Vysoká expozice glukóze způsobuje nejen lokální alteraci peritonea, ale může také způsobovat systémové nežádoucí účinky spojené s hyperglykemií, jako je inzulinová rezistence, nově vznikající diabetes a kardiovaskulární onemocnění.

Minimalizace toxicity spojené s glukózou je jednou z hlavních výzev terapie peritoneální dialýzou.

V současnosti používané alternativy glukózy jako osmotického agens – glukózový polymer ikodextrin nebo aminosyly – nemohou plně nahradit glukózu, která zůstává nezbytnou složkou dialyzačních roztoků přes svůj toxický efekt. Inovace osmotické složky dialyzačních roztoků by mohla být jednou z cest ke zlepšení klinického přežití peritoneálně dialyzovaných pacientů a prodloužení možnosti léčby peritoneální dialýzou.

Dialyzační roztok XyloCore obsahuje jako osmotická agens L-karnitin a xylitol spolu s nízkou koncentrací glukózy k dosažení dostatečných nutričních a ultrafiltračních účinků. Tyto molekuly by mohly naplnit představu tzv. osmometabolických molekul, tj. látek, které zachovávají funkčnost pobřišnice a zároveň vykazují příznivé metabolické účinky. Obě látky mají molekulární hmotnost podobnou glukóze, jsou ve vodném prostředí vysoce rozpustné, chemicky stabilní a osmoticky aktivní. L-karnitin je přirozeně se vyskytující látka, která se podílí na oxidaci mastných kyselin a ovlivňuje koncentrace intramitochondriálního acetylkoenzymu A (acetyl-CoA) – klíčového metabolického meziproduktu, jenž může snižovat produkci glukózy v játrech a zvyšovat její využití ve svalech. U dialyzovaných pacientů je nedostatek karnitinu častý, jeho suplementace je používána k úpravě anémie a příznaků souvisejících s dialýzou. Úroveň důkazů o jeho účinnosti je nízká, zejména pro heterogenitu vstupních dat a dávek podávaných v klinických studiích. Pouhé doplnění karnitinu, jehož mírný nedostatek je u většiny pacientů závislých na dialýze běžný, nemusí vést k výrazné korekci anémie či ke zmírnění symptomů spojených s dialýzou. Xylitol je pětiuhlíkový cukerný alkohol, který může být exogenního i endogenního původu. Je metabolizován v neoxidační větvi pentózového fosfátového cyklu, přičemž vznikají meziprodukty glykolýzy. Je využitelný jako energetický zdroj, aniž by zvyšoval koncentraci glukózy.

In vitro a *in vivo* modely prokázaly, že roztoky pro peritoneální dialýzu obsahující L-karnitin nebo xylitol mají lepší profil biokompatibility než roztoky na bázi glukózy. *In vitro* data na modelech mezoteliálních a endotelových buněk konzistentně ukazují, že XyloCore nevykazuje prozánětlivé, proangiogenní ani profibrotické účinky a zachovává endoteliální viabilitu. Klinické studie s přidáním těchto osmotických agens do dialyzačního roztoku potvrdily jejich dobrou snášenlivost a nebyly zaznamenány žádné bezpečnostní signály. Dále byly doloženy příznivé metabolické účinky u pacientů léčených kontinuální ambulanti peritoneální dialýzou (CAPD). Při použití xylitolu v dialyzačním roztoku u pacientů s diabetem na inzulinoterapii došlo během pěti měsíců ke zlepšení korekce glykemie a snížení potřeby dávky inzulinoterapie o 50 %. U pacientů bez diabetu bylo během čtyř měsíců používání roztoku s L-karnitinem pozorováno významné zlepšení inzulinové senzitivity.

ELIXIR (EvaLuate the efficacy and safety of Xylocore, a glucose sparing experimental solution for PD) je multicentrická randomizovaná, kontrolovaná, otevřená studie fáze III se zaslepeným hodnocením porovnávající XyloCore (Iperboreal Pharma, Pescara, Italy) s konvenčními glukózovými roztoky u pacientů s chronickým onemocněním ledvin léčených CAPD s cílem potvrdit účinnost a bezpečnost osmometabolického dialyzačního roztoku XyloCore. Pacienti jsou randomizováni v poměru 1 : 1, aby po dobu šesti měsíců dostávali buď XyloCore, nebo pokračovali ve své předchozí léčbě PD s glukózovými roztoky. V obou skupinách jsou pacienti léčeni CAPD, denními výměnami buď se studijními, nebo standardními roztoky, noční výměna je prováděna s ikodextrinem. Randomizace je stratifikována tak, aby bylo dosaženo vyváženého rozdělení mezi dvěma léčebnými skupinami s ohledem na přítomnost diabetu a počet denních výměn. Primárním cílem je demonstrovat non-inferioritu roztoku XyloCore s ohledem na týdenní ukazatel dialyzační dávky (Kt/V_{urea}). Sekundární cíle zahrnují denní ultrafiltraci (UF) a diurézu, reziduální funkci ledvin, krevní lipidové a glykemické parametry (glykovaný hemoglobin [HbA_{1c}], glukóza, inzulin, cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě [LDL

cholesterol], cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě [HDL cholesterol], celkový cholesterol, triglyceridy) a Chalderovu škálu únavy (dotazník vyplňovaný pacientem pro měření rozsahu a závažnosti únavy). Bezpečnost je sledována prostřednictvím nežádoucích příhod.

Pacienti randomizovaní do skupiny XyloCore dostávají XyloCore v nízké, střední nebo vysoké koncentraci podle koncentrace glukózy v dialyzačních roztocích jejich předrandomizačního PD režimu. Všichni pacienti nadále užívají Extraneal (7,5% ikodextrin) pro noční (dlouhou) výměnu. Osmotická síla a počet denních krátkých výměn jsou upravovány zkoušejícím lékařem podle klinické potřeby. PD režim u obou léčebných skupin je upravován tak, aby bylo dosaženo minimální cílové hodnoty celkového $Kt/V_{urea} > 1,7$ /týden po celou dobu trvání studie.

Do studie by mělo být zařazeno celkem 170 pacientů. Studie byla zahájena v prosinci 2022, její ukončení je předpokládáno v dubnu 2026. Hlavní kritéria pro zařazení do studie zahrnují stabilní stav po dobu tří měsíců před screeningem, absenci peritonitidy ve stejném období, týdenní $Kt/V_{urea} \geq 1,7$ na terapii CAPD s jedno- až třídenními výměnami plus noční dlouhou výměnou se 7,5% ikodextrinem. Mezi hlavní vylučovací kritéria patří klinicky významná jaterní dysfunkce, probíhající akutní infekce, primární hyperoxalurie (PH) a pokročilá srdeční selhání. Pacienti randomizovaní do intervenční skupiny jsou před zahájením léčby XyloCore geneticky testováni na PH typu 1 a 2 vzhledem k částečné metabolizaci xylitolu na oxalátový prekurzor glyoxalát. Pacienti, u nichž se prokáže patogenní mutace v homozygotním stavu, jsou ze studie vyloučeni.

Závěrem, peritoneální dialyzační roztoky obsahující osmometabolické látky mohou nejen významně snížit množství glukózy, považované za hlavní příčinu biokompatibility konvenčních PD roztoků, ale také využít farmakometabolické vlastnosti osmotických agens a korigovat případné metabolické nedostatky nebo abnormality. Výsledky studie ELIXIR pomohou objasnit a definovat vhodné použití PD roztoků obohacených o osmometabolické látky pro terapii PD s cílem prodloužit přežití pacientů léčených peritoneální dialýzou.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.,
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Dostatečná ultrafiltrace je jedním ze základních cílů adekvátní léčby peritoneální dialýzou. Tradiční konvenční dialyzační roztoky využívají jako osmotické agens glukózu pro její dostupnost, nízkou cenu a vysoké schopnosti navodit efektivní ultrafiltraci během dialyzační výměny. Nicméně dlouhodobá expozice glukózovým roztokům je asociována s progresivními alteracemi peritoneální membrány, které negativně ovlivňují a limitují úspěšnost léčby PD. Lokální i systémové účinn

ky glukózy na tkáň vystavené jejím vysokým koncentracím jsou poměrně dobře známy, toxicitu zvyšuje nízká hodnota pH a laktát užívaný jako pufr. Během sterilizačního procesu vznikají produkty degradace glukózy (GDP), jejichž kombinace s glukózou urychluje tvorbu pokročilých produktů glykace (AGE). Toxické účinky nízkého pH jsou pravděpodobně omezeny na studie in vitro a experimentální studie, protože u pacientů léčených PD se kyselost čerstvého roztoku rychle

zvysuje v důsledku naředění zbytkovým objemem, který zůstává v dutině břišní po předchozí výměně. Na přelomu tisíciletí bylo vyvinuto několik nových dialyzačních roztoků, které i nadále obsahují glukózu jako osmotické činidlo ve standardních koncentracích, ale mají snížený obsah GDP. Mají vyšší nebo normální pH a některé z nich zcela nebo částečně nahrazují laktát bikarbonátem. Tyto dialyzační roztoky se obvykle označují jako biokompatibilní roztoky, a to i přesto, že obsah glukózy zůstává nezměněn. V závislosti na propustnosti peritonea je přibližně 60 % glukózy během čtyřhodinové výměny vstřebáno. PD pacienti tak ročně absorbují 20–50 kg glukózy korespondující s 80–200 tisíci kcal/rok převyšujícími běžný denní energetický příjem oproti běžné populaci. Absorpce vysokého množství glukózy přispívá k nárůstu hmotnosti po zahájení léčby PD, k uvolňování vysokého množství inzulínu, inzulínorezistenci, poruše lipidové homeostázy a k nárůstu kardiometabolického rizika u pacientů léčených PD. Molekul, které byly testovány jako další potenciální osmotická agens, bylo v preklinických nebo časných klinických studiích mnoho. Za zmínku stojí glycerol, taurin, větvený glycerolový polymer a nízké polydisperzní glukózové polymery. V klinické praxi ale zůstaly komerčně dostupné v rámci bezglukózových dialyzačních roztoků pouze ikodextrin a aminokyseliny, které vzhledem k limitovanému použití 1× denně glukózu nemohou nahradit. Nicméně s jejich využitím je možno dosáhnout snížení denní glukózové nálože o 30–50 %. Ikodextrin, směs glukózových polymerů, navodí ultrafiltraci principem koloidní osmózy, je efektivní zejména pro dlouhé výměny, obávaná toxicita maltózy, na kterou je metabolizován, nebyla prokázána, v současnosti je používán k prevenci hyperhydratace a při epizodách převodnění může být po limitovanou dobu užit i ve dvou výměnách během dne.

Evidence o tom, že L-karnitin a xylitol jsou slibná osmotická agens pro PD pacienty, narůstala během poslední dekády. V roce 2013 byla publikována malá multicentrická randomizovaná, kontrolovaná studie probíhající v osmi dialyzačních centrech. Experimentální skupina 15 pacientů, kterým byl do denních výměn s konvenčními glukózovými roztoky přidáván L-karnitin v množství 2 g/2 l po dobu čtyř měsíců a noční léčba probíhala s ikodextrinem, byla porovnáována s 12 pacienty se stejným režimem léčbou konvenčními roztoky.

Ve skupině pacientů léčených L-karnitinovými glukózovými roztoky bylo pozorováno statisticky významné zvýšení senzitivity na inzulín. Na rozdíl od skupiny se standardními roztoky nedošlo k významnému poklesu diurézy, u obou skupin nedošlo za sledované období k významným změnám funkce peritoneální membrány. V roce 2021 byly publikovány výsledky fáze II prospektivní otevřené multicentrické studie, která zkoumala jednoměsíční použití PD roztoku obsahujícího L-karnitin a xylitol s nízkým obsahem glukózy. Do studie bylo zahrnuto celkem deset pacientů. Všichni byli léčeni CAPD, šest pouze jednou noční výměnou s roztokem glukózy (skupina A) a čtyři byli léčeni třemi denními výměnami s roztokem glukózy a noční výměnou s ikodextrinem (skupina B). Screeningová fáze trvala jeden měsíc, poté pacienti obou skupin přešli do intervenční fáze, ve které konvenční glukózové roztoky byly nahrazeny roztokem s L-karnitinem a xylitolem, dialyzační režim se nezměnil a následovala fáze sledování trvající další měsíc, ve kterém byli pacienti převedeni na původní terapii glukózovými roztoky. Při porovnání experimentální fáze a fáze sledování byla u pacientů pozorována lepší clearance malých solutů beze změny absorpce glukózy v době léčby roztoky L-karnitinu a xylitolu. Denní ultrafiltrace byla zachována a stejně tak denní diuréza zůstala beze změny mezi experimentální fází a fází sledování. Nové PD roztoky založené na osmometabolickém činidle byly dobře snášeny a prokázaly „nehorší“ účinnost (non-inferioritu) ve srovnání se standardními roztoky z hlediska peritoneálního transportu a adekvátnosti.

Slovo ELIXIR pochází z latinského a arabského al iksir, což je označení pro tekutinu s magickým potenciálem léčit, zlepšit nebo něco zachránit. Výsledky studie jsou napjatě očekávané. ELIXIR je důležitou studií pro PD komunitu. Dialyzační roztok XyloCore má potenciál redukovat glukózovou nálož a s ní související toxicitu při zachování dostatečné ultrafiltrace a normohydratace. Pokud bude prokázána non-inferiorita dialyzačního roztoku XyloCore, budou nutné další studie s ohledem na potenciální benefity oproti léčbě konvenčními dialyzačními roztoky, zejména co se týče prezervace peritoneální membrány nebo kardiometabolického profilu. Studie je jedním z důležitých milníků na cestě za lepší léčbou pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin léčených peritoneální dialýzou.

LITERATURA

1. Bonomini M, Di Liberato L, Del Rosso G, et al. Effect of an L-carnitine-containing peritoneal dialysate on insulin sensitivity in patients treated with CAPD: a 4-month, prospective, multicenter randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2013;62:929–938.
2. Rago C, Lombardi T, Di Fulvio G, et al. A New Peritoneal Dialysis Solution Containing L-Carnitine and Xylitol for Patients on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis: First Clinical Experience. *Toxins* 2021;13:174.
3. Basso A, Cacciapuoti M, Stefanelli LF, et al. Glucose-Free Solutions Mediated Inhibition of Oxidative Stress and Oxidative Stress-Related Damages in Peritoneal Dialysis: A Promising Solution. *Life* 2024;14:1173.
4. Krediet RT, Parikova A. Glucose-induced pseudohypoxia and advanced glycosylation end products explain peritoneal damage in long-term peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2024;44:6–15.

Finerenon s empagliflozinem u chronického onemocnění ledvin a diabetu 2. typu

Agarwal R, Green JB, Heerspink HJL, et al.; CONFIDENCE Investigators. Finerenone with Empagliflozin in Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes.

N Engl J Med 2025;393:533–543.

KLÍČOVÁ SLOVA: diabetes – empagliflozin – finerenon – chronické onemocnění ledvin – studie CONFIDENCE

Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru typu 2 (SGLT2) a finerenon mají důkazy o prospěšnosti u pacientů s onemocněním ledvin a diabetem 2. typu (DM2). Nebylo však zatím prokázáno, jestli je jejich kombinace prospěšná a bezpečná. Studie CONFIDENCE (Combination Effect of Finerenone and Empagliflozin in Participants with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Using a Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio Endpoint = Kombinovaný účinek finerenonu a empagliflozinu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a diabetem 2. typu na poměr albumin/kreatinin v moči – NCT05254002) zařadila pacienty starší 18 let s chronickým onemocněním ledvin (CKD) s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 30–90 ml/min/1,73 m² (0,5–1,5 ml/s/1,73 m²), albuminurií 100–5 000 mg/g (11,3–565 mg/mmol) a diabetem 2. typu, kteří již užívali inhibitor renin-angiotenzinového systému. Cílem studie bylo testovat hypotézu, že kombinace finerenonu a empagliflozinu sníží poměr albumin/kreatinin (ACR) více než každý z těchto léků samostatně. Studie byla sponzorována společností Bayer.

Uspořádání studie a úvodní charakteristiky pacientů byly již publikovány samostatně.^{1,2} Kromě výše zmíněných kritérií ohledně renální funkce museli mít pacienti hodnotu glykosylovaného hemoglobinu < 11 % (97 mmol/mol). Dále měli v době screeningu déle než měsíc užívat maximální tolerovanou dávku inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo sartanu, ale ne jejich kombinaci.

Vylučovacími kritérii byly diagnóza diabetu 1. typu, jaterní insuficience, krevní tlak vyšší než 160/100 mm Hg nebo systolický tlak nižší než 90 mm Hg a koncentrace draslíku v séru 4,8 mmol/l a vyšší. Dále byli vyřazeni pacienti s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí s perzistentními symptomy a jedinci, kteří prodělali

mozkovou příhodu nebo infarkt méně než 90 dnů před screeningovou návštěvou nebo byli v tomto časovém intervalu hospitalizováni pro zhoršení srdečního selhání. Pacienti nesměli v posledních osmi týdnech před screeningem užívat finerenon, inhibitory SGLT2 nebo inhibitory SGLT1/SGLT2, antagonisty mineralokortikoidních receptorů, inhibitory reninu, doplňky draslíku, diuretika šetřící draslík, vazače draslíku nebo kombinované inhibitory receptoru pro angiotenzin II a neprilysinu, které nemohly být vysazeny osm týdnů před screeningem a po celou dobu studie. Léčba agonistou receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1 RA) byla povolena, pokud šlo o stabilní dávku čtyři týdny před screeningem. V průběhu studie bylo povoleno tuto dávku snížit, ale ne zvýšit nebo GLP-1 RA nově nasadit.

Podle protokolu absolvovali pacienti screeningovou návštěvu, randomizační návštěvu, dále kontrolu po 14, 30, 90 a 180 dnech od randomizace. Podávání studijních léků bylo ukončeno 180. den od randomizace a poslední návštěva následovala 30 dnů po vysazení léků. Screeningový poměr albumin/kreatinin v moči se hodnotil jako průměr ze tří ranních výsledků, při dalších návštěvách už se používal průměr ze dvou měření. Při každé návštěvě se vyšetřovala koncentrace draslíku v séru, hodnota kreatininu a měřil se krevní tlak v ordinaci. Z kreatininu se počítala eGFR podle vzorce Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 2009 s modifikací pro japonské pacienty (vynásobeno koeficientem 0,813).³

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k podávání finerenonu 10 nebo 20 mg + empagliflozinové placebo, empagliflozinu 10 mg/den + finerenonové placebo nebo k léčbě kombinací těchto léků. Finerenon byl podáván v dávce 20 mg/den u pacientů s eGFR 60 ml/min/1,73 m² a vyšší a v dávce 10 mg/den u pacientů s eGFR pod touto hranicí.

Primárním výsledným parametrem byla relativní změna logaritmické transformace poměru albumin/kreatinin ve 180 dnech v poměru k základní hodnotě. Sekundární výsledné parametry zahrnovaly změnu mezi koncem léčby a 30 dny po vysazení, změnu mezi úvodní hodnotou a hodnotou naměřenou 30 dnů po vysazení léčby a relativní snížení albuminurie podle prespecifikovaných hranic (více než 30 %, více než 40 % nebo více než 50 % ve 180 dnech). Bezpečnostní výsledky zahrnovaly změnu glomerulární filtrace od základní hodnoty do dne 30 a její reverzibilitu po vysazení léčby, akutní poškození ledvin, hyperkalemii, změnu koncentrace draslíku ve srovnání s úvodní, symptomatickou hypotenzi, ketoacidózu, těžkou hypoglykemií a genitální mykotické infekce. Plánované podskupiny byly členěny podle zeměpisné oblasti (Asie, Evropa, Severní Amerika), eGFR při randomizaci, ACR při randomizaci, anamnézy aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění, koncentrace kreatininu v séru, systolického krevního tlaku, pohlaví a věku.

Screening proběhl od 23. 6. 2022 do 14. 8. 2024. Z 1 664 pacientů bylo po screeningové návštěvě randomizováno 818 jedinců. Poslední studijní návštěva se uskutečnila 14. 3. 2025. Čtyři pacienti byli randomizováni chybně a nedostali ani jednu dávku léku. Čtrnáct pacientů z jednoho centra bylo vyloučeno pro porušení protokolu v jiné studii.

Celkem 269 pacientů bylo randomizováno k léčbě kombinací léků, 264 k léčbě finerenonem a 267 k terapii empagliflozinem. Průměrná eGFR byla $54,2 \pm 17,1$ ml/min/1,73 m², medián ACR 579 mg/g (65,43 mg/mmol) (mezikvartilový rozsah 292–1 092 mg/mmol, 33–123,4 mg/mmol). Průměrný věk dosahoval $66,5 \pm 10,3$ roku a 198 (24,8 %) zařazených tvořily ženy.

Kombinace léků snížila ACR na 0,48 (95% interval spolehlivosti [CI] 0,44–0,54) ve skupině s kombinací léků, 0,68 (95% CI 0,61–0,76) ve skupině s finerenonem a 0,71 (95% CI 0,64–0,79) ve skupině s empagliflozinem. Třicet dnů od vysazení léčby kombinací přetrvával pokles ACR alespoň o 30 % téměř u poloviny pacientů, zatímco ve skupině s finerenonem to bylo u 30,4 % a ve skupině s empagliflozinem u 39,7 % pacientů. V kombinované skupině se zvýšila koncentrace draslíku o 0,27 mmol/l (95% CI 0,22–0,32), ve skupině s finerenonem samotným o 0,19 mmol/l (95% CI 0,14–0,24) a ve skupině empagliflozinu nedošlo ke změně. Hyperkalemie (více než

5,5 mmol/l nebo $> 5,5$ a $\leq 6,0$ mmol/l při kombinované terapii) byla přibližně o 15–20 % nižší než při podávání finerenonu samotného. Kalemie více než 6 mmol/l se ve skupině s kombinací i ve skupině s finerenonem vyskytla u 12 (4,6 %) pacientů, ve skupině s empagliflozinem u 7 (3,9 %) pacientů.

Třicet dnů od vysazení léků se draslík vrátil na původní hodnoty. Pokles glomerulární filtrace po nasazení medikace nastal u všech skupin a po 30 dnech od vysazení se vrátil k původním hodnotám. V kombinované skupině také poklesl systolický tlak o 7,4 mm Hg oproti vstupním hodnotám, monoterapie vedly k poklesu zhruba polovičnímu a tlak se vrátil zpět po vysazení medikace. Hodnota glykosylovaného hemoglobinu se v průběhu studie prakticky nezměnila.

Množství závažných nežádoucích příhod bylo ve všech skupinách srovnatelné. Pokles glomerulární filtrace o více než 30 % nastal u 6,3 % pacientů v kombinované skupině, u 3,8 % pacientů ve skupině s finerenonem a u 1,1 % pacientů ve skupině s empagliflozinem. K akutnímu poškození ledvin (AKI) došlo u pěti pacientů v kombinované skupině a u tří ve skupině s finerenonem. Genitální infekce se vyskytly u čtyř pacientů v kombinované skupině a ve skupině s empagliflozinem, v každé z těchto dvou skupin bylo po jednom případě pyelonefritidy/urosepsy.

Autoři uzavírají, že kombinace finerenonu s empagliflozinem má aditivní účinek na pokles ACR a většina tohoto účinku je patrná už po 30 dnech od zahájení léčby. To by mohlo vést ke zlepšení prognózy pacientů s onemocněním ledvin. Současné nasazení léčiv by mohlo zlepšit rychlost dosažení poklesu proteinurie na rozdíl od jejich postupného přidávání. Kombinace je zároveň bezpečná.

Za limitaci studie považují autoři použití náhradního parametru (albuminurie) a krátkou dobu studie, která neumožnila adekvátně hodnotit rozdíl v kardiovaskulárních nebo renálních výsledných parametrech. Silnou stránkou studie je vysoký podíl těch, kteří studii dokončili, a zařazení pacientů z velkého počtu zemí, což podporuje možnost zevšeobecnění pro diabetiky celosvětově.

Závěr komentovaného článku tedy zní, že studie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, albuminurií a DM2 prokázala, že kombinace finerenonu a empagliflozinu snížila ACR během 180 dnů účinněji než každá z těchto látek samostatně.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

Silná i slabá místa studie shrnulí autoři sami a jejich vyjádření odpovídá skutečnosti. Kombinace obou léků je účinnější ve smyslu snížení albuminurie a nemá více nežádoucích účinků než jednotlivé složky. Studie zahrnuje pacienty z více geografických oblastí celého světa, výsledky lze tedy dobře zobecnit pro různé populace. Dlouhodobé studie musejí prokázat zlepšení „tvrdých“ dat.

Přestože užívání ACEI nebo sartanu bylo podmínkou studie, při zahájení je užívalo jen 787 (98,4 %) pacientů. Důvod této situace autoři nijak nevysvětlili. Je pravda, že výsledky to neovlivnilo, protože šlo ve všech skupinách jen o jednotky pacientů.

Tím, co nebylo zmíněno, je relativně malý podíl žen – necelá čtvrtina. Minimálně v Evropě a ve Spojených státech americké

kých je prevalence diabetu u mužů a u žen téměř stejná.^{4,5} Při řádově stovkách zařazených pacientů a množství diabetiků v populaci by jistě nebylo obtížné vyhledat dostatek žen, aby studie byla v tomto směru vyvážená. Z tabulky S3 v suplementu článku vyplývá trend k vyššímu účinku finerenonu a kombinace u žen. Subanalýza studie FIDELITY,⁶ kde bylo také zařazeno jen o něco více než čtvrtina žen, i když v počtu téměř 4 000, však ukázala trend spíše opačný. Lze tedy pravděpodobně předpokládat, že výsledky se u žen a mužů příliš neliší.

Pacienti s CKD G4 nebyli do studie zařazeni. Ve studii FIDELITY subanalýza⁷ u 890 pacientů s CKD G4 prokázala, že vliv na proteinurii a pokles glomerulární filtrace byly podobné jako u pacientů s nižšími stadii poklesu renální funkce, ale efekt na slo-

žený renální výsledný parametr byl nekonzistentní v průběhu času. Nebylo však pozorováno vyšší riziko podávání finerenonu u těchto pacientů, a další studie by je tedy pravděpodobně mohly zařadit. Podle SPC léku (souhrnu údajů o přípravku) se podávání finerenonu může zahájit u pacientů s glomerulární filtrací (GF) vyšší než 25 ml/min/1,73 m² (0,42 ml/s/1,73 m²)⁸ a podávání empagliflozinu u pacientů s GF vyšší než 20 ml/min/1,73 m² (ml/s/1,73 m²).⁹ Vliv současně nasazené kombinace by však musel být u těchto pacientů teprve prověřen.

Překlady názvů a převody jednotek na SI provedla autorka článku s pomocí MediCalc (https://scymed.com/en/smnxps/psdjb222_c.htm) a <https://www.ikem.cz/cs/prepocty-jednotek-stanoveni-glykovaneho-hemoglobinu-hba1c/a-2182/>

LITERATURA

- Green JB, Mottl AK, Bakris G, et al. Design of the COmbination effect of FInerenone and EmpaglifloziN in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR End-point study (CONFIDENCE). *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:894–903.
- Agarwal R, Green JB, Heerspink HJL, et al. COmbination effect of FInerenone and EmpaglifloziN in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR Endpoint (CONFIDENCE) trial: baseline clinical characteristics. *Nephrol Dial Transplant* 2025;40:1559–1569.
- Horio M, Imai E, Yasuda Y, et al. Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation for Japanese: accuracy and use for population estimates. *Am J Kidney Dis* 2010;56:32–38.
- U.S. Center for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report. Online. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/diabetes/php/data-research/index.html>. [citováno 2025-08-30].
- Český statistický úřad. Online. Dostupné z: <https://csu.gov.cz/zdravotni-stav-obyvatelstva#data-a-casove-rady-vybrana-onemocneni-v-cesku>. [citováno 2025-08-30].
- Bansal S, Canziani MEF, Birne R, et al. Finerenone cardiovascular and kidney outcomes by age and sex: FIDELITY post hoc analysis of two phase 3, multicentre, double-blind trials. *BMJ Open* 2024;14:e076444.
- Sarafidis P, Agarwal R, Pitt B, et al.; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Investigators. Outcomes with Finerenone in Participants with Stage 4 CKD and Type 2 Diabetes: A FIDELITY Subgroup Analysis.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. Online. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/kerendia-epar-product-information_cs.pdf. [citováno 2025-09-01].
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. Online. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_cs.pdf. [citováno 2025-09-01].

Může být desmopresin nápomocný v prevenci krvácení po renální biopsii? Zdá se, že ano!

Prasad N, Meyyappan J, Yadav DK, et al. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Desmopressin for Post-Kidney Biopsy Bleeding.

Kidney Int Rep 2025;10:2436–2445.

KLÍČOVÁ SLOVA: desmopresin – postbiopstické krvácení – renální biopsie

Perkutánní renální biopsie (RB) pod ultrazvukovou (UZ) kontrolou představuje zlatý standard v diagnostice parenchymových onemocnění ledvin jak nativních, tak transplantovaných. Použití automatizovaných vystřelovacích zařízení (gun + jehla Tru Cut) a UZ kontrola v průběhu výkonu i po něm výrazně přispěly k bezpečnému průběhu RB, nicméně postbiopstické krvácení zůstává i v současnosti častou komplikací RB.

K rizikovým faktorům postbiopstického krvácení patří věk, pohlaví, arteriální hypertenze, trombocytopenie, koagulopatie, významná redukce funkčního parenchymu ledvin a také uremie.¹ Uremie je asociována s prodlouženou krvácivostí, která se vysvětluje abnormální funkcí krevních destiček, endoteliální dysfunkcí anebo narušenou interakcí krevních destiček a cévní stěny. Významnou úlohu při potenciaci těchto dějů patrně hrají snížené hodnoty dvou faktorů krevního srážení – von Willebrandova faktoru (vWF) a faktoru VIII (FVIII).² Desmopresin acetát (1-deamino-8-arginin-vazopresin) je syntetický analog vazopresinu s minimálními vazokonstrikčními účinky používaný pro své antikoagulační schopnosti při léčbě von Willebrandovy nemoci a hemofilie.³ Podáním desmopresinu, který působí jako selektivní agonista endoteliálních receptorů pro vazopresin-2, dochází k rychlému, krátkodobému a přechodnému vzestupu hodnot vWF a faktoru VIII s pozitivním účinkem na koagulaci.⁴ Tyto biologické účinky desmopresinu jsou základem úvah o možném využití desmopresinu v prevenci krvácivých projevů při uremii. Nežádoucí účinky při jednorázovém užití představují především zarudnutí, bolesti hlavy, diluční hyponatremie a trombotické příhody.⁴ Výsledky několika studií, převážně observačních a v menší míře randomizovaných, které se zabývaly možností snížit riziko

krvácení po RB aplikací desmopresinu, přinesly ne zcela jednoznačné výsledky, a proto bylo cílem komentované studie posoudit účinnost a bezpečnost desmopresinu v prevenci krvácení po RB v rámci dostatečně reprezentativní klinické studie.

V této randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (RCT), která byla realizována v období 2019–2023 na fakultním pracovišti v Lucknowu v Indii, bylo 203 pacientů ve věku 18–65 let s indikovanou RB randomizováno k aplikaci desmopresinu (300 µg) či placeba intranazálně jednu hodinu před provedením zákroku. Jako primární sledovaný parametr bylo stanoveno krvácení po RB a jako sekundární sledované parametry byly stanoveny: pokles hodnoty hemoglobinu (Hb), vznik hypotenze, hematurie, hematomu, potřeba transfuze a potřeba radiologické či chirurgické intervence. RB byly prováděny dvěma zkušenými nefrology za použití perkutánní techniky při UZ zaměření v reálném čase (užití automatizovaných vystřelovacích zařízení s použitím jehly kalibru 18 G, délka 16 cm; požadovaný počet odebraných vzorků tkáně = 2). Vyšetření hodnot koagulačních faktorů (vWF a FVIII pomocí tromboelastografické analýzy [TEG]) byla provedena v čase 0 (před podáním desmopresinu, eventuálně placeba), 2 h a 4 h po podání desmopresinu. TEG analýza k vyloučení významnějších koagulačních abnormalit byla provedena před RB.

Ve skupině s desmopresinem byla incidence krvácení významně nižší (11,9 %) ve srovnání se skupinou s placebem (33,3 %, $p = 0,0003$) při relativním riziku (RR) krvácení = 0,356 (95% interval spolehlivosti [CI] 0,196–0,648, $p = 0,007$). Také tvorba hematomů byla ve skupině s desmopresinem snižena (11,9 % vs. 30,4 %, $p = 0,001$). Stratifikovaná analýza prokázala snížené kr-

vácení napříč kategoriemi s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) > 30 ml/min/1,73 m² a < 30 ml/min/1,73 m². Na podkladě výsledků studie lze vyvodit, že k prevenci krvácení u jednoho pacienta v uvedených kategoriích by bylo třeba podat desmopresin 5,667, resp. 3,978 pacientům. Hyponatremie a bolesti hlavy byly častější ve skupině s desmopresinem. Pomocí TEG analýzy bylo možné vyloučit závažnější koagulačních abnormality v obou testovaných skupinách. Hodnoty FVIII a vWF byly významně zvýšené dvě a čtyři hodiny po aplikaci desmopresinu. Radiologická intervence byla provedena u jedné osoby

v obou skupinách, počet podaných transfuzí byl rovněž obdobný v obou skupinách. Nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky.

Závěrem autoři konstatovali, že podání desmopresinu vede k účinné redukci krvácení a tvorby hematomů po RB, přičemž průvodní nežádoucí účinky jsou nízké intenzity a dobře léčitelné. Výsledky studie tak podporují možnou roli desmopresinu v prevenci postbiptického krvácení. Případné uplatnění této preventivní taktiky v klinické praxi vyžaduje upřesnění a doplnění získaných poznatků dalšími klinickými studiemi.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná práce zatím představuje nejrozsáhlejší a také metodicky nejkvalitnější klinickou studii zabývající se možným uplatněním desmopresinu v prevenci postbiptického krvácení.

Výsledky komentované studie potvrzují závěry předchozí observační studie této pracovní skupiny, ve které pozorovali příznivý účinek desmopresinu u pacientů s eGFR nižší než 30 ml/min/1,73 m².⁵ Současná RCT studie zahrnuje proti předchozí observační studii, zaměřené převážně na vysoce rizikovou skupinu pacientů s nízkou eGFR, podstatně větší počet pacientů, kteří spadají do relativně širokého rozmezí eGFR. Studie také byla rozšířena o vyšetření vybraných koagulačních parametrů před RB a po ní, jejichž změny jsou patrně velmi důležité pro uplatnění účinku desmopresinu na krvácení.

Téma možné prevence postbiptického krvácení aplikací desmopresinu bylo řešeno v několika málo RCT. Závěry iránské studie Sattariho a spol. publikované v roce 2022 vyzněly ve prospěch příznivého účinku preventivně podaného desmopresinu u pacientů, kteří podstoupili biopsii, s eGFR v rozmezí 15–90 ml/min/1,73 m² na krvácení.⁶ U léčených pacientů došlo k významné redukci tvorby hematomů (40 % léčených pacientů vs. 11,6 % neléčených, $p < 0,05$), přičemž hematomy v léčené skupině byly menší velikosti. Ve prospěch léčby desmopresinem svědčí také závěry další RCT, která byla vedena u souboru pacientů podstupujících RB s normální či velmi málo sníženou glomerulární filtrací (vstupní kritérium – koncentrace kreatininu v séru < 1,5 mg/dl, tedy přibližně 132 μmol/l). Krvácení menšího rozsahu po RB bylo významně sníženo (13,7 % vs. 30,5 %, $p = 0,01$), avšak závažnější krvácení bylo obdobného rozsahu v léčené i kontrolní skupině.⁷

Zde můžeme do určité míry spekulovat, že u velkých krvácení hrají roli i anatomické poměry ledviny a kalibr tepen zastížených v RB (minimálně na úrovni a. arcuata), kde se na rozvoji krvácení podílí i průtok a tlak krve v dané tepně, a to podání desmopresinu nemůže účinně ovlivnit.

S poněkud rozporuplnými výsledky byla ukončena recentní indická RCT Sethiho a spol. provedená u souboru pacientů s průměrnou eGFR 20,82 ml/min/1,73 m². Mezi skupinou s desmopresinem (aplikace 150 μg intranazálně) a kontrolní skupinou nebyly prokázány rozdíly ve výskytu intenzivního krvácení

či v potřebě intervence při krvácení, avšak výskyt hematomů a hematurie po RB byl vyšší ve skupině s desmopresinem.⁸ Jedním z možných vysvětlení tohoto relativně paradoxního nálezu (vyšší počet krvácivých projevů ve skupině pacientů premedikovaných látkou se zřetelně hemostatickým potenciálem) by mohla být skutečnost, že aplikovaná dávka desmopresinu v této studii byla relativně nízká (poloviční ve srovnání s komentovanou studií), a je možné, že takto nízká dávka nedostačuje k navození hemostatického účinku. V rámci komentované studie byla snaha objasnit vztah mezi podanou látkou a navozenými změnami v koagulačních parametrech. Je zřejmé, že zvolená dávka 300 μg vedla k signifikantnímu vzestupu hodnot koagulačních faktorů (vWF a FVIII), což se pravděpodobně promítlo i do příznivého klinického účinku – významné redukce krvácivých projevů po RB. V tomto kontextu je vhodné zmínit, že na podkladě předchozího výzkumu lze považovat intranazální aplikaci 300 μg za adekvátní a šetrnější alternativu intravenózní aplikace desmopresinu v dávce 0,2 μg.⁹

Závěrem lze uvést, že některé poznatky získané v rámci této studie jsou cenné a mohou se uplatnit při případném využití desmopresinu v klinické praxi. Týká se to především prokázaného příznivého účinku desmopresinu na redukci krvácení u pacientů podstupujících RB v širokém rozmezí renálních funkcí, dále prokazatelného efektu desmopresinu na vzestup hodnot relevantních koagulačních faktorů v testované dávce 300 μg a konečně faktu, že desmopresin aplikovaný intranazálně v uvedené dávce je bezpečnou léčebnou látkou. V případě úvah o klinickém využití této preventivní léčebné metody je kromě jiného otázkou, na kterou konkrétní skupinu pacientů se zaměřit – perspektivní se zdá být především využití u osob s nižší GF a redukováným renálním parenchymem, kde je riziko krvácení podmíněné uremickými projevy nejvyšší. Z pohledu našeho pracoviště je na této studii určité zajímavé to, že RB provádějí s podstatně tenčí jehlou (18 G) a odebírají standardně dva vzorky, zatímco my používáme jehlu 14 G a často si vystačíme jen s jedním vzorkem. Opakovaný vpich do ledviny určitě představuje větší riziko pro rozvoj krvácení, a tak se zde podávání desmopresinu jeví jako smysluplné a případný užitek z aplikace desmopresinu relativně největší.

LITERATURA

1. Zhu MS, Chen JZ, Xu AP. Factors that can minimize bleeding complications after renal biopsy. *Int Urol Nephrol* 2014;46:1969–1975.
2. Weigert AL, Schafer AL. Uremic bleeding: pathogenesis and therapy. *Am J Med Sci* 1998; 316:94–104.
3. Franchini M. The use of desmopressin as a hemostatic agent: a concise review. *Am J Hematol* 2007;82:731–735.
4. Vornicu A, Obrișcă B, Cotruta B, et al. Case report: hyponatremia secondary to desmopressin administration prior to percutaneous kidney biopsy: a case-based review. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:696904.
5. Athavale A, Kulkarni H, Arslan CD, et al. Desmopressin and bleeding risk after percutaneous kidney biopsy. *BMC Nephrol* 2019;20:413.
6. Sattari SA, Shahoori A, Shahbazian H, et al. Desmopressin acetate in percutaneous ultrasound-guided native kidney biopsy in patients with reduced kidney function: a double-blind randomized controlled trial. *Iran J Kidney Dis* 2022;16:238–245.
7. Manno C, Bonifati C, Torres DD, et al. Desmopressin acetate in percutaneous ultrasound-guided kidney biopsy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2011;57:850–855.
8. Sethi J, Bansal S, Lal A, et al. Role of desmopressin acetate before percutaneous ultrasound-guided kidney biopsy in patients with kidney dysfunction. *Indian J Nephrol* 2024;34:228–232.
9. Lethagen S, Harris AS, Sjörin E, et al. Intranasal and intravenous administration of desmopressin: effect on F VIII/ vWF, pharmacokinetics and reproducibility. *Thromb Haemost* 1987;58:1033–1036.

Ovlivňuje těhotenství dlouhodobou funkci ledvin u žen s chronickým onemocněním ledvin?

Gosselink ME, Sluijters JMM, Snoek R, et al. Pregnancy and Long-Term Kidney Function in CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Clin J Am Soc Nephrol 2025;20:1190–1205.

KLÍČOVÁ SLOVA: gravidita - hypertenze - chronické onemocnění ledvin - pokles glomerulární filtrace - proteinurie

Těhotenství je u žen s chronickým onemocněním ledvin (CKD) obecně považováno za rizikové kvůli zvýšenému riziku pro matku i dítě (např. riziko preeklampsie, růstové retardace plodu či předčasného porodu). Přesný vliv těhotenství na dlouhodobou funkci ledvin je však stále diskutován, a proto se právě na tuto otázku zaměřili autoři v komentovaném systematickém přehledu a metaanalýze.

Shromážděna byla publikovaná data ze studií u lidí i zvířat. V případě lidských studií byly pro zařazení do přehledu vyžadovány věk nad 18 let a známé CKD před těhotenstvím, délka těhotenství aspoň 20 týdnů a dostupná data o dlouhodobém vývoji funkce ledvin aspoň šest měsíců po těhotenství. Nebyly zařazeny studie věnující se pouze komplikujícím diagnózám (např. lupus nebo diabetes mellitus) či problematice těhotenství u pacientek vyžadujících náhradu funkce ledvin. Primárním sledovaným parametrem byl rozdíl ve funkci ledvin před těhotenstvím a po těhotenství. Sekundární ukazatele zahrnovaly např. výskyt selhání ledvin nebo nutnost náhrady funkce ledvin (RRT) po těhotenství.

Celkem bylo do přehledu zařazeno 48 studií, 36 lidských (s celkem 2 945 pacientkami a 4 623 těhotenstvími) a 12 zvířecích. Příčiny CKD byly v jednotlivých studiích velmi heterogenní (např. primární glomerulární onemocnění, IgA nefropatie, polycystická choroba ledvin apod.), 15 z 36 studií zahrnovalo různé příčiny CKD na jedinou. Pro subanalýzy bylo za studií s pokročilým stupněm CKD považováno, pokud mělo více než 25 % žen stupeň CKD 3 až 5 (tj. odhadovaná glomerulární filtrace

[eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²) (10 z 36 studií), a za hypertenzi, pokud mělo více než 25 % pacientů chronickou hypertenzi (13 z 36 studií).

Údaj o rozdílu v renální funkci před těhotenstvím a po těhotenství byl dostupný v 16 studiích. U pacientek s mírným stupněm CKD nemělo těhotenství významný vliv na dlouhodobou funkci ledvin (standardizovaný rozdíl mezi průměry -0,22 [95% interval spolehlivosti, CI -0,56 až 0,13] za průměrnou dobu sledování 4,4 roku), zatímco u pacientek s pokročilým CKD k významnému poklesu funkce došlo (rozdíl -0,55 [95% CI -0,80 až -0,30] za průměrnou dobu sledování 2,2 roku; pokles eGFR byl -8,96 [95% CI -17,4 až -0,48] ml/min/1,73 m² za 2,6 roku, $p = 0,04$). Chronická hypertenze zhoršovala pokles funkce po těhotenství, zatímco proteinurie před těhotenstvím (jejíž hodnota byla ale známa jen u 15 z 36 studií) nebo příčina CKD vliv neměly. Sdružená incidence selhání ledvin/nutnosti RRT byla 9 % za průměrnou dobu sledování 6,5 roku, s vyšším výskytem ve studiích s pokročilým CKD. Ve zvířecích modelech (odpovídajících mírnému stupni CKD) nemělo těhotenství na renální funkci vliv.

Závěrem autoři shrnují, že u mírných stupňů CKD těhotenství neovlivňuje dlouhodobou funkci ledvin. Ženy s pokročilým stupněm CKD by měly být informovány o riziku poklesu funkce ledvin po porodu, ale zároveň autoři upozorňují, že studií, které by se podrobně věnovaly přímému porovnání rychlosti poklesu funkce ledvin před těhotenstvím a po těhotenství, je stále nedostatek.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.; prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Otázky ohledně optimálního načasování a rizika těhotenství při známém chronickém onemocnění ledvin (CKD) jsou v klinické praxi velmi časté a setkává se s nimi prakticky každý nefrolog. Ani z pohledu gynekologa či porodníka to není vzácné, uvádí se, že CKD komplikuje asi 3 % všech těhotenství, a toto číslo se bude v důsledku rostoucího věku matek i narůstající incidence CKD v západních zemích pravděpodobně dále zvyšovat.¹ Oproti dříve častějšímu autoritativnímu přístupu lékaře se dnes i v otázce reprodukčního zdraví klade ve všech doporučeních důraz na poskytnutí dostatečného množství informací ženám s CKD, podporu při jejich rozhodování a na zajištění multioborové spolupráce během těhotenství.²

Že je těhotenství u CKD obecně rizikovější, je všeobecně známo,³ stejně jako fakt, že mezi těhotnými ženami s CKD existují velké rozdíly, které lze jen obtížně zachytit v jakékoli retrospektivní studii. Jednou z uváděných skutečností stran gravidity u CKD je riziko urychlení ztráty funkce ledvin po porodu,⁴ ale konkrétních dat a studií věnujících se právě tomuto riziku je překvapivě poměrně málo.

Autoři komentovaného článku se proto zaměřili na rozdíl ve funkci ledvin před těhotenstvím a po těhotenství, a jak bylo shrnuto výše, potvrdili, že u žen s mírným stupněm CKD těhotenství neohrožuje dlouhodobou funkci ledvin, zatímco u pacientek s pokročilým stupněm CKD k poklesu funkce ledvin po porodu dochází. Tento závěr je na první pohled v rozporu s dřívějšími závěry jiného podobného přehledu,⁴ který riziko zhoršení renální funkce po těhotenství neprokázal, ale definované cílové ukazatele byly jiné, a zejména je důležité, že současná práce využívá přímé porovnání funkce ledvin před těhotenstvím a po těhotenství, kde jsou si pacientky samy sobě kontrolou, a nikoli nepřímé porovnání s kohortou pacientek, které těhotné nebyly. Je ale také pravda, že studií u pokročilého CKD bylo dostupných málo (jen tři byly využity pro porovnání GFR před těhotenstvím a po těhotenství) a většinou chybělo systematické opakované měření renální funkce před těhoten-

stvím, během těhotenství a také dlouhodobé sledování renální funkce po něm. Právě rozdíl v rychlosti poklesu funkce ledvin před těhotenstvím a po něm je přitom pro posouzení skutečného vlivu vlastního těhotenství zásadní. V celkem jedinečné studii z roku 2021 věnující se těhotenství a následnému poklesu renální funkce u pacientek s CKD 3–5 vyčíslili britští autoři, že těhotenství přibližuje nutnost využití náhrady funkce ledvin o 2,5 roku,⁵ a přestože je to číslo orientační, je možné ho v diskusích o riziku těhotenství využít.

Problematické těhotenství a CKD se věnuje několik samostatných i obecných doporučení,^{1,2,6} jejichž rozsah přesahuje cíl tohoto komentáře, ale je dobré připomenout, že již samotná preskripce pro těhotenství potenciálně rizikové medikace (např. ACEI) u žen ve fertiltním věku by měla být doprovázena příslušným varováním. Pokud lze, je dobré těhotenství zejména u pacientek s pokročilejším onemocněním ledvin předem plánovat, a to na dobu zklidnění (v případě autoimunitních příčin) či dobré kompenzace základního onemocnění (hypertenze, diabetes), které k CKD vedlo nebo přispělo. Dle výsledků výše komentované práce chronická hypertenze dále negativně ovlivňovala zhoršení funkce po porodu, což je pozorování, které asi nepřekvapuje, ale překvapit může chybějící negativní vliv proteinurie, i když, jak autoři sami diskutují, výsledky mohlo ovlivnit, že údaj o ní ve většině zařazených studií dostupný nebyl.

Přestože má komentovaný přehled jistě také své limity a některé použité definice (např. hranice 25 % pro definici pokročilého CKD v jednotlivých kohortách) by bylo možno diskutovat, závěry celkem jednoznačně potvrzují, že u pacientek s CKD mírnějšího stupně není třeba se poklesu renální funkce vlivem těhotenství obávat. U pacientek s pokročilejším stupněm CKD (3–5) jsou rizika větší a každá žena zvažující graviditu by o nich měla být podrobně informována, ale pokud se pacientka rozhodne je přijmout, je již úlohou lékaře ji během těhotenství dále maximálně podpořit a zajistit jí kvalitní multioborovou péči.

LITERATURA

1. Wiles K, Chappell L, Clark K, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrol* 2019;20:401.
2. Piccoli GB, Ahmed SB, Fakhouri F, et al. Women and kidney health: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2025;108:355–379.
3. Hladunewich MA, Melamed N, Bramham K. Pregnancy across the spectrum of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016;89:995–1007.
4. Zhang JJ, Ma XX, Hao L, et al. A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1964–1978.
5. Wiles K, Webster P, Seed PT, et al. The impact of chronic kidney disease Stages 3–5 on pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:2008–2017.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024;105:S117–S314.

Mezioborová kazuistika s protrahovaným průběhem a dobrým koncem aneb Infekční endokarditida způsobená *Bartonella quintana* jako příčina opakovaných CMP i poškození ledvin

MUDr. Renáta Lažanská^{1,2}; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.^{1,2}; MUDr. Michal Sýkora^{1,2}; MUDr. Martin Havrda, MHA^{1,2}; doc. MUDr. Eva Honsová, Ph.D.³; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA, FISN^{1,2}

¹Interní klinika FNKV; ²3. LF UK; ³Unilabs Pathology k.s., Laboratoř Praha

KLÍČOVÁ SLOVA: *Bartonella quintana* - cévní mozková příhoda - glomerulonefritida - infekční endokarditida - mikroembolizace

Čtyřiapadesátiletý nemocný s negativní interní a poněkud problematickou sociální anamnézou (žijící sám v hotelu, pracující jako prodejce pečiva výměnou za ubytování, exkuřák, do nedávné minulosti pravidelný konzument alkoholu) byl do naší nemocnice převezen v únoru 2024 v iktovém programu pro náhle vzniklou poruchu řeči a oslabení pravostranných končetin. Byla diagnostikována tromboembolická cévní mozková příhoda (CMP) v povodí levostranné *a. cerebri media* s uzávěrem větve M2. Ihned byla zahájena systémová trombolýza, která byla pro záhy zjištěnou trombocytopenii konvertována na mechanickou tromboektomii. Pacient byl po výkonu hospitalizován na jednotce intenzivní péče (JIP) neurologické kliniky, z neurologického hlediska byl vývoj příznivý, nicméně již vstupně byla kromě trombocytopenie $72 \times 10^9/l$ zjištěna také hraničně makrocytární anémie (Hb 81 g/l) a elevace renálních parametrů (koncentrace kreatininu v séru [S-krea] 228–381 $\mu\text{mol/l}$), následně nefritický syndrom s erytrocyturií, proteinurií, ale i hypoalbuminemií. Klinicky byl nemocný mírně hypertenzní, oteklý. Z tohoto důvodu byl opakovaně konzultován internista a nemocný byl následně přeložen na interní kliniku.

Zde jsou v rámci pátrání po příčině renálního postižení zjištěny pozitivní parametry intravaskulární hemolýzy (schistocyty 0,5–0,8 %, lehce zvýšená laktátdehydrogenáza

[LDH] s max. hodnotou 6 mmol/l, snížený haptoglobin), senzibilizace erytrocytů autoprotilátkou imunoglobulinem G (IgG). Nadále trvá kolísavá trombocytopenie s min. hodnotou $60 \times 10^9/l$ a anémie. Byla proto vyslovena suspekce na trombotickou mikroangiopatii nebo systémovou imunopatologii. S ohledem na opakovaně normální hodnotu ADAMTS13 byla vyloučena trombotická trombocytopenická purpura (TTP). Jelikož se během hospitalizace krátce objevily i průjmy, byl vylučován i typický hemolyticko-uremický syndrom (HUS). Z imunologických odběrů byla zjištěna snížená hodnota C3 složky komplementu (s minimem 0,34 g/l) a pozitivní hodnoty antinukleárních protilátek (ANA), ostatní parametry včetně protilátek proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů (ANCA) a anti-ds-DNA byly v normě. Proteinurie byla typizována jako glomerulární, převážně neselektivní, kvantifikována na 1,5 g/24 h. Doplněné zobrazovací metody (ultrazvuk, výpočetní tomografie [CT]) potvrzují anasarku, je popsána vyšší echogenita a šíře parenchymu normálně velkých ledvin jako známka akutní afekce, dále vyšší echogenita jaterního parenchymu a splenomegalie, která je hodnocena jako projev portální hypertenze. Při echokardiografii je popsána středně významná aortální regurgitace na degenerativně změněné chlopni, jinak je nález nesuspektní. Nemocnému bylo doporučeno provedení renální biopsie, výkon však i přes opakované vysvětlení

významu odmítl. V dalším průběhu jsou renální parametry i hodnoty krevního obrazu stabilní až mírně zlepšené. V etiopatogenezi anémie a trombocytopenie je s ohledem na splenomegalii a anamnestický ethylismus mj. zvažována portální hypertenze při chronické jaterní lézi, která ale nemá jiné klinické ani laboratorní projevy. Klinický závěr bez znalosti renální biopsie není jednoznačný a neopravňuje nás k cílené léčbě. Nemocnému je nasazena antihypertenzní terapie a kyselina acetylsalicylová (ASA) a je propuštěn se stanovenými termíny nefrologické a hematologické kontroly.

Ty však pacient neabsolvoval, jak později uvádí, z ekonomických důvodů neužíval předepsané léky a za osm měsíců, tj. v listopadu 2024, je znovu přijat na neurologii pro bolesti hlavy, mírnou dysartrii a projevy centrální parézy *nervus facialis* vpravo, které se objevily po prochlazení. Na základě CT vyšetření je stav hodnocen jako ischemická CMP v povodí levostranné karotické arterie, je zobrazeno i drobné subarachnoidální krvácení vlevo frontodorzálně, na magnetické rezonanci (MR) jsou patrné vícečetné drobné okrsky akutní a subakutní ischemie. Není indikována cévní intervence. Laboratorně se nemocný opět prezentuje anémií a pouze hraniční trombocytopenií, hodnota S-krea je 224, posléze 373 $\mu\text{mol/l}$. Nemocný znovu odmítá provedení indikované renální biopsie, a proto není dále vyšetřován, opět je doporučeno sledování na nefrologii.

O měsíc později je pacient po ambulantní kontrole přijat na lůžko interní kliniky pro progredující námahovou dušnost New York Heart Association (NYHA) III, udává i občasné noční zimnice a pokles diurézy. Trvá anémie (Hb 80 g/l) a hraniční trombocytopenie, renální parametry jsou spíše zlepšené (S-krea 130–150 $\mu\text{mol/l}$), nadále je přítomna erytrocyturie a proteinurie středního stupně. Je zjištěna pozitivita kryoglobulinů a antifosfolipidových protilátek, v tuto chvíli bez jasných projevů antifosfolipidového syndromu. Pro dušnost a těž klinicky nově zjištěný šelest v Erbově bodě je opakováno echokardiografické vyšetření, kde je nyní popisována až významná aortální regurgitace na trojicpé aortální chlopni a možné vegetace. Nemocný konečně souhlasí s provedením renální biopsie. V biopsii je diagnostikována nekrotizující glomerulonefritida se srpkou různého stáří a se sklerotizacemi. Jsou patrné obliterace některých hilových arterií emboly, které velmi pravděpodobně odpovídají mikroembolizacím při suspektní endokarditidě. V intersticiu je přítomna fokální reaktivní zánětlivá celulizace a fibróza v rozsahu 20–30 %. Hodnota C-reaktivního proteinu (CRP) je po celou dobu v normě nebo lehce zvýšená, do 20–30 mg/l. Opakované (7×) vyšetření hemokultur je vždy negativní, a proto je stav ve spolupráci s týmem infekční endokarditidy i přes jisté názorové neshody uzavřen jako aseptická endokarditida a není indikována antibiotická

léčba ani kardiochirurgický výkon. Ke stávající terapii ASA je nasazena antikoagulační léčba apixabanem.

O další tři měsíce později je k nám nemocný znovu přeložen, tentokrát z jiné pražské nemocnice, kde byl krátce hospitalizován pro hematemezi bez průkazu krvácení do gastrointestinálního traktu, bolesti hlavy a zmatenost. Nemocný je tentokrát již značně schvácený, kachektický, udává velkou únavu a slabost a také febrilní špičky v posledních dnech. Koncentrace kreatininu v séru jsou při horní hranici normy, trvá mikroskopická hematurie, proteinurie. Hodnota CRP je tentokrát vysoká, kolem 200 mg/l. V hemokulturách jsou zachyceny různé patogeny (streptokoky, stafylokoky, enterokoky) a echokardiograficky je patrná progresivní nálezu s jasnými známkami endokarditidy, destrukcí aortální chlopně a známkami šíření infekce na kořen aorty. Nemocný je přeložen na kardiologickou kliniku a je zahájena parenterální antibiotická (ATB) terapie vankomycinem a tazocinem. V rámci širokého pátrání po infekčním agens je odeslána sérologie na bartonelu s nálezem vysokého titru IgM, následné vyšetření polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) potvrzuje infekci bakterií *Bartonella quintana*. Antibiotická terapie je konvertována na rifampicin a doxycyklin a nemocný je opakovaně prezentován kardiologům. K výkonu je ovšem nejprve kontraindikován pro celkově špatný stav a operačně komplikovaně řešitelný nález. Je zahájena komplexní terapie včetně parenterální výživy a psychosociální podpory, stav nemocného se v průběhu měsíce částečně lepší, a nakonec je schválen ke kardiochirurgickému výkonu. Ten proběhl na Klinice kardiochirurgie FNKV, destruovaná chlopně byla nahrazena biologickou protézou. Vyšetření chlopně potvrzuje infekci *B. quintana*. Časné pooperační období komplikuje krvácení do perikardu s rozvojem srdeční tamponády a nutností operační revize. Dále je již průběh nekomplikovaný. ATB terapie pokračuje v celkové délce šesti týdnů. Po dvouměsíčním pobytu na kardiologii následuje ještě pětítýdenní pobyt v léčebně dlouhodobě nemocných (LDN), kdy nemocný postupně obnovuje síly, hojí se operační rána, s pomocí paliativního a podpůrného týmu se daří i propojit nemocného s rodinou, se kterou v minulosti ztratil kontakt, a nastítnit řešení jeho neutěšené socioekonomické situace. Kontrolní echokardiografické nálezy jsou velmi příznivé s dobrou funkcí bioprotézy, opakované hemokultivace negativní, CRP nízké. Renální parametry jsou dále s klesající tendencí, poslední známá hodnota S-krea je 96 $\mu\text{mol/l}$. Močový sediment ani jiné renální parametry nebyly v posledních třech měsících během hospitalizace na kardiologii a v LDN vyšetřeny, a tak se na nemocného těšíme v naší nefrologické ambulanci, kam je objednan.

KOMENTÁŘ

Bartonella quintana, dříve označovaná jako Rochalimaea quintana, je patogenní aerobní gramnegativní bakterie přená-

šená hlavně vši šatní,¹ byly ale zaznamenány i případy přenosu vši dětskou.² Výskyt je typický pro prostředí s nižšími hygienic-

kými standardy, zejména v rozvojových zemích, v rozvinutých zemích pak hlavně mezi lidmi žijícími v chudobě a bezdomovci. Vysoký výskyt je dnes popisován v některých státech Afriky.^{1,3,4} První popis lidského onemocnění způsobeného *B. quintana* byl hlášen v roce 1915 mezi vojáky první světové války, kdy bakterie způsobovala recidivující horečnaté onemocnění známé jako zákopová horečka. O osmdesát let později byla *B. quintana* určena jako příčina kultivačně negativní endokarditidy u bezdomovců a HIV pozitivních pacientů, první případy byly publikovány v roce 1993.^{5,6} V roce 2023 byla pozitivní sérologie bartonely přidána jako jedno z hlavních kritérií pro diagnostiku infekční endokarditidy.⁷ Mezi příznaky bartonelové infekce a endokarditidy je také uváděna anémie a splenomegalie.

Literární údaje nejsou četné a popisovány jsou spíše jednotlivé případy. K tomu výrazně přispívá složitější diagnostika, neboť *B. quintana* je intraerytrocytární bakterie, kterou běžná pětidenní hemokultivace nezachytí, a k potvrzení nákazy jsou třeba molekulární a sérologické techniky nebo prodloužená kultivace s použitím specializovaných metod pro identifikaci.¹ *Bartonella quintana* často způsobuje subakutní až chronickou bakteriemii, a proto mohou nastat časové prodlevy mezi akutní infekcí a manifestním onemocněním, případně úmrtím souvisejícím s onemocněním. Endokarditida se může projevit měsíce až roky po počáteční infekci.^{1,3} Projevy bartonelové infekční endokarditidy navíc mohou být mitigovalé nebo netypické, často chybějí horečky a onemocnění se může prezentovat extrakardiálními příznaky. Recentní přehledná práce analyzuje 167 nalezených kazuistických případů ze 40 zemí. Dvaadvacet procent nemocných mělo příznaky srdečního selhání, jen 39 % teploty. Ve 26 % byla manifestací tromboembolická příhoda, nejčastěji do sleziny nebo mozku. Průměrný čas mezi prvními symptomy a stanovením diagnózy činil 5,1 měsíce, diagnostika byla většinou sérologická nebo molekulární, leckdy až z odstraněné chlopně, jen v 15 % byla pozitivní hemokultivace. Renální postižení bylo popsáno u 13,2 % nemocných, 98 % pacientů nakonec podstoupilo náhradu chlopně. Celková mortalita dosahovala 9,6 %.⁸

I našeho pacienta přivedly do nemocnice extrakardiální příznaky ve formě cévní mozkové příhody. Teploty ani jiné potíže neudával. Byl bylo k vyloučení možné embolizace vstupně provedeno echokardiografické vyšetření, suspekce na endokarditidu nevyvstala, popsány byly pouze degenerativní změny aortální chlopně. K překladau na interní kliniku a k dalšímu pátrání tak vedly právě známky (spíše akutního) poškození ledvin nejasné etiologie v kombinaci s anémií a trombocytopenií. Bylo proto logicky pomýšleno především na různé formy trombotické mikroangiopatie nebo imunopatologie včetně kupříkladu atypického systémového lupus erythematoses (SLE). Dostupné nálezy však nepodpořily žádnou ze zvažovaných diagnóz jednoznačně a situaci zkomplikovala non-compliance pacienta, který odmítal indikované provedení renální biopsie. Je pravděpodobné, že pokud by biopsie byla realizována, nález a intenzivnější pátrání po zdroji embolizace by mohly vést ke správné diagnóze již během úvodní hospitalizace. Takto se propuštěný nemocný vrátil s odstupem s příznaky nové CMP a posléze s příznaky srdečního selhání.

Akutní i chronické poškození ledvin je u pacientů s infekční endokarditidou běžně popisováno. Může mít různé mechanis-

my, imunologické i neimunologické. V našem případě se daří doplnit biopsii ledviny až s odkladem a výsledek je pro určení renální i celkové diagnózy klíčový. Diagnostika postižení ledvin při endokarditidě je v biopsiích ledvin velmi pleomorfní a komplikovaná. V nadpoloviční většině je manifestací infekční endokarditidy v biopsiích ledvin glomerulární nefropatie (GN) se srpkou obvykle s C3 pozitivitou v mezangiu a variabilní detekcí imunoglobulinů. Proto diferenciální diagnostiku představují především ANCA pozitivní GN/vaskulitidy. Navíc většina pacientů s infekční endokarditidou má současně pozitivní ANCA protilátky, častěji PR3, někdy PR3 i proti myeloperoxidáze (MPO).⁹ Protože obě afekce sdílejí morfologii nekrotizující GN se srpkou, která je na úrovni morfologie prakticky neodlišitelná, jsou často klíčem k definitivní diagnóze komplexní klinická a laboratorní vyšetření. V našem případě byla sérologie ANCA negativní a imunofluorescence s C3 pozitivitou v mezangiu a minimální pozitivitou IgM nepatří do obrazu ANCA pozitivních vaskulitid, což spolu s klinickými daty vedlo k diagnóze nekrotizující GN se srpkou různého stáří velmi suspektní jako projev konsektivních mikroembolizací při endokarditidě.

Vedle nekrotizující GN se srpkou se přibližně u 30 % pacientů s postižením ledvin při infekční endokarditidě uvádí různý stupeň proliferace, která může být pouze mezangiální nebo endokapilární, izolovaně nebo v kombinaci a také rozsahem může být fokální nebo difúzní. Podobně pestré jsou i výsledky imunofluorescence (IF), kdy nejčastější je pozitivita C3 v mezangiu, buď izolovaná, nebo spolu s nižší intenzitou některého imunoglobulinu, nejčastěji IgM. Také v ultrastruktuře se mohou depozita nacházet prakticky v jakékoli lokalitě nebo může být ultrastruktura zcela bez depozit.

U našeho pacienta dominoval nález embolických nekrotizací různých stáří spolu se sklerotizacemi. To bývá popisováno spíše v pokročilých stádiích nebo autopsiích, a nález tak odpovídá tomu, že biopsie byla provedena až při déle trvajícím onemocnění. I přes nález z renální biopsie a současnou přítomnost vegetací na chlopní se však definitivní diagnóza a záchyt infekčního původce z výše uvedených důvodů daří až za další tři měsíce, tedy v podstatě rok od primární manifestace.

Postižení ledvin při infekční endokarditidě způsobené přímo bakterií *B. quintana* je v literatuře popisováno jen ojedíle. Kazuistika 55letého bezdomovce s prokázanou bartonelovou endokarditidou popisuje selhání ledvin (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] 12 ml/min/1,73 m²) s nefrotickou proteinurií (3,6 g/den) a následně histologický obraz fokálně proliferativní GN s ojedinelými srpkou a intersticiální zánětlivou celulizací, kdy došlo k obnově funkce ledvin po půlroční terapii antibiotiky v kombinaci s prednisonem.¹⁰

Postižení ledvin u nemocných s infekční endokarditidou obecně zhoršuje jejich prognózu. Práce věnující se tomuto tématu však většinou porovnávají (a to zpravidla jen retrospektivně) pacienty s akutním poškozením ledvin (AKI) vs. bez AKI¹¹ a není rozlišeno, zda jde o glomerulonefritidu, nebo AKI jiné etiologie, např. v rámci septického stavu. Ve výše uvedené metaanalýze kazuistik nemocných s endokarditidou způsobenou *B. quintana*⁸ je mortalita nemocných s renální dysfunkcí 37,5 % vs. 9,7 % v celém souboru (p = 0,026).

LITERATURA

1. Foucault C, Brouqui P, Raoult D. *Bartonella quintana* characteristics and clinical management. *Emerg Infect Dis J* 2006;12:217–223.
2. Hammoud A, Louni M, Fenollar F, et al. *Bartonella quintana* transmitted by head lice: an outbreak of trench fever in Senegal. *Clin Infect Dis* 2023;76:1382–1390.
3. Shepard Z, Barahona LV, Montalbano G, et al. *Bartonella quintana* infection in people experiencing homelessness in the Denver metropolitan area. *J Infect Dis* 2022;226:S315–S321.
4. Boodman C, Wuerz T, Lagace-Wiens P. Endocarditis caused by *Bartonella quintana*, the causative agent of trench fever. *Can Med Assoc J* 2021;193:E296–E299.
5. Spach DH, Callis KP, Paauw DS, et al. Endocarditis caused by *Rochalimaea quintana* in a patient infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol* 1993;31:692–694.
6. Jackson LA, Spach DH. Emergence of *Bartonella quintana* infection among homeless persons. *Emerg Infect Dis* 1996;2:141–144.
7. Fowler VG Jr, Durack DT, Selton-Suty C, et al. The 2023 Duke-ISCVID criteria for infective endocarditis: updating the modified Duke criteria. *Clin Infect Dis* 2023;77:518–526.
8. Boodman C, Gupta N, Nelson CA, van Griensven J. *Bartonella quintana* Endocarditis: A Systematic Review of Individual Cases. *Clin Inf Dis* 2024;78:554–561.
9. Takata T, Mae Y, Sugihara T, Isomoto H. Infective Endocarditis-Associated Glomerulonephritis: A Comprehensive Review of the Clinical Presentation, Histopathology, and Management. *Yonago Acta Med* 2022;65:1–7.
10. Raybould JE, Raybould AL, Morales MK, et al. *Bartonella* Endocarditis and Pauci-Immune Glomerulonephritis. A Case Report and Review of the Literature. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)* 2016;24:254–260.
11. Ai SX, Feng X, Sun K, et al. Outcomes of patients with infective endocarditis-associated acute kidney injury: a retrospective cohort study. *Clin Kidney J* 2024;18:sfae382.

Na čase záleží!

forxiga
(dapagliflozin)

DARUJTE svým pacientům čas

Za každým procentem stojí skutečné zachráněné životy

DM2

SNÍŽENÍ
KV ÚMRTÍ¹

**45%
RRR**

Subanalýza studie
DECLARE u pacientů s HFref²

HR 0,55
(95% CI: 0,34-0,90)
p = 0,02

CKD

SNÍŽENÍ CELKOVÉ
MORTALITY vs placebo²

**31%
RRR**

Sekundární cíl
studie DAPA-CKD³

HR 0,69
(95% CI: 0,53-0,88)
p = 0,004

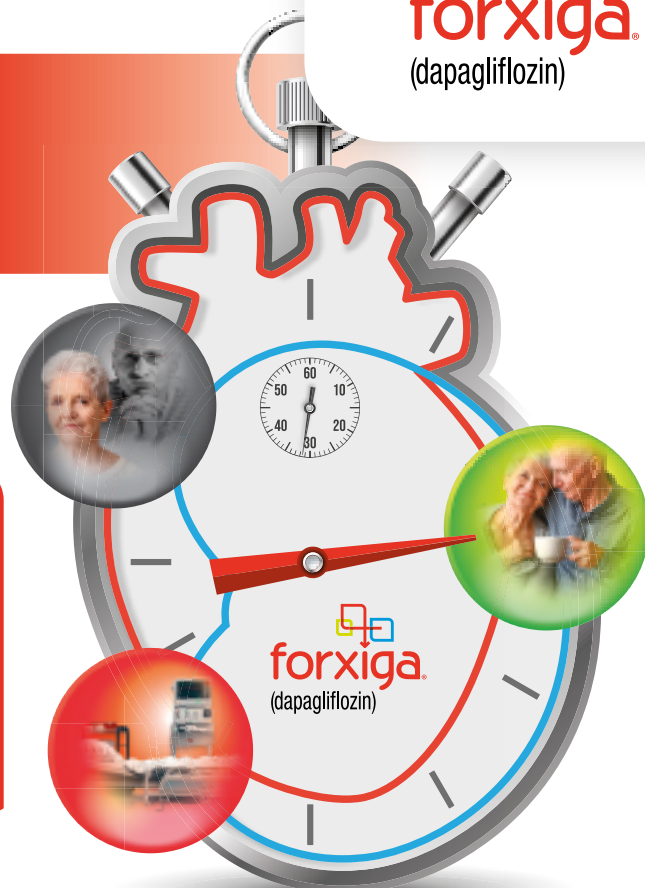
HF

SNÍŽENÍ
KV ÚMRTÍ³

**14%
RRR**

Metaanalýza studií
DAPA-HF a DELIVER⁴

HR 0,86
(95% CI: 0,76-0,97)
p < 0,01



+ **Studie DECLARE:** multicentrická, randomizovaná, dvojitě zasklená, placebem kontrovaná studie fáze 3, hodnotící bezpečnost a účinnost dapagliflozinu 10 mg/1x denně oproti placebu u 17 160 pacientů s DM2 optimálně léčených farmakologickou léčbou. Medián sledování 4,2 roku. 40 % pacientů mělo při vstupu do studie KV onemocnění (sekundární prevence), 60 % pacientů mělo pouze KV rizikové faktory (primární prevence). Primárním bezpečnostním ukazatelem byl MACE (KV úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální ischemická cévní mozková příhoda). Primárním účinnostním cílem byly MACE a složený výsledek KV úmrtí nebo hospitalizace pro HF. Studie DECLARE splnila primární bezpečnostní cíl – noninferiorita MACE [HR 0,93 (95% CI: 0,84 - 1,03), p < 0,001]. Kompozitní cíl snížení KV mortality a hospitalizace pro srdeční selhání byl snížen o 17 % (95% CI: 0,73 - 0,95; p = 0,005). Diabetická ketoacidóza byla častější u dapagliflozinu (0,3 % vs 0,1 %, p = 0,02), stejně jako výskyt genitálních infekcí (0,9 % vs 0,1 %, p < 0,001). Nebyl pozorován rozdíl ve výskytu amputací, fraktur či Fournierovy gangrény mezi sledovanými skupinami.

* **Studie DAPA-CKD:** multicentrická, randomizovaná, dvojitě zasklená, placebem kontrovaná studie, která hodnotila efekt léčby dapagliflozinem v dávce 1x 10 mg/den oproti placebu na snížení rizika renálních a KV příhod u 4 304 pacientů s chronickým onemocněním ledvin (s nebo bez DM2), s eGFR ≥ 25 až ≤ 75 ml/min/1,73m² a poměrem albumin/kreatinin v moči (UACR) ≥ 200 až ≤ 5000 mg/g, kteří byli na standardní léčbě (včetně maximálně tolerovaných dávek ACEi nebo ARB). Primární složený cíl studie: $\geq 50\%$ setrvalé snížení eGFR, onemocnění ledvin v konečném stádiu (ESKD) a renální nebo kardiovaskulární úmrtí. Sekundární cíle: složený renální cíl ($\geq 50\%$ setrvalé snížení eGFR, ESKD nebo renální úmrtí), složený cíl pro KV onemocnění (hospitalizace pro srdeční selhání nebo kardiovaskulární úmrtí) a úmrtí z jakékoliv příčiny. Dapagliflozin snížil riziko primárního složeného cíle o 39 % [HR 0,61 (95% CI: 0,51 - 0,72, p < 0,000000208)]. Četnost výskytu nežádoucích účinků a závažných nežádoucích účinků se mezi léčebnými skupinami nelišila.

Metaanalýza studií DAPA-HF a DELIVER: ve společně předem specifikované metaanalýze na úrovni pacienta (n=11007) pokrývající celý rozsah ejekčních frakcí u pacientů se srdečním selháním, která vycházela ze studií DAPA-HF a DELIVER, dapagliflozin významně snížil riziko úmrtí z KV příčin o 14 % (HR 0,86; 95% CI 0,76-0,97; p = 0,01), riziko celkové mortality o 10 % (HR 0,90; 95% CI 0,82-0,99; p = 0,03), riziko hospitalizací pro srdeční selhání o 29 % (rate ratio 0,71; 95% CI 0,65-0,78; p < 0,001) a MACE (složený cíl z KV úmrtí, infarktu myokardu nebo mozkové příhody) o 10 % (HR 0,90; 95% CI 0,81-1,00; p = 0,045). Dapagliflozin byl účinný napříč ejekčními frakcemi.

CI – konfidenční interval; CKD – chronické onemocnění ledvin; DM2 – diabetes mellitus 2. typu; HF – srdeční selhání; HFref – srdeční selhání s redukcí ejekční frakcí; HR – Hazard Ratio; KV – kardiovaskulární; RRR – relativní redukce rizika.

Reference: 1. KATO, Eri T., Michael G. SILVERMAN, Ofri MOSENZON, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* [online]. 2019; 139(22): 2528-2536 [cit. 2019-09-30]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130. ISSN 0009-7322. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130>. 2. Heerspink HJ et al. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-1446. 3. Jhund PS et al. *Nat Med*. 2022;28(9):1956-1964.

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Dapagliflozinum propandiolium monohydricum odpovídající dapagliflozinum 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktosy. **Terapeutické indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2) – u dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších - jako přídavná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení glykémie - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; - jako přídavná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykémie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Srdeční selhání (SS)** – k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním. **Chronické onemocnění ledvin (CKD)** – k léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížení dávce, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Nedoporučuje se zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR < 25 ml/min. Účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy závisí na funkci ledvin, a je snížena u pacientů s eGFR < 45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie. Dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolat dapagliflozinem představit riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladiny ketonů. Po uvedení přípravku SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perineae (Fournierova gangréna) – jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené. Nejsou žádné zkušenosti s dapagliflozinem v léčbě CKD u pacientů bez diabetu, kteří nemají albuminurii. Pacienti s albuminurií mohou mít z léčby dapagliflozinem větší prospěch. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti (≥ 65 let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. Pacienti léčení dapagliflozinem budou mít pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky. V průběhu léčby dapagliflozinem byly pozorovány zvýšené hodnoty hematokritu. Pacienti s výrazným zvýšením hodnoty hematokritu mají být sledováni a vyšetřeni pro vyloučení hematologického onemocnění.* **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Nedoporučuje se monitorovat glykémii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. Dapagliflozin může zvyšovat renální exkreci lithia a hladina lithia v krvi se může snížit, koncentrace lithia v séru se má kontrolovat častěji. **Těhotenství a kojení:** Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Forxiga nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulínem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, byly popsány případy fimyzy, výskyt hypoglykemií byl srovnatelný s placebem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SU či inzulínem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, závrata, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšené hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidemie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nykturie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, vzácné DKA (při použití u DM2), velmi vzácné angioedém, tubulointerstiální nefritida. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrény. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s SS a CKD odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevýžaduje se. **Druh obalu a velikost balení:** Al/Al blíst, 28 a 98 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářních blístech; 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blístech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/12/795/007-008, EU/1/12/795/009-010. **Datum revize textu:** 9. 8. 2024.

*Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku.

© AstraZeneca 2024. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění a jeho výdej je vázán na lékařský předpis. Na trh nemusí být aktuálně dostupná všechna balení. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, <http://www.astrazeneca.cz>.

CZ-7111 | Datum přípravy: 1/2025

AstraZeneca Czech Republic s.r.o. | U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice | tel.: +420 222 807 111 | www.astrazeneca.cz

AstraZeneca

MŮJ

KAŽDÝ DEN

Jardiance®
(empagliflozin)

- ... BEZ KV příhody
- ... BEZ hospitalizace
- ... BEZ dialýzy

SE POČÍTÁ

ZMĚNA PARADIGMATU
10 LET
EMPA-REG
OUTCOME®
Pro vaše pacienty



SÍLA TROJÍ OCHRANY

Zkrácená informace o léčivém přípravku:

Jardiance 10 mg potahované tablety

Složení: Jardiance 10 mg: jedna tableta obsahuje empagliflozinum 10 mg. **Indikace:** K léčbě diabetu mellitus II. typu ke zlepšení kontroly glykémie u dospělých a dětí ve věku 10 let a starších s nedostatečnou kompenzací diabetu samotnou dietou a tělesným cvičením; jako monoterapie pokud je metformin nevhodný z důvodu nesnášenlivosti; v kombinaci s jinými léčivými přípravky ke snížení hladiny glukózy, včetně kombinace s inzulínem. K léčbě dospělých se symptomatickým chronickým srdečním selháním. *K léčbě dospělých s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podávání:** Diabetes mellitus II. typu: počáteční dávka empagliflozinu je 10 mg jednou denně v monoterapii nebo v kombinované terapii. U pacientů, kteří tolerují empagliflozin v dávce 10 mg jednou denně, kteří mají eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² a potřebují přísnější kontrolu glykémie, lze dávku zvýšit na 25 mg jednou denně. Maximální denní dávka je 25 mg. U dětí s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a u dětí ve věku do 10 let nejsou dostupné žádné údaje. **Srdeční selhání:** doporučená dávka je 10 mg empagliflozinu jednou denně. ***Chronické onemocnění ledvin:** doporučená dávka je 10 mg empagliflozinu jednou denně. Nedoporučuje se zahajovat léčbu u pacientů s eGFR < 20 ml/min/1,73 m². U pacientů s diabetem 2. typu se účinek empagliflozinu na snížení glykémie u pacientů s hodnotou eGFR < 45 ml/min/1,73 m² snižuje a u pacientů s hodnotou eGFR < 30 ml/min/1,73 m² pravděpodobně mizí zcela. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů, u kterých existuje podezření na ketoacidózu nebo u kterých byla ketoacidóza diagnostikována, je nutné léčbu empagliflozinem okamžitě ukončit. Léčbu je třeba přerušit u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo akutního závažného zdravotního stavu. Před zahájením léčby empagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory s predispozicí k diabetické ketoacidóze. Empagliflozin může způsobit děletrvající ketoacidózu a glukosurii. Ketoacidóza může přetrvávat i po vysazení léku déle, než se očekává podle plazmatického poločasu. Na prodloužené ketoacidóze se mohou podílet i jiné faktory, například nedostatek inzulínu. Empagliflozin se nemá používat u pacientů s diabetem I. typu. Pacienti ve věku 75 let a starší mohou mít vyšší riziko hypovolémie. Tablety obsahují laktózu, proto pacienti s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpční glukózy a galaktózy, by tento přípravek neměli užívat. U pacientů ženského i mužského pohlaví užívajících inhibitory SGLT2 včetně empagliflozinu byly hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perineu (Fournierova gangréna). V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Jardiance vysadit a rychle zahájit léčbu. Empagliflozin může zvýšit hematokrit. Pacienti s výrazným zvýšením hematokritu by měli být sledováni a vyšetřeni na možné hematologické onemocnění. **Interakce:** Empagliflozin může zvýšit diuretický efekt thiazidových a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Pokud je empagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovým sekretagogem, lze z důvodu snížení rizika vzniku hypoglykémie zvážit nižší dávku inzulínu nebo inzulínového sekretagoga. Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních na diabetes mellitus II. typu byly hypoglykemie (při kombinované léčbě s derivátem sulfonylurey nebo inzulínem). *Nejčastějším nežádoucím účinkem léčiva u dětí byla hypoglykemie. Celkový bezpečnostní profil u dětí podobný bezpečnostnímu profilu u dospělých s onemocněním diabetu mellitus II. typu. U dospělých se dále vyskytovala vaginální monilíáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu, infekce močových cest, žízeň, pruritus, časté močení; hypovolémie, dysurie; zvýšená hladina kreatininu v krvi/snížená glomerulární filtrace, zvýšený hematokrit, zvýšené sérové lipidy; a vzácně diabetická ketoacidóza. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních u srdečního selhání byla hypovolémie; dále zácpa, angioedém. Přítomnost Diabetes mellitus II. typu zvyšovala frekvenci nežádoucích účinků u pacientů se srdečním selháním. *Nejčastějším nežádoucím účinkem u klinického hodnocení u chronického onemocnění ledvin byla dna a akutní selhání ledvin, které byly hlášeny častěji u pacientů, kteří dostávali placebo. Celkový bezpečnostní profil empagliflozinu byl obecně v rámci hodnocených indikací konzistentní. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Jardiance v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Přípravek Jardiance se během kojení nemá podávat. **Balení, výdej a uchovávání:** Jednodávkové PVC/Al blistry v krabičce obsahující 28x1, 30x1, 90x1 nebo 100x1 potahovaných tablet. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Registrační čísla:** EU/1/14/930/013 – 28 tbl (10 mg), EU/1/14/930/014 – 30 tbl (10 mg), EU/1/14/930/017 – 90 tbl (10 mg), EU/1/14/930/018 – 100 tbl (10 mg). **Datum poslední revize textu:** 10. 2. 2025. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D 52116 Ingelheim am Rhein, Německo.

* V šimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku

Před předepsáním se prosím seznámte s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění souhrnu údajů o přípravku je uveřejněno na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/> popř. na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz.

Boehringer Ingelheim, spol. s r.o.; IČO: 48025976;
Purkyňova 2121/3 · 110 00 Praha 1;
www.boehringer-ingelheim.cz;
MEDInfo.CZ@boehringer-ingelheim.com
PC-CZ-104161; datum přípravy: 8/2025

 **Boehringer
Ingelheim**

Její ledviny jsou zranitelné



CHRAŇTE, co je vzácné

Zjistěte, jak může Lupkynis pomoci
konkrétním pacientům s lupusovou nefritidou.¹

Přípravek Lupkynis je indikován a hrazen² v kombinaci s mofetil-mykofenolátem k léčbě dospělých s aktivní lupusovou nefritidou (LN) třídy III, IV nebo V (včetně kombinací III/V a IV/V).¹

 **Lupkynis**[®] 
(voklosporin) tobolky
7,9 mg

Relevantní odpověď. Posun v léčbě.

 Otsuka

TENTO MATERIÁL JE URČEN POUZE
PRO ZDRAVOTNICKÉ ODBORNÍKY

REFERENCE:

1. SPC LUPKYNIS[®]
2. Rozhodnutí LP Lupkynis, Sp. zn. SUKLS180994/2023

Zkrácená informace o léčivém přípravku Lupkynis (voklosporin)

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku.**

Název přípravku: Lupkynis 79 mg měkké tobolky. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna měkká tobolka obsahuje 79 mg voklosporinu (voklosporin). **Pomocné látky se známým účinkem:** Jedna měkká tobolka obsahuje 21,6 mg ethanolu a 28,7 mg sorbitolu. **Terapeutické indikace:** Lupkynis je indikován v kombinaci s mofetil-mykofenolátem k léčbě dospělých s aktivní lupusovou nefritidou (LN) třídy III, IV nebo V (včetně kombinací III/V a IV/V). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 23,7 mg (tři 79 mg měkké tobolky) dvakrát denně. Léčba přípravkem Lupkynis má být zahájena a vedena kvalifikovaným lékařem se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou lupusové nefritidy. Perorální podání. Měkké tobolky je nutno polykat celé a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla. Při užívání přípravku Lupkynis se nedoporučuje konzumovat grapefruitu a grapefruitovou šťávu. Lupkynis má být užíván v kombinaci s mofetil-mykofenolátem. Lékař má účinnost léčby vyhodnotit nejméně 24 týdnů po zahájení a posoudit rizika a přínos dalšího pokračování léčby. **Úprava dávky podle eGFR:** Před zahájením léčby voklosporinem se doporučuje stanovit výchozí odhadovanou rychlost glomerulární filtrace (eGFR) a tuto kontrolovat každé dva týdny v prvním měsíci a dále vždy po čtyřech týdnech. Pokud eGFR zůstává ≥ 60 ml/min/1,73 m², žádná úprava dávky není nutná. Úprava dávky je nutná při otevřeném poklesu eGFR [tj. ve dvou měřeních po sobě během 48 hodin] a při snížení pod 60 ml/min/1,73 m². Při $\geq 30\%$ poklesu eGFR proti výchozímu stavu zastavte podávání voklosporinu. Po regeneraci eGFR pokračujte v léčbě dávkou 79 mg (1 tobolka) dvakrát denně a podle tolerance (dle funkce ledvin) ji zvýšte. Při poklesu $> 20\%$ a $< 30\%$ snižte dávku voklosporinu o 79 mg (1 tobolku) dvakrát denně. Měření během dvou týdnů opakujte; pokud se hodnota eGFR nezvýší zpět, snižte dávku o dalších 79 mg (1 tobolku) dvakrát denně. Při $\leq 20\%$ poklesu udržujte aktuální dávku a sledujte pacienta. U pacientů vyžadujících snížení dávky se doporučuje provedení další kontroly eGFR do dvou týdnů. Pokud dojde ke snížení dávky po poklesu eGFR, zvažte její opětovné zvýšení o 79 mg dvakrát denně po každém měření eGFR, které je $\geq 80\%$ výchozí hodnoty; počáteční dávka však nemá být překročena. **Současné podávání se středně silnými inhibitory cytochromu CYP3A4:** (např. verapamil, flukonazol, diltiazem) denní dávku je nutno snížit na 15,8 mg ráno a 79 mg večer. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater (třída A, resp. B dle Childa-Pugh) je doporučená počáteční dávka 15,8 mg dvakrát denně. Účinek voklosporinu nebyl ověřen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa-Pugh) a jeho podávání se u této populace nedoporučuje. **Porucha funkce ledvin:** Doporučuje se pečlivě sledování funkce ledvin. U pacientů s výchozí hodnotou eGFR 30 až < 45 ml/min/1,73 m² se podávání přípravku Lupkynis doporučuje pouze v případě, že přínos převáží riziko, a to v počáteční dávce 23,7 mg dvakrát denně. Přípravek Lupkynis nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), jejich léčba tímto přípravkem se nedoporučuje, pokud přínos nepřeváží riziko. V případě použití je doporučená počáteční dávka 15,8 mg dvakrát denně. **Starší pacienti:** Údaje od pacientů s LN starších 65 let jsou omezené a od pacientů starších 75 let nejsou žádné. Přípravek Lupkynis se nedoporučuje podávat pacientům ve věku > 75 let. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku Lupkynis u dětí a dospívajících ve věku 5–18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Použití přípravku Lupkynis u dětí mladších než 5 let není u lupusové nefritidy relevantní. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podávání se silnými inhibitory cytochromu CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Imunosupresiva zvyšují riziko vzniku **lymfomů a dalších malignit**, zejména kůže. Pacientům se doporučuje nevystavovat pokožku slunečnímu a ultrafialovému záření, či expozici alespoň omezit. **Závažné infekce:** Imunosupresiva mohou zvyšovat riziko vzniku bakteriálních, virových, plísňových a protozoálních infekcí, včetně oportunních, které mohou být závažné nebo i fatální. U pacientů je během léčby voklosporinem nutno pečlivě sledovat výskyt infekcí. Pokud k infekci dojde, přínos další léčby voklosporinem je třeba zvážit v porovnání s jejím rizikem. **Renální toxicita:** Stejně jako u jiných inhibitorů kalcineurinu byly i u pacientů léčených voklosporinem pozorovány nežádoucí účinky typu akutního zhoršení funkce ledvin nebo poklesu eGFR. V prvních čtyřech týdnech léčby voklosporinem byl pozorován hemodynamický pokles eGFR. Ten lze zvládnout úpravou dávky. Doporučuje se pravidelné sledování hodnot eGFR. U pacientů léčených jinými inhibitory kalcineurinu byly hlášeny případy **čisté aplazie červené řady** (PRCA). Všichni tiho pacienti měli rizikové faktory vzniku PRCA, jako jsou infekce parvovirem B19, primární onemocnění nebo souběžně užívané léky způsobující PRCA. Při zjištění PRCA je třeba zvážit vysazení přípravku Lupkynis. Při podávání inhibitorů kalcineurinu, včetně voklosporinu, byla hlášena **hyperkalémie**, která může být závažná a vyžadovat léčbu. Riziko hyperkalémie se může zvýšit při současném užívání léčivých přípravků způsobujících hyperkalémii (např. draslík šetřících diuretik, inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) či blokátorů angiotenzinových receptorů (ARB). Doporučuje se během léčby pravidelně sledovat hladiny draslíku v séru. Lupkynis může způsobit nebo zhoršit systérovou **hypertenzi**. Krevní tlak má být monitorován každé dva týdny během prvních měsíce od zahájení léčby voklosporinem a poté podle klinické indikace. V případě klinicky znepokojivého zvýšení krevního tlaku je třeba dodržovat doporučení uvedená v SmPC. **Prodloužení QT intervalu:** Užívání voklosporinu v kombinaci s jinými léčivými přípravky zvyšujícími hodnotu QTc může vést ke klinicky významnému prodloužení QT intervalu. Při užívání léčivých přípravků prodloužujících QTc mohou některé faktory zvýšit riziko výskytu torsade de pointes nebo náhlého úmrtí: bradykardie; hypokalémie nebo hypomagnezémie; současné užívání jiných léčivých přípravků prodloužujících QTc a vrozené prodloužení QT intervalu. **Neurotoxicita:** Pacienti užívající imunosupresiva jako je voklosporin mají zvýšené riziko neurotoxicity. Je třeba monitorovat, zda se neobjeví nebo nezhorší neurologické potíže a pokud k tomu dojde, je třeba zvážit snížení dávky nebo vysazení voklosporinu. **Vakcinace:** Imunosupresiva mohou ovlivnit odpověď na očkování; vakcinace během léčby voklosporinem může být proto méně účinná. Je třeba se vyvarovat použití živých oslabených vakcín. **Současné podávání s jinými léčivými:** Současné podávání voklosporinu se středně silnými nebo silnými induktory CYP3A4 se nedoporučuje. Bezpečnost a účinnost voklosporinu nebyla ověřována v kombinaci s cyklofosfamidem. **Pomocné látky:** Alkohol: Tento léčivý přípravek obsahuje malé množství alkoholu (ethanolu), které nebude mít žádné zna-

telné účinky. **Sorbitol:** Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně. **Sójový lecithin (potenciální rezidua z výrobního procesu):** Tento léčivý přípravek může obsahovat stopová množství sójového lecithinu. Pacienti, u kterých se vyskytl anafylaktické reakce na sóju nebo arašidy, nesmí tento léčivý přípravek užívat. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Lupkynis je metabolizován cytochromem CYP3A4 a je inhibitorem P-glykoproteinu (P-gp) a polypeptidů transportujících organické anionty OATP1B1 a OATP1B3. **Potenciál jiných léčivých přípravků ovlivnit expozici voklosporinu:** **Inhibitory CYP3A4:** Současné podávání voklosporinu se silnými inhibitory cytochromu CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin) je kontraindikováno. Pokud je voklosporin podáván současně se středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. verapamil, flukonazol, erythromycin, diltiazem, grapefruit a grapefruitová šťáva), snižte jeho dávku na 15,8 mg ráno a 79 mg večer. Slabé inhibitory CYP3A4 mohou expozici voklosporinu také zvýšit, ale nebyla u nich provedena žádná studie in vivo. Při současném podávání voklosporinu se slabými inhibitory CYP3A4 není nutná žádná úprava dávky, doporučuje se však monitorování eGFR po zahájení léčby slabým inhibitorem CYP3A4. **Induktory CYP3A4:** Silné a středně silné induktory CYP3A4 (např. karbamazepin, fenobarbital, rifampicin, rifazekla, tečková olivová, efavirenz) se nedoporučuje podávat současně s voklosporinem. Slabé induktory CYP3A4 mohou způsobit snížení expozice a možná i účinku, klinický význam však není znám. **Potenciál voklosporinu ovlivnit expozici jiným léčivým přípravkům:** **Substráty P-gp:** Voklosporin je inhibitor P-glykoproteinu (P-gp). Současné podávání voklosporinu s opakovanými dávkami digoxinu zvýšilo expozici digoxinu. Opatrnosti je třeba v případě současného podávání voklosporinu s citlivými substráty P-gp, zejména pokud mají úzký terapeutický index (např. digoxin, dabigatran-ethylát, fexofenadin); v takovém případě je třeba zajistit náležitou sledování pacientů, jak je uvedeno v informacích o daném přípravku. **Substráty OATP1B1/OATP1B3:** Voklosporin je inhibitorem transportérů OATP1B1 a OATP1B3. Voklosporin zvyšuje expozici simvastatinu a metabolitu kyseliny simvastatinové. Pokud jsou substráty OATP1B1/OATP1B3 (např. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin) užívány současně s voklosporinem, u pacientů je třeba sledovat možný výskyt nežádoucích účinků, např. myopatie a rhabdomyolýzy. **Substráty BCRP:** Voklosporin inhibuje protein rezistence karcinomu prsu (BCRP) in vitro. Klinicky relevantní inhibici intrastatinálního BCRP nelze vyloučit a voklosporin tak může zvýšit koncentraci těchto substrátů in vivo. Při současném použití s voklosporinem je třeba hladinu substrátů BCRP monitorovat – i malé změny koncentrace mohou vést k závažné toxicitě (např. rosuvastatin). **MMF:** Současné podávání voklosporinu s mofetil-mykofenolátem (MMF) nemělo klinicky významný vliv na koncentrace kyseliny mykofenolové (MPA) v krvi. **Substráty CYP3A4:** Opakované perorální podání voklosporinu (0,4 mg/kg dvakrát denně) nemělo klinicky významný vliv na farmakokinetiku citlivého substrátu CYP3A4, midazolamu. **Těhotenství:** Údaje o podávání voklosporinu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Podávání přípravku Lupkynis se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. **Kojení:** Ve studii u 12 kojících žen činila nejvyšší odhadovaná dávka voklosporinu požitá plně kojícím dítětem 1,4 % dávky upravené podle tělesné hmotnosti matky. Účinek voklosporinu na kojenečnou novorozence/děti není znám. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Lupkynis. **Fertilita:** Údaje o vlivu voklosporinu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Ve studiích na zvířatech byly v souvislosti s voklosporinem pozorovány změny v samčím reprodukčním traktu. **Nežádoucí účinky: Souhrnné informace o bezpečnostním profilu:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při užívání voklosporinu jsou snížení hodnoty eGFR (26,2 %) a hypertenze (19,1 %). Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky při užívání voklosporinu byly infekce (10,1 %), akutní poškození ledvin (3 %) a hypertenze (1,9 %). V prvních 4 týdnech léčby voklosporinem často dochází k hemodynamickému poklesu eGFR, hodnota se však i přes pokračování léčby stabilizuje. V průběhu klinických studií a/nebo po uvedení na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky s frekvencí definovanou jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). **Velmi časté nežádoucí účinky:** infekce horních cest dýchacích, anémie, bolest hlavy, hypertenze, kašel, průjem, bolest břicha, snížená glomerulární filtrace. **Časté nežádoucí účinky:** pneumonie, chřipka, herpes zoster, gastroenteritida, infekce močových cest, hyperkalémie, snížený chuť k jídlu, epileptické záchvaty, tremor, nauzea, hyperplazie dásně, dyspepsie, ulcerace v dutině ústní, alopecie, hypertrichóza, akutní onemocnění ledvin, akutní poškození ledvin. **Není známo:** hypersenzitivita. **Předepisující lékař se má seznámit s dalšími nežádoucími účinky uvedenými v Souhrnu údajů o přípravku. Předávkování:** Byly hlášeny případy náhodného předávkování voklosporinem; příznaky byly tremor a tachykardie. Příznaky předávkování jinými inhibitory kalcineurinu (které však u voklosporinu nebyly pozorovány) zahrnovaly bolest hlavy, nauzeu a zvracení, infekce, kopřivku, letargii, změny hladin elektrolytů a zvýšení krevní hladiny močovinného dusíku a alaninaminotransferázy. Žádné specifické antidotum na voklosporin není k dispozici. Pokud dojde k předávkování, je třeba zajistit obecná podpora opatření a symptomatickou léčbu zahrnující dočasné ukončení léčby voklosporinem a vyhodnocení krevní hladiny močovinného dusíku, sérové hladiny kreatininu, eGFR a alaninaminotransferázy. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., Herikerbergweg 292, 1101 CT, Amsterdam, Nizozemsko. **Registrační čísla:** EU/1/22/1678/001-002. **Datum reverze:** 06/2025. **URČENO PRO ODBORNOU VĚŘEJNOST.** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz. **Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:** Swixx Biopharma s.r.o., Hyberská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> nebo firmě Swixx Biopharma s.r.o. prostřednictvím e-mailu: medinfo.czech@swixxbiopharma.com

jediné noviny o lékařské vědě,
klinické medicíně a zdravotnictví

široké portfolio témat z oblastí vědy
a klinické medicíny, ale také aktuální
problematiky organizace, řízení
a financování zdravotnictví
v ČR i v zahraničí

čtenářská obec zahrnuje 46 000 lékařů,
lékárníků a dalších pracovníků
ve zdravotnictví



ODBOBNÉ ČASOPISY A KNIHY

speciální projekty a reprinty

české výběry z časopisů
„Current Opinion in...“

Kapitoly online

Postgraduální nefrologie

odborné časopisy a knihy

výroční zprávy

aktuální informace na internetu

i v tištěné podobě

MINUTY MT

aktuální videozpravodajství
z českého zdravotnictví na webu
i v aplikaci ve vašem mobilu

rozhovory se specialisty
názory předních českých odborníků
reportáže

moderní webový portál
s rozsáhlým archivem článků

nově též elektronický časopis

**MEDICAL
TRIBUNE.sk**

Medicína po promoci

nejvyšší tištěný náklad ze všech odborných
medicínských časopisů

distribuován všem členům Společnosti
všeobecného lékařství ČLS JEP

originální práce českých autorů

v každém čísle je vědomostní test
odměňovaný dvěma kredity
České lékařské komory



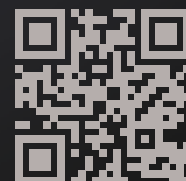
REMEDIA

aktuální informace z oblasti
medicíny a farmacie

články
předních českých odborníků

originální grafická podoba

specializované přílohy
Zaostřeno na...



Více informací najdete na **WWW.TRIBUNE.CZ**