

postgraduální nefrologie

číslo 1

nezávislý informační bulletin | ročník XXIV | březen 2026

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

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

MUDr. Silvie Rajnochová Bloudíčková, Ph.D., DBA
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., MBA, FASN,
FERA, FISN**

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, 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** Detekce chronického onemocnění ledvin: zásadní role primární péče

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

- 6** Souhrn doporučení KDIGO 2025: Diagnostika a léčba ADPKD u dětí

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

- 9** Jsou inhibitory SGLT2 lepší ve snížení rizika
progrese CKD než GLP-1 RA?

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

- 12** Vliv pravastatinu na průběh autozomálně dominantní
polycystické choroby ledvin u dospělých pacientů se zachovalou
funkcí ledvin – prospektivní randomizovaná studie

Prof. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

- 14** Molekulární hranice hemodialýzy: odhalování role membrán
v genové expresi, epigenetice a zánětlivých drahách

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

- 17** Rybí olej u hemodialyzovaných pacientů
významně snižuje kardiovaskulární riziko

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

- 20** Přes 500 000 pacientů léčených náhradou
funkce ledvin v Evropské unii

MUDr. Lukáš Kielberger, Ph.D.

- 22** Těhotenství po transplantaci solidních orgánů:
přehled důkazů a doporučení

MUDr. Silvie Rajnochová Bloudíčková, Ph.D., DBA

KAZUISTIKY

- 25** Nefrotický syndrom: diagnóza začíná vyšetřením moči

*MUDr. Petar Veruovič; MUDr. Vojtěch Petr, Ph.D.;
prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.*

NÁZOR HOSTA

- 27** Historie umělé ledviny ve světě

MUDr. Jana Lachmanová

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

ČKF Česká nadace
pro nemoci ledvin™
Czech Kidney Foundation



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



MEDICAL TRIBUNE CZ

Redakce: Jitka Štěrbová, 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 © 2026 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.

Detekce chronického onemocnění ledvin: zásadní role primární péče

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

SOUHRN

Chronické onemocnění ledvin (CKD) představuje významný medicínský, sociální a ekonomický problém. Postihuje především starší nemocné trpící dalšími komorbiditami, diabetem, obezitou a hypertenzí. V současné době dostupná renoprotekce založená na inhibitech systému renin-angiotenzin (RAS), inhibitech sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) a u diabetiků 2. typu s albuminurií navíc na agonistech receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1) a nesteroidních inhibitech mineralokortikoidního receptoru umožňuje zpomalení progresy CKD, oddálení dialýzy či transplantace a prodloužení života nemocných. K tomu, aby byla tato renoprotekce včas zahájena, jsou zásadní preventivní prohlídky u praktických lékařů. Při každé preventivní prohlídce je kromě stanovení odhadované glomerulární filtrace (eGFR) vyšetřena také albuminurie jako poměr albuminu a kreatininu ve vzorku moči. Vzhledem k předpokládanému počtu nově zachycených případů bude nezbytné sledování většiny nemocných s méně pokročilými stadii CKD u praktických lékařů a zahájení renoprotektivní terapie v jejich ambulancích.

KLÍČOVÁ SLOVA: chronické onemocnění ledvin - systém renin-angiotenzin - glifloziny - nefroprotektce - albuminurie - odhadovaná glomerulární filtrace - eGFR

Úvod

Chronické onemocnění ledvin (CKD) postihuje více než 850 milionů lidí v celém světě a zůstává významným medicínským problémem kvůli své chronicitě, přítomnosti komorbidit, vysoké mortalitě a vysokým ekonomickým nákladům. Prevalence CKD se v rozvinutých zemích odhaduje okolo 10 %, ale výskyt CKD je ve východní Evropě vyšší, především jako důsledek vyššího zastoupení obezity, příjmu soli, alkoholu a nezdravých dietních návyků vedoucích k častějšímu výskytu hypertenze a diabetes mellitus. Chronické onemocnění ledvin může vést k terminálnímu stadiu onemocnění ledvin, které vyžaduje dialýzu nebo transplantaci. Diabetes mellitus 2. typu je hlavní příčinou CKD, a to celosvětově. Podle amerického Centra pro kontrolu a prevenci nemocí trpí CKD jeden ze tří lidí s diabetem 2. typu. Kombinace diabetu 2. typu a CKD výrazně zvyšuje riziko celkové a kardiovaskulární úmrtnosti (především kvůli infarktu myokardu, cévní mozkové příhodě, ischemické chorobě dolních končetin a hospitalizacím způsobeným srdečním selháním) a progresy CKD do konečného selhání. Ve Spojených státech amerických má 13 % dospělých starších 18 let diabetes

2. typu, a 34,5 % navíc splňuje kritéria pro prediabetes. Prediabetes je nyní častěji vnímán jako včasný varovný signál CKD kvůli své vazbě na metabolický syndrom a časné strukturální změny ledvin. Z tohoto důvodu hraje zásadní roli včasná detekce CKD a včasné zahájení renoprotektivní terapie. To je velmi důležité, protože nyní lze včasnou intervencí zpomalit vývoj plně rozvinutého CKD se známými uremickými komplikacemi a vysokým rizikem úmrtí na kardiovaskulární komplikace. Metaanalýza zahrnující 1,4 milionu lidí prokázala nárůst kardiovaskulární úmrtnosti i v případě přítomného stadia 2 CKD. Jak pokles odhadované glomerulární filtrace (eGFR), tak přítomnost albuminurie nezávisle na sobě predikují kardiovaskulární morbiditu a mortalitu a jejich kombinace toto riziko dále zvyšuje. Dlouho podceňovaná a nevyšetřovaná albuminurie je přitom klíčovou součástí CKD a významným nezávislým prediktorem kardiovaskulárních příhod a progresy CKD.

Renoprotektivní terapie

V posledních letech došlo k převratným posunům v renoprotektivní terapii. Donedávna jedinou dostupnou re-

noprotektivní terapií byly inhibitory systému renin-angiotenzin (RAS). V poslední době bylo také prokázáno, že inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) jsou velmi účinné při zpomalování progresu CKD v kombinaci s inhibicí RAS u různých patientských skupin, u diabetiků i u pacientů bez diabetu. U některých pacientů není samotná inhibice systému RAS dostatečně účinná, protože u nich zůstává zvýšená koncentrace aldosteronu. Tento „aldosteronový průlom“ přispívá k retenci sodíku, zánětu, fibróze a remodelaci srdečního svalu. Z tohoto důvodu jsou recentně testovány a do klinické praxe zaváděny selektivní inhibitory aldosteronsyntázy, jako je vikađrostát a baxđrostát.

Kromě inhibice systému RAS a inhibitorů SGLT2 existují další dva pilíře renoprotektivní terapie, a to agonisté receptoru glukagonu podobného peptidu 1 (GLP-1) a nesteroidní inhibitor mineralokortikoidního receptoru finerenon. U obou byly provedeny prospektivní randomizované studie, které potvrdily jejich účinnost při zpomalení progresu CKD u pacientů s diabetem a albuminurií. Nyní tedy existují čtyři základní pilíře renoprotektivní terapie. Je třeba poznamenat, že studie s glifloziny i finerenonem prokázaly jejich účinnost také u nemocných s chronickým srdečním selháním se sníženou i zachovalou ejekční frakcí levé srdeční komory. Lze tedy soudit, že nyní máme k dispozici účinnou terapii, která zpomaluje progresi CKD a snižuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu u diabetiků i nediabetiků. Aby mohla být tato terapie zahájena co nejdříve, je ale nezbytné pacienty včas diagnostikovat, edukovat a léčit. Edukace musí obsahovat zásadní změnu životního stylu zahrnující změnu stravovacích návyků a podstatné zvýšení pohybové aktivity a cvičení alespoň 150 minut týdně.

Preventivní prohlídky a role praktických lékařů

Z pohledu vyšetření při preventivní prohlídce zcela postačuje vyšetření eGFR, močového sedimentu a především vyšetření poměru albuminu a kreatininu ve vzorku moči (uACR). Samotné vyšetření albuminurie ve vzorku moči nebo za časové období k posouzení přítomnosti CKD není vhodné, protože jen uACR nejlépe koreluje s rizikem progresu CKD a kardiovaskulární morbiditou a mortalitou.

Vzhledem k předpokládanému výskytu CKD v populaci (v České republice více než 1 milion pacientů) je jasné, že se s většinou pacientů setkávají praktičtí lékaři daleko častěji než nefrologové, kterých je omezený počet. Proto mají hlavní roli v detekci CKD právě praktičtí lékaři. Před nedávnem jsme připravili doporučený postup diagnostiky a léčby CKD v ambulancích praktických lékařů. Cílem tohoto doporučeného postupu bylo informovat především praktické lékaře, diabetology, internisty a kardiology o novinkách v diagnostice CKD a renoprotektivní terapii. Již v roce 2012 se podařilo prosadit, aby byla detekce CKD nedílnou součástí preventivní prohlídky. Od 1. 1. 2026 byla novelizována vyhláška č. 70/2012 Sb., o preventivních prohlídkách, a to včetně detekce CKD. Nově vyhláška

obsahuje vyšetření poměru albuminu a kreatininu (ACR) ve vzorku aktuální moči a eGFR u všech osob starších 50 let a u všech nemocných s kardiovaskulárními onemocněními ve dvouletých intervalech.

Recentní změna vyhlášky tedy navíc obsahuje vyšetření albuminurie a podstatně rozšiřuje definici rizikových skupin. Lze předpokládat, že pokud budou preventivní prohlídky u praktických lékařů úspěšně realizovány, bude přibývat požadavků na nefrologická vyšetření. S vědomím limitního počtu praktikujících nefrologů je ale nutné zabezpečit, aby byli všichni pacienti, u kterých je nově zachyceno CKD, pravidelně sledováni. Doporučený postup stanoví, kdy může být pacient s CKD sledován u praktického lékaře a kdy je již nezbytné pacienta začít sledovat u nefrologa či u jiných specialistů. Po zjištění abnormálních hodnot eGFR a uACR je ale žádoucí, aby bylo vyšetření jednak opakováno, a výsledky tak potvrzeny, jednak by mělo být provedeno vyšetření močového sedimentu a moči chemicky, stejně jako další biochemická vyšetření a základní vyšetření ledvin ultrazvukem.

V případě zjištění CKD s eGFR > 1,0 ml/s (G2) a bez významné albuminurie (A1) postačuje, aby byli pacienti sledováni u praktických lékařů. V případě zachycení pokročilejších forem CKD, tedy eGFR 0,5–1,0 ml/s (CKD G3a, G3b) či při přítomnosti střední albuminurie (A2), může pacienty rovněž sledovat praktický lékař, ovšem je třeba konzultovat nefrologa a další příslušné specialisty (diabetolog, kardiolog, internista) podle přítomných komorbidit. Je také možno soudit, že při preventivní prohlídce mohou být zachycena některá vzácnější onemocnění ledvin, jako jsou různé glomerulopatie, a nefrolog tak může být konzultován dříve. Rovněž zachycení CKD u mladších osob bez diabetu by mělo automaticky znamenat odeslání pacienta k nefrologovi.

V případě pokročilejších forem CKD (eGFR < 0,5 ml/s, albuminurie A3) se na péči kromě praktického lékaře podílejí specialisté, tedy nefrolog a v případě přítomnosti diabetu 2. typu také diabetolog. U některých pacientů vyšších věkových skupin, kde není očekávána rychlá progresu CKD, je vhodné sledování internistou. V nejasných případech by rozhodnutí, kde bude pacient sledován, měl učinit nefrolog.

Hlavní otázkou, kterou bude třeba vyřešit, je kapacita nefrologických ambulancí, která je nepochybně nedostatečná k uspokojení poptávky po vyšetřeních při provádění preventivních prohlídek, kdy bude nově zjištěna CKD. Proto bude zásadní vytvořit systém telemedicínských konzultací a dalších inovativních nástrojů komunikace mezi praktickými lékaři a nefrology. Je již připraven pilotní program, který bude tyto telemedicínské konzultace s využitím e-zprávy realizovat zpočátku u menšího počtu praktických lékařů a nefrologů.

Jedním z hlavních cílů všech našich snažení je ale umožnit preskripci inovativní renoprotektivní terapie praktickým lékařům, podobně jako tomu bylo v minulosti u preskripce inhibitorů RAS.

Pokud bychom čekali na generifikaci gliflozinů, mohou někteří naši pacienti ztratit i několik let života. Současné snažení Ministerstva zdravotnictví České republiky i České nefrologické společnosti je určitou nadějí, že se moderní nefroprotektce dostane k pacientům včas.

Situaci by jistě také pomohlo zvýšení ohodnocení práce nefrologů v ambulancích, protože mimo dialyzační středis-

ka má ambulantní nefrologie minimální kapacitu přijímat nové pacienty. Role plátců zdravotní péče je rovněž zásadní, protože jediné adaptace úhradových mechanismů zajistí včasnou renoprotektivní léčbu pacientů s CKD. Detekce CKD při preventivních prohlídkách je totiž jen prvním krokem, který činíme s cílem omezit a oddálit konečné selhání funkce ledvin vyžadující léčbu dialýzou či transplantací.

LITERATURA

1. Agarwal R, Fouque D. The foundation and the four pillars of treatment for cardiorenal protection in people with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:253–257.
2. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219–2229.
3. De Boer IH, Caramori ML, Chan JC, et al. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2020;98:S1–S115.
4. De Boer IH, Khunti K, Sadosky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association and Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Diabetes Care* 2022;45:3075–3090.
5. Dey S, Frishman WH, Aronow WS. Baxdrostat: an aldosterone synthase inhibitor for the treatment of systemic hypertension. *Cardiol Rev* 2025;33:243–245.
6. Neuen BL, Young T, Heerspink HJ, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:845–854.
7. *Zákony pro lidi. Sbírka zákonů. Zákon č. 403/2025 Sb.* Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2025-403>

Souhrn doporučení KDIGO 2025: Diagnostika a léčba ADPKD u dětí

Subhash S, Safadi A, Bajpai R, Raina R. 2025 KDIGO executive summary: diagnosis and management of pediatric ADPKD.

Kidney Blood Press Res 2026;22:1–11.

KLÍČOVÁ SLOVA: ADPKD – autozomálně dominantní polycystické onemocnění ledvin – děti – hypertenze – genetická diagnostika – doporučení KDIGO

Úvod

Autozomálně dominantní polycystické onemocnění ledvin (ADPKD) je nejčastějším dědičným onemocněním ledvin s prevalencí 1 : 1 000. Přestože k rozvoji selhání ledvin u pacientů s ADPKD obvykle dochází až v dospělosti, cystické změny ledvin mohou být přítomny již v dětství, a dokonce i v prenatalním období. Včasná diagnostika je proto důležitá, zejména s ohledem na léčbu komplikací onemocnění. Autoři předkládají shrnutí recentních doporučení *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) pro diagnostiku a léčbu dětí s ADPKD a navrhuji praktický přístup k péči o tyto pacienty. Jednotlivé postupy se liší podle věku manifestace onemocnění, přičemž věkově vázané podtypy ADPKD shrnuje **tabulka 1**.

Screening a diagnostika

Diagnostika onemocnění by měla probíhat v souladu s nejlepšími zájmy dítěte v rámci sdíleného rozhodování po důkladné diskusi s pacientem a jeho rodiči s ohledem na možné přínosy i rizika vyplývající z genetického testová-

ní. Porozumění podstatě onemocnění i formě jeho přenosu je zásadní pro další osud rodin s ADPKD. Ultrasonografie představuje preferovanou zobrazovací metodu v diagnostice pro svou dobrou dostupnost, ekonomickou nenáročnost a absenci ionizujícího záření. Ačkoli magnetická rezonance poskytuje přesnější morfologické zobrazení, její využití ke screeningovým účelům je v současnosti limitováno nutností sedace u malých dětí, vyššími náklady a omezenou dostupností. Solitární cysta u dítěte ve věku < 15 let s rodinnou anamnézou ADPKD je považována za vysoce suspektní pro tuto diagnózu, na druhou stranu absence nálezu cyst na ledvinách u dětí a adolescentů s pozitivní rodinnou anamnézou diagnózu ADPKD nevylučuje. Indikací k molekulárněgenetickému vyšetření jsou atypická prezentace ADPKD (např. asymetrické postižení ledvin s jednostrannou převahou cyst, extrarenální cysty, diabetes mellitus či poruchy autistického spektra), cystická choroba ledvin při negativní rodinné anamnéze a velmi časná forma ADPKD (VEO-ADPKD) s manifestací ve věku před 18. měsícem. Provedení ultrasonografického vyšetření ledvin u rodičů

TAB. 1 Definice fenotypů dětí s ADPKD

Very early onset ADPKD	Příznaky nebo klinické známky ADPKD u dětí ve věku < 18 měsíců definované následujícím: <ul style="list-style-type: none"> ■ Prenatální diagnóza hyperechogenních zvětšených ledvin (> 2 SD pro gestační věk) s oligohydramniem <i>nebo</i> ■ Zvětšené cystické ledviny (> 2 SD pro věk, pohlaví a výšku) a/nebo snížená GFR
Early onset ADPKD	Příznaky nebo klinické známky ADPKD u dětí ve věku 18 měsíců až 15 let definované následujícím: <ul style="list-style-type: none"> ■ Přítomnost zvětšených ledvin (> 2 SD pro věk, pohlaví a výšku) ve věku mezi 18 měsíci a 15 lety s hypertenzí (krevní tlak ≥ 95. percentil pro věk, pohlaví a výšku) a/nebo se sníženou GFR
Dítě s ADPKD	Dítě s diagnózou ADPKD nesplňující kritéria pro VEO-ADPKD nebo EO-ADPKD
Dítě v riziku ADPKD	Dítě s potenciálním rizikem dědičnosti ADPKD v rodině, kde je znám příbuzný s ADPKD

ADPKD – autozomálně dominantní polycystické onemocnění ledvin; EO-ADPKD – časná forma autozomálně dominantního polycystického onemocnění ledvin; GFR – glomerulární filtrace; SD – směrodatná odchylka; VEO-ADPKD – velmi časná forma autozomálně dominantního polycystického onemocnění ledvin

či prarodičů dítěte (pokud jsou rodiče mladší 40 let) je doporučeným diagnostickým krokem k objasnění diagnózy u dětí s cystickým onemocněním ledvin a negativní rodinnou anamnézou. U dítěte se solitární cystou, negativní rodinnou anamnézou a bez průkazu cyst ledvin u rodičů (ev. prarodičů), jsou-li rodiče mladší 40 let, je nejpravděpodobnější diagnózou benigní solitární cysta. Prenatální ultrasonografický nález zvětšených echogenních ledvin s přítomností cyst či bez nich je suspektní pro ADPKD. Diferenciálnědiagnosticky je však nezbytné zvažovat i další cystická onemocnění ledvin, zejména autozomálně recesivní polycystické onemocnění ledvin. V rámci molekulárněgenetické diagnostiky je metodou první volby cílené sekvenování nové generace. Výsledky by měly být interpretovány v souladu s doporučením American College of Medical Genetics and Genomics. Genetické vyšetření není určující ve všech případech, a proto negativní výsledek u pacienta s obvyklou klinickou prezentací nevyklučuje diagnózu. Závažnost renálního postižení u ADPKD je podmíněna typem kauzálního genu. Míra progresse onemocnění ledvin v rodině může sloužit jako vodítko k odhadu pravděpodobného průběhu onemocnění u dalších postižených členů. Mužské pohlaví je považováno za možný prognostický faktor závažnějšího průběhu ADPKD.

Kontrola krevního tlaku a proteinurie

Hypertenze představuje nejčastější komplikaci ADPKD v dětském věku a je přítomna přibližně u 20 % pacientů. Doporučení KDIGO uvádějí, že krevní tlak by měl být u dětí s ADPKD nebo u dětí v riziku onemocnění kontrolován jednou ročně od narození. Ambulantní monitorování krevního tlaku (ABPM) k identifikaci maskované a noční hypertenze je doporučeno u všech dětí ve věku od pěti let s výškou ≥ 120 cm s VEO-ADPKD, časnou formou ADPKD (EO-ADPKD) a obecně u dětí s ADPKD a s hodnotou krevního tlaku měřeného v ordinaci ≥ 75 . percentil pro daný věk, pohlaví a výšku. Při nedostupnosti ABPM jsou akceptovatelnými variantami domácí měření krevního tlaku, případně kontroly krevního tlaku v ordinaci. Vzhledem k riziku možných časných kardiovaskulárních komplikací KDIGO doporučuje u jedinců s ADPKD cílovou hodnotu krevního tlaku ≤ 50 . percentil pro věk, pohlaví a výšku nebo $\leq 110/70$ mm Hg u adolescentů. Antihypertenzivy první volby jsou inhibitory osy renin-angiotenzin-aldosteron (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu [ACE], blokátory receptoru pro angiotenzin II [ARB]) s jejich duálním efektem na krevní tlak i proteinurii. Patologickou proteinurií považujeme za časný ukazatel progresse

onemocnění a její léčba spočívá v obdobných opatřeních, k jakým přistupujeme u ostatních chronických nefropatií. Stanovení poměru albumin/kreatinin v moči při pravidelné monitoraci poskytuje citlivější marker albuminurie než orientační vyšetření diagnostickým proužkem. V případě patologického nálezu je namísto podání antiproteinurické medikace – inhibitorů ACE nebo ARB – ke snížení progresse nefropatie. Pacienti s ADPKD a nekontrolovanou hypertenzí jsou v riziku vzniku časné hypertrofie levé komory srdeční. Výsledky ABPM lépe korelují s nálezem hypertrofie levé komory srdeční než jiné metody měření krevního tlaku. Doporučení KDIGO v neposlední řadě klade důraz na režimová opatření – zdravý životní styl zahrnující pravidelnou fyzickou aktivitu, omezení příjmu soli a kontrolu hmotnosti.

Komplexní sledování a plánování přechodu péče

Monitorace progresse renálního onemocnění zahrnuje sledování krevního tlaku, renální funkce, močových nálezů a výsledků zobrazovacích vyšetření. Frekvence kontrol by měla být individualizována s ohledem na závažnost klinických a laboratorních projevů onemocnění a výsledky zobrazovacích metod. Časná identifikace nemoci a léčba komplikací mohou významně ovlivnit prognózu nemocných. Rutinní screening extrarenálních projevů onemocnění u asymptomatických pacientů není doporučován. V případě výskytu specifických symptomů jsou však tato vyšetření indikována. Přístup k močovým infekcím a litiáze by měl odpovídat doporučením pro běžnou dětskou populaci. Atypické močové infekce nebo přetrvávající bolesti břicha však představují indikaci k podrobnějším zobrazovacím vyšetřením za účelem vyloučení infekce cysty. Děti s ADPKD by neměly užívat nesteroidní antiflogistika vzhledem k jejich nefrotoxickému potenciálu a možnému vlivu na progresi růstu renálních cyst. Rovněž se v současnosti nedoporučuje podávání analog vazopresinu. Doporučení KDIGO zdůrazňují důležitost strukturované tranzice těchto pacientů do dospělé péče, která by se měla zahájit již v adolescenci.

Závěr

Doporučené postupy KDIGO pro diagnostiku a léčbu ADPKD poskytují komplexní, na důkazech založené vedení péče s cílem optimalizovat management těchto pacientů. Obsahují přesnější definice podtypů onemocnění a nové, přísnější cílové hodnoty krevního tlaku pro děti. Dále shrnují doporučení pro genetickou diagnostiku a psychosociální podporu pacientů a zohledňují současné poznatky z výzkumu v oblasti dětské nefrologie.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

Současná doporučení KDIGO pro diagnostiku a léčbu ADPKD poskytují ucelený přehled postupů založených na důkazech,

přičemž samostatná kapitola je věnována problematice pediatrické populace.¹ Autozomálně dominantní polycystické

onemocnění ledvin se může manifestovat již v dětském věku, v některých případech velmi brzy, výjimečně i prenatalně. Na základě zpřesněné terminologie manifestace podle věku přistupujeme k pacientům s velmi časnou manifestací (VEO-ADPKD) v určitých ohledech odlišně, jelikož tato skupina dětí je ve zvýšeném riziku vzniku komplikací, jako je hypertenze a pokles glomerulární filtrace. Proto je nutné tyto stavy včas identifikovat a adekvátně léčit. Rodinám dětí s VEO-ADPKD by mělo být navíc včas nabídnuto molekulárněgenetické vyšetření s cílem objasnit etiologii cystického onemocnění ledvin. Doporučení rozebírají četné aspekty diagnostiky ADPKD, jelikož se v naprosté většině případů jedná o pomalu progredující onemocnění, které obvykle v dětském věku nevede k dramatickým komplikacím. Přístupy se liší podle kulturního prostředí, přání rodiny a zdravotního systému dané země. Vhodný je sdílený přístup k rozhodování, včetně diskuse s rodinou o možných výhodách a následcích časné diagnostiky.

Stěžejní roli v diagnostice hraje ultrasonografické vyšetření k určení rozsahu onemocnění a k detekci onemocnění u dalších členů rodiny. Je nutno mít na paměti, že u jedinců s ADPKD mladších 40 let nemusejí být cysty identifikovány; v těchto případech je namístě vyšetřit ultrasonograficky prarodiče. Na druhou stranu nepřítomnost renálních cyst u dětského pacienta diagnózu ADPKD nevylučuje. Genetické vyšetření by mělo být primárně nabízeno rodinám pacientů s VEO-ADPKD, dětem s atypickou prezentací onemocnění a jedincům s negativní rodinnou anamnézou.²

Vzhledem k vysoké prevalenci hypertenze u dětí s ADPKD a dostupným terapeutickým možnostem kladou současná doporučení KDIGO důraz na její včasnou diagnostiku a adekvátní léčbu.³ Provedené pediatrické studie prokázaly pozitivní korelaci mezi hypertenzí, celkovým objemem ledvin a cyst a sníženou funkcí ledvin.^{4,5} Proto by u dětí a adolescentů s diagnózou ADPKD měl být krevní tlak měřen alespoň jedenkrát ročně od narození. K diagnostice hypertenze u dětí ve věku ≥ 5 let s výškou ≥ 120 cm, u nichž je v ordinaci naměřena hodnota krevního tlaku ≥ 75 . percentil, je při dobré dostupnosti vhodné využít ABPM k vyloučení hypertenze bílého pláště a k posou-

zení cirkadiálního profilu krevního tlaku.⁶ U části jedinců s ADPKD také nacházíme noční hypertenzi, kterou bychom bez ABPM neidentifikovali. Obdobně je pravidelné každoroční ABPM indikováno u jedinců s VEO-ADPKD i EO-ADPKD po dosažení věku pěti let. Při nedostupnosti ABPM jsou přijatelnými alternativami domácí měření krevního tlaku, případně měření krevního tlaku v ordinaci.

Na základě současných poznatků, s vědomím, že i děti s ADPKD a vysokým normálním krevním tlakem jsou rizikovou skupinou pro vznik hypertrofie levé komory, považují doporučení KDIGO za cílový krevní tlak hodnoty ≤ 50 . percentil pro věk, pohlaví a výšku u dětí a $\leq 110/70$ mm Hg u adolescentů. Preferovanými antihypertenzivy jsou blokátory osy renin-angiotenzin-aldosteron, které mají nefroprotektivní a antiproteinurický účinek. Mimo farmakoterapii jsou plně indikována dietní doporučení a fyzická aktivita obdobně jako u ostatních dětí s hypertenzí nebo chronickým onemocněním ledvin.⁷

Nadváha a obezita byly identifikovány jako rizikové faktory progresu ADPKD u dospělých. U dětí dosud nebyly provedeny studie hodnotící vliv obezity na progresi onemocnění, nicméně obezita v dětství je spojena s vyšším rizikem obezity v dospělosti a s jejími doprovodnými komplikacemi.⁸ U pediatrických pacientů s ADPKD je proto nutné klást důraz na zdravý životní styl, pravidelnou fyzickou aktivitu, dostatečný příjem tekutin, vyhýbání se nefrotoxickým lékům a prevenci nadváhy a obezity.⁹ U dětí tedy volíme zdravou racionální stravu bez kalorické či proteinové restrikce s cílem dosažení normální hmotnosti pro daný věk a pohlaví.

Světová společnost pro dětskou nefrologii (IPNA) ve spolupráci se Světovou nefrologickou společností (ISN) vytvořily společné doporučení pro tranziční proces dětských pacientů s chronickým onemocněním ledvin.¹⁰ Tranzice dětí s ADPKD by měla být individualizovaná podle zvyklostí jednotlivých center. V současnosti nemáme dostatek důkazů pro podávání cílené terapie včetně tolvaptanu dětským pacientům s ADPKD.¹¹ Je nutné vyčkat na výsledky klinických studií u dětské populace, které potvrdí jejich účinnost a bezpečnost, aby tyto přípravky mohly být zařazeny do běžné klinické praxe.

LITERATURA

- Subhash S, Safadi A, Bajpai R, Raina R. 2025 KDIGO executive summary: diagnosis and management of pediatric ADPKD. *Kidney Blood Press Res* 2026;1-11.
- Gimpel C, Bergmann C, Bockenhauer D, et al. International consensus statement on the diagnosis and management of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and young people. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:713-726.
- Marlais M, Cuthell O, Langan D, et al. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease: a meta-analysis. *Arch Dis Child* 2016;101:1142-1147.
- Cadnapaphornchai MA, Masoumi A, Strain JD, et al. Magnetic resonance imaging of kidney and cyst volume in children with ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:369-376.
- Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, et al. Prospective change in renal volume and function in children with ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:820-829.
- Flynn JT, Urbina EM, Brady TM, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: 2022 update: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2022;79:e114-e124.
- Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C, et al. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *J Nephrol* 2017;30:1-10.
- Baker JL, Olsen LW, Sorensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med* 2007;357:2329-2337.
- Dachy A, Decuyper JP, Vennekens R, et al. Is autosomal dominant polycystic kidney disease an early sweet disease? *Pediatr Nephrol* 2022;37:1945-1955.
- Watson AR, Harden PN, Ferris ME, et al. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology and the International Pediatric Nephrology Association. *Kidney Int* 2011;80:704-707.
- Mekahli D, Womack H, Dahl NK. Perspectives on drug development in early ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17:1555-1558.

Jsou inhibitory SGLT2 lepší ve snížení rizika progresu CKD než GLP-1 RA?

Jensen SK, Heide-Jørgensen U, Andersen IT, et al. SGLT2 inhibitors vs GLP-1 receptor agonists for kidney outcomes in individuals with type 2 diabetes.

JAMA Intern Med 2026 Jan 20:e257409. Doi: 10.1001/jamainternmed.2025.7409. Online ahead of print.

KLÍČOVÁ SLOVA: inhibitory SGLT2 - GLP-1 RA - albuminurie - akutní poškození ledvin

Řada studií v poslední době ukazuje, že jak inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i), tak agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1 RA) mají nefroprotektivní účinek. Jak pokles albuminurie (měřený poměrem albumin/kreatinin [ACR]), tak zpomalení poklesu odhadované glomerulární filtrace (eGFR) jsou v řadě studií obdobné a dosahují kolem 30–40 %. Zdá se, že i kombinace obou těchto lékových skupin je velmi výhodná a při zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin (CKD) působí současná léčba aditivně. Nepřímá srovnání těchto lékových skupin prováděná extrapolací dat z řady studií naznačují, že SGLT2i by mohly být účinnější v dosažení lepší nefroprotektce než GLP-1 RA.^{1,2} Tato srovnání však mohou být zatížena určitou chybou, protože studie často nemají shodné uspořádání ani definici sledovaných výsledných ukazatelů, v některých chybějí údaje o albuminurii a často jsou jen krátkodobé. Podle některých sledování se nicméně zdá, že GLP-1 RA mohou primárně bránit zejména rozvoji albuminurie, zatímco SGLT2i hlavně zpomalují pokles eGFR.^{3,4} Zatím ale nebylo provedeno přímé srovnání obou těchto lékových skupin ve zpomalení progresu CKD.

Komentovaná dánská studie si dala za cíl zmapovat, která z těchto skupin léků je účinnější z hlediska ovlivnění sledovaných renálních cílových ukazatelů u nemocných s diabetes mellitus 2. typu (T2D), kteří byli léčeni metforminem a případně další terapií (inzulinem, inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 či deriváty sulfonylurey), u nichž byla v letech 2014–2020 zahájena léčba SGLT2i nebo GLP-1 RA a kteří byli následně sledováni až do října 2024. Jednalo se o retrospektivní komparativní studii využívající data z centrálního dánského zdravotnického registru, kde bylo možné údaje jednotlivých nemocných spárovat s daty o předepsané medikaci a následně s jejich laboratorními výsledky.

Primární cílové ukazatele studie byly dva. Prvním byl rozvoj CKD definovaný jako setrvalý pokles eGFR

o 40 % (minimálně dvě měření eGFR musela splňovat toto kritérium během posledních 365 dní) nebo těžká albuminurie definovaná poměrem albumin/kreatinin (ACR) > 300 mg/g, tj. > 30 mg/mmol, ve dvou měřeních s odstupem alespoň 90 dní, anebo renální selhání (trvalý pokles eGFR < 15 ml/min/1,73 m² nebo potřeba chronické dialýzy či transplantace ledviny). Druhým primárním cílovým ukazatelem byl rozvoj akutního poškození ledvin (AKI) definovaný jako absolutní vzestup sérové koncentrace kreatininu o $\geq 0,3$ mg/dl (tj. 26,5 μ mol/l) nebo vzestup o > 1,5násobek oproti nejnižší sérové hodnotě kreatininu během posledních sedmi dní před rozvojem AKI, případně jeho setrvalé zvýšení o $\geq 1,5$ násobek oproti průměrné hodnotě v posledním roce.

Sekundární cílové ukazatele zahrnovaly jednotlivé komponenty CKD u pacientů, vznik nové nebo zhoršení mírné albuminurie a úmrtí z jakékoli příčiny.

Analýza podle principu intention-to-treat (ITT) byla provedena pomocí metody inverzní pravděpodobnosti vážení léčby, přičemž riziko CKD bylo hodnoceno pomocí Aalenova–Johansenova odhadu a zátěž AKI byla vyjádřena průměrnými kumulativními počty událostí (MCC; jako průměrný počet událostí na jednotlivce, protože bylo možné pozorovat více epizod AKI). Analýzy podskupin zahrnovaly stratifikaci podle přítomnosti kardiovaskulárního nebo renálního onemocnění.

Do studie byli zařazeni nemocní starší 18 let s T2D léčení metforminem (případně další antidiabetickou terapií). Nemocní s diabetes mellitus 1. typu byli vyloučeni, stejně jako pacienti s pokročilým CKD (eGFR < 30 ml/min/1,73 m², léčba dialýzou nebo stav po transplantaci ledviny) a jedinci s ACR > 300 mg/g.

Do studie bylo zahrnuto celkem 36 279 jedinců, u nichž byla jako první přidána léčba SGLT2i, a 18 782 pacientů, kteří obdrželi GLP-1 RA. Medián (IQR) věku byl 63 (55–71)

let vs. 61 (52–70) let se srovnatelnou délkou trvání diabetu, hodnotami eGFR i ACR. Medián doby sledování byl přibližně pět let.

Ve skupině léčených SGLT2i byl empagliflozin podáván 65 % a dapagliflozin 35 % jedinců. Z GLP-1 RA byl nejčastěji používán liraglutid (48 %) a semaglutid (48 %). Zastoupení jednotlivých skupin antihypertenziv bylo mezi skupinami srovnatelné, ačkoli je překvapivé, že léčba inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) či sartany byla podávána pouze asi u 55 % nemocných v obou skupinách. Pětileté vážené riziko rozvoje CKD bylo 6,7 % ve skupině zahajující léčbu SGLT2i (95% interval spolehlivosti [CI] 6,4–7,0 %) a 8,2 % (95% CI 7,8–8,6 %) ve skupině zahajující léčbu GLP-1 RA (relativní riziko [RR] 0,81 [95% CI 0,76–0,87]; rozdíl rizik –1,5 % [95% CI –2,0 % až –1,0 %]). Pětileté vážené riziko podle MCC pro rozvoj AKI bylo 25,2/100 jedinců (95% CI 24,4–26,1) pro SGLT2i a 28,7/100 jedinců (95% CI 27,4–30,0) pro pacienty zahajující léčbu GLP-1 RA (RR 0,88 [95% CI 0,83–0,93]; rozdíl MCC –3,5 [95% CI –5,0 až –2,0]).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Tato komparativní účinnostní studie se pokusila srovnat efekt iniciálního přidání SGLT2i oproti GLP-1 RA u nemocných s T2D na rozvoj sledovaných renálních cílových ukazatelů. Pozorované větší snížení rizika rozvoje CKD a AKI ve skupině léčené SGLT2i bylo dáno především menším poklesem eGFR a nižším počtem nemocných, kteří dospěli do renálního selhání, zatímco přítomnost vyšší albuminurie představovala v obou skupinách srovnatelnou míru rizika.

Různé studie naopak ukazují, že nefroprotektivní účinek GLP-1 RA je zprostředkován zejména poklesem albuminurie nebo zabráněním jejímu rozvoji.^{4,5} Ukazuje se totiž, že pokud je albuminurie (zejména významná v kategorii A3) vynechána ze sledovaných výsledných ukazatelů studií, celkový pozitivní účinek této lékové skupiny se snižuje. Toto pozorování potvrzuje nejen komentovaná studie, ale i studie se semaglutidem primárně zaměřená na kardiovaskulární (SUSTAIN-6) a renální výsledné ukazatele (FLOW). Nefroprotektivní účinky této lékové skupiny jsou pravděpodobně komplexnější a nezávisí pouze na kontrole glykemie, redukcí hmotnosti a poklesu albuminurie; zmiňuje se zejména pozitivní efekt na snížení oxidačního stresu, snížení exprese receptoru pro produkty pokročilé glykace, snížení koncentrace angiotenzinu II a natriuretický účinek. Tyto mechanismy mohou vést ke snížení intraglomerulárního tlaku a hypertrofie glomerulů.⁶

Pokud jde o extrarenální projevy, zdá se, že GLP-1 RA jsou účinnější v prevenci cévní mozkové příhody a výskytu periferního arteriálního onemocnění, zatímco SGLT2i snižují zejména riziko rozvoje srdečního selhání. Nižší mortalita při léčbě GLP-1 RA byla zaznamenána i v komentované studii, což koresponduje s metaanalýzou publikovanou Wangem a spol. a také s observační studií Edmonstona a spol., kde poměr ri-

Počáteční léčba SGLT2i byla ve srovnání s léčbou GLP-1 RA spojena také s nižším výskytem setrvalého poklesu eGFR (RR 0,75) a renálního selhání (RR 0,75). Riziko rozvoje významné albuminurie bylo v obou skupinách srovnatelné.

Lepších výsledků v sekundárních cílových ukazatelích bylo naopak dosaženo ve skupině jedinců iniciálně léčených GLP-1 RA, a to pro rozvoj či zhoršení albuminurie a úmrtí z jakékoli příčiny.

Výsledky byly konzistentní napříč různými podskupinami pacientů; nejvýraznější účinek iniciální léčby SGLT2i na snížení rizika CKD a AKI byl pozorován u nemocných bez preexistujícího onemocnění ledvin, s nízkou albuminurií (< 30 mg/g, tj. < 3 mg/mmol) a s eGFR > 60 ml/min/1,73 m².

Autoři studie proto uzavírají, že při rozhodování o další léčbě u nemocných s T2D léčených metforminem by měla být preferována léčba SGLT2i, protože může ve větší míře zabránit rozvoji CKD a AKI ve srovnání s dalšími lékovými skupinami, včetně GLP-1 RA.

zík (HR) pro pokles eGFR o 40 % a více činil pro SGLT2i ve srovnání s GLP-1 RA 0,77, zatímco HR pro úmrtí byl 1,08.^{2,7}

Komentovaná studie má i některé nedostatky. Především je to skutečnost, že volba léčby nebyla randomizovaná, ale byla určena ošetřujícími lékaři podle jejich zvyklostí a dalších charakteristik pacientů. Chybějí údaje o indexu tělesné hmotnosti (BMI), který mohl ovlivnit rozhodování o volbě terapie i výslednou renální funkci. Ačkoli byly vstupní charakteristiky obou skupin deklarovány jako srovnatelné, lze nalézt rozdíly, které mohly přispět k horším renálním výsledkům ve skupině s GLP-1 RA. Ve skupině nemocných iniciálně indikovaných k léčbě GLP-1 RA bylo více jedinců léčených inzulinem (22 % vs. 9 % ve skupině SGLT2i) a více pacientů s nižší vstupní hodnotou eGFR (ve skupině eGFR 60–89 ml/min/1,73 m² to bylo 34 % vs. 41 %, ve skupině 45–59 ml/min/1,73 m² 9 % vs. 6 % a ve skupině < 45 ml/min 5 % vs. 1 %; u všech parametrů šlo o statisticky významný rozdíl). V této skupině bylo rovněž více jedinců s obezitou (23 % vs. 13 % u SGLT2i). Tyto nálezy mohou ukazovat na vyšší rizikovost pacientů z hlediska progresu CKD. Naopak nemocní léčení SGLT2i byli v průměru o dva roky starší. Velkým přínosem studie je zejména vysoký počet zařazených pacientů a relativně dlouhá doba sledování.

Navzdory uvedeným limitacím studie potvrzuje některé již známé skutečnosti: SGLT2i ovlivňují CKD především prostřednictvím vlivu na eGFR a snížením rizika AKI, zatímco nefroprotektivní účinek GLP-1 RA je zprostředkován zejména vlivem na albuminurii a dalšími nehemodynamickými mechanismy. Pozitivní vliv SGLT2i na snížení rizika AKI potvrzuje také recentní přehled publikovaný v časopise *Nephrology Dialysis Transplantation*, který diskutuje možné patofyziologické mechanismy tohoto účinku.⁸

LITERATURA

1. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021;372:m4573.
2. Wang Y, Xia C, Li M, Xu G. Comparison of the effects of SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes based on baseline renal function. *Diabetes* 2025;74:672–681.
3. Lin DS, Lee JK, Hung CS, Chen WJ. The efficacy and safety of novel classes of glucose-lowering drugs for cardiovascular outcomes: a network meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia* 2021;64:2676–2686.
4. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2022–2031.
5. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2020;173:278–286.
6. Kotwal SS, Percovic V. Effects of semaglutide on CKD in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int Rep* 2025;10:287–290.
7. Edmonston D, Mulder H, Lydon E, et al. Kidney and cardiovascular effectiveness of SGLT2 inhibitors vs GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2024;84:696–708.
8. Nakao Y, Mori M, Mori Y, Bonventre JV. SGLT2 inhibitors and acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2026;41:243–254.

Vliv pravastatinu na průběh autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin u dospělých pacientů se zachovalou funkcí ledvin – prospektivní randomizovaná studie

Gitomer BY, Ostrow A, Wang W, et al. A randomized controlled trial evaluated the effect of pravastatin on kidney disease outcomes in adult patients with early-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2026;109:390–397.

KLÍČOVÁ SLOVA: ADPKD - renální funkce - progresse - statin

Průběh autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin (ADPKD) je velmi variabilní: od forem, které končí selháním ledvin ve věku okolo 50. roku, po formy, kdy během života i přes přítomnost velkých cystických ledvin k selhání ledvin nedojde. V této prospektivní randomizované dvojité zaslepené studii bylo randomizováno 150 pacientů (52 mužů, 98 žen) s ADPKD ze Spojených států amerických. Věk pacientů byl 25–60 let, odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) byla u všech vstupně > 60 ml/min/1,73 m². Diagnóza ADPKD byla stanovena ultrasonografickým vyšetřením ledvin a molekulárněgenetickým vyšetřením. Dále byla vstupně provedena magnetická rezonance (MR) ledvin, kdy byl vyžadován objem polycystických ledvin > 500 ml. Hodnota krevního tlaku nesměla přesáhnout 140/80 mm Hg během minimálně tří měření v průběhu celého roku před zařazením do studie.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání 40 mg pravastatinu jednou denně nebo k podávání placebo. Na začátku a na konci studie byla provedena základní klinická vyšetření, základní biochemické odběry a dále MR ledvin ke stanovení objemu polycystických ledvin. Průtok krve ledvinami byl stanoven magnetickou rezonanční angiografií. Glomerulární filtrace byla měřena clearance iodthalamátu (mGFR). Krevní testy se stanovením aktivity jaterních testů a kreatinkinázy byly prováděny každých šest týdnů. Průměrný věk skupiny byl na začátku studie 40 ± 10 let, průměrná mGFR 92 ± 22 ml/min/1,73 m², vstup-

ní objem polycystických ledvin korigovaný na výšku byl v průměru 816 ± 500 ml/m výšky.

Primárním cílovým ukazatelem bylo stanovení změn objemu polycystických ledvin (v %/rok), sekundární cílové ukazatele představovaly stanovení změn v průtoku krve polycystickými ledvinami a změny mGFR po dvou letech léčby. Roční vzestup objemu polycystických ledvin činil u skupiny s placebem 3,1 % (1,4–6,8 %) a u pacientů užívajících pravastatin 4,3 % (3–6,6 %). Rozdíl nárůstu objemu polycystických ledvin nebyl statisticky významný. Pacienti užívající pravastatin měli statisticky nevýznamně menší roční pokles průtoku krve ledvinami (medián $-15,1$ ml/min/1,73 m²) než pacienti užívající placebo (medián $-32,7$ ml/min/1,73 m²). Roční pokles mGFR byl rovněž statisticky nevýznamně pomalejší ve skupině s pravastatinem (medián $-1,4$ ml/min/1,73 m²) než u pacientů užívajících placebo (medián $-2,3$ ml/min/1,73 m²). V pravastatinovém rameni byla nižší koncentrace celkového cholesterolu i LDL cholesterolu; v hodnotě systolického ani diastolického krevního tlaku nebyly rozdíly.

Pokud byla analyzována podskupina 106 pacientů s ADPKD s předpokládanou rychlejší progresí onemocnění (podle Mayo klasifikace C, D, E), nebyly ani v této podskupině zjištěny statisticky významné rozdíly v nárůstu objemu polycystických ledvin ani v poklesu mGFR. U pacientů užívajících pravastatin byl pokles průtoku krve ledvinami pomalejší než ve skupině s placebem, rozdíl však nebyl statisticky významný ($-12,3$ ml/min/1,73 m² vs. $-42,7$ ml/min/1,73 m²; $p = 0,08$).

Nejčastějším nežádoucím účinkem byly očekávaně bolesti svalů a kloubů, které se vyskytly u 11 pacientů užívajících pravastatin a u pěti pacientů užívajících placebo. Tři pacienti z každého ramene pro nežádoucí účinky odstoupili ze studie.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin je nejčastějším dědičným onemocněním ledvin, které vede k selhání ledvin u 50 % pacientů ve věku do 60 let. Jediným lékem schváleným americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) a Evropskou lékovou agenturou (EMA) je nyní tolvaptan, který je doporučován u pacientů s předpokládanou rychlou progresí onemocnění. Jedná se o relativně drahý lék, který není některými pacienty dobře tolerován pro výrazný diuretický účinek. Snahou je tedy najít dobře tolerovaný levný lék s minimem nežádoucích účinků.

V animálních studiích bylo zjištěno, že inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzymu A reduktázy (statiny) zpomalují růst cystických ledvin a zmírňují endoteliální dysfunkci a zlepšují efektivní průtok krve cystickými ledvinami.¹

Pravastatin byl již testován u dětí a mladých dospělých s ADPKD. Celkem 110 pacientů ve věku 8–22 let užívalo po dobu tří let 20–40 mg pravastatinu nebo placebo. Primárními cílovými ukazateli bylo porovnání vzestupu objemu polycystických ledvin o ≥ 20 %, hmotnosti levé srdeční komory a poměru albuminu/kreatininu (ACR) v moči. U významně nižšího procenta pacientů užívajících pravastatin došlo k významnému nárůstu objemu polycystických ledvin, ale i hmotnosti levé komory a ACR (69 % versus 89 %).² Jednalo se však o dětské pacienty nebo mladé dospělé se zachovalou renální funkcí s nezvětšenými cystickými ledvinami. Nárůst objemu polycystických ledvin korigovaných na výšku byl 8,4 %, tedy až 3× rychlejší než u dospělých pacientů s polycystózou. Korekce na výšku u rostoucích dětí je otázkou, ledviny se zvětšují i s růstem dětí. Na druhou stranu mohl být antiproliferační účinek statinů u dětí více vyjádřen. Statiny by tedy mohly být účinnější, pokud by jejich podávání bylo zahájeno již od dětského věku, tedy od raných stadií ADPKD.

Již u mladých pacientů s ADPKD byla popsána endoteliální dysfunkce, která je u nich spojena s poklesem krevního průtoku

Závěrem této studie je, že pravastatin u dospělých pacientů s ADPKD nezpomaluje nárůst objemu polycystických ledvin, nemá významný vliv na pokles glomerulární filtrace ani na pokles průtoku krve polycystickými ledvinami.

ledvinami. Statiny zmírňují endoteliální dysfunkci zvýšením produkce oxidu dusnatého endoteliálními buňkami a buňkami hladké svaloviny v cévách. U mladých normotenzních pacientů s ADPKD byl již po měsíci podávání 40 mg simvastatinu zjištěn nárůst efektivního průtoku plazmy ledvinami a na tepnách předloktí vazodilatace závislá na endotelu se vzestupem koncentrace oxidu dusnatého.³

Čtyřtýdenní podávání 40 mg simvastatinu u starších pacientů s ADPKD (průměrný věk 47 let) s mírnou a střední renální insuficiencí však ke změnám průtoku krve ledvinami ani k ovlivnění funkce ledvin nevedlo.⁴ I z porovnání těchto dvou malých studií hodnotících vliv na efektivní průtok plazmy polycystickými ledvinami vyplývá, že jejich pozitivní efekt je možné sledovat, pokud se zahájí podávání ve velmi časných stadiích ADPKD.

Limitací této studie je i skutečnost, že trvala pouze dva roky. Roční vzestup objemu polycystických ledvin byl 3,9 %, což je nižší než u dříve popsanych kohort pacientů s ADPKD. Vliv pravastatinu na rychlost nárůstu objemu polycystických ledvin by proto asi vyžadoval delší sledování. Dále nebyly sledovány močové nálezy ani ACR, ani jiné markery tubulárního poškození. Otázkou je i vliv podávání jiného statinu.

Závěrem lze tedy říci, že tato studie nepodporuje podávání pravastatinu u dospělých pacientů s ADPKD k ovlivnění progresu této choroby. Další studie s častěji používanými statiny a především s delší dobou sledování k posouzení účinku léčby u pacientů s ADPKD s pomalou progresí choroby budou pravděpodobně následovat. Kardiovaskulární onemocnění jsou ale nejčastější příčinou úmrtí pacientů s ADPKD, proto by statiny u ADPKD měly být podávány v primární a sekundární prevenci kardiovaskulárních chorob v souladu s doporučeními pro pacienty s chronickou renální insuficiencí.

LITERATURA

1. Zafar I, Tao Y, Falk S, et al. Effect of statin and angiotensin-converting enzyme inhibition on structural and hemodynamic alterations in autosomal dominant polycystic kidney disease model. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F854–F859.
2. Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann K, et al. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:889–896.
3. Van Dijk MA, Kamper AM, van Veen S, et al. Effect of simvastatin on renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2152–2157.
4. Zand L, Torres VE, Larson TS, et al. Renal hemodynamic effects of the HMG-CoA reductase inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Scand J Urol Nephrol* 2016;31:1290–1295.

Molekulární hranice hemodialýzy: odhalování role membrán v genové expresi, epigenetice a zánětlivých drahách

Syeda H, Doan V, Shoker A, Abdelrasoul A. Molecular frontiers in hemodialysis: unraveling the role of membranes in gene expression, epigenetics, and inflammatory pathways.

Int Urol Nephrol 2025;57:4177–4208.

KLÍČOVÁ SLOVA: hemodialýza - dialyzační membrány - metylace DNA - epigenetika - chronický zánět - biokompatibilita

Osud dialyzovaného pacienta a délka i kvalita jeho života jsou dány adekvátní mimotělní eliminací a komplexní péčí v průběhu pravidelného dialyzačního léčení. Jsou ovlivněny i preexistujícími a *de novo* klinickými komplikacemi, jejich závažností, progresí a případně reverzibilitou, ale i specifickými rizikovými faktory souvisejícími s dialýzou. K nim řadíme nejen uremické toxiny, ale i nefyziologičnost procedury a biokompatibilitu dialyzačních systémů s chronickým zánětem. Pochopitelně všem těmto rizikům, spojeným s dialýzou přímo či nepřímo, pokud možno předcházíme a minimalizujeme je.

Dialyzační technologie, včetně biokompatibility membrán a eliminačních charakteristik, se setrvale zlepšují.¹ K další minimalizaci zbytkové biokompatibility i zánětlivého nastavení organismu jsou však důležité další poznatky, včetně poznatků z molekulárněgenetické oblasti. A právě tímto směrem se autoři zaměřují. Studují vztah mezi zánětem, epigenetickými změnami a genovými modifikacemi v kontextu dialyzační membrány i dialyzační procedury. Jejich práce shrnuje, jak se pokroky v dialyzační technologii promítly do epigenetických modifikací, genových expresí a do chronického zánětu dialyzovaných pacientů.

Článek je koncipován jako přehledová práce. Je rozsáhlý (31 tištěných stran a 369 literárních citací) a jeho čtení není jednoduché. Dosavadní poznatky o epigenetických mechanismech v oblasti dialýzy jsou neucelené a autoři sami na to v textu opakovaně upozorňují. Přesto je článek jako celek důležitý, protože důsledky pro dialyzovaného pacienta jsou nepochybné a takto pojatá analýza nebyla dosud publikována.

Z článku jsou pro prezentaci a komentář v Postgraduální nefrologii vybrány jen některé okruhy. Výběr je

limitován i tím, že z epigenetických mechanismů jsou vybrány jen poznatky, které se týkají metylace DNA; změny histonů a role nekódujících miRNA zde zmíněny nejsou, lze je však v článku najít.

Metylace DNA znamená připojení metylové skupiny ($-CH_3$) na pátou uhlíkovou pozici cytosinu, za kterou následuje guanin. Typicky pak vzniká CpG (cytosin-fosfát-guanin). Tato změna vede k inaktivaci (nikoliv ke změně struktury) daného genu. Brání vazbě příslušného transkripčního faktoru pro gen „postižený“ metylací DNA. Gen je ztišen a genová transkripce neprobíhá. Metylace DNA vede též ke kondenzaci chromatinové struktury, což opět snižuje úroveň transkripce metylovaného genu. Proces metylace DNA patří mezi epigenetické mechanismy, které zodpovídají za skutečnost, že i při podobné genetické výbavě je prezentace genové informace (neboli fenotyp) rozdílná.

Cílem tohoto textu není zprostředkovat jednotlivé detaily sofistikovaných vědeckých poznatků, ale spíše na tuto celou oblast upozornit. V běžné praxi totiž na dialyzační eliminaci nahlížíme automaticky jako na cestu, jak odstranit katabolity a vodu. Tento statický přístup však není postačující.

V mnoha patologických stavech, včetně nemocí ledvin, jejich selhání, uremie, dialyzační a transplantační léčby, se metylace DNA může měnit. Poznatky jsou však bohužel jen částečné.

Dialyzační procedura není biologicky inertní. Vlivem uremických toxinů, ale i samotným kontaktem krve s membránou se různou intenzitou aktivují různé prozánětlivé geny, a to i přes zlepšení biokompatibility mem-

brán. Charakteristiky moderních dialyzačních membrán se mezi sebou liší. Hydrofilní membrány jsou obecně více biokompatibilní. Hydrofobní membrány zvyšují adsorpci proteinů s následným snížením propustnosti a zvýšením predispozice k zánětu. Dalším aspektem je náboj membrány, kdy negativní náboj adsorpci bílkovin snižuje. Důležitá je i porozita a na významu nabývají i bioaktivní povrchy.² Zbytková inkompatibilita dialyzačních membrán však zůstává stále induktorem molekulárněgenetických negativních změn.³

Hemodialýza vyvolává nejen změny epigenetiky, jejíž nejvíce zkoumanou oblastí je právě metylace DNA, ale může vést i ke změně strukturální stability DNA. Narušení struktury DNA může způsobit mechanický stres, fluktuace pH, ale i oxidační stres. Chování fragmentů DNA v krvi během dialýzy není jasné. Konkrétní studie zaměřené přímo na vliv membrány na interakci DNA totiž nejsou k dispozici. Existují studie mapující změny během dialýzy, ale nikoliv při dialýze s konkrétní membránou.

Ovlivnění metylace DNA je rozdílné i podle dialyzační modalit, tedy alespoň v ojedinelé studii, která čeká na rozšíření a potvrzení. Pacienti léčení vysokopropustnou hemodialýzou vykazovali globální (celogenomovou) metylaci DNA významně vyšší než zdravé kontroly a také než pacienti léčení on-line hemodiafiltrací. Navíc metylace DNA byla nejvyšší u těch pacientů léčených hemodialýzou, kteří měli současně zánět. Pokud je koncentrace C-reaktivního proteinu (z jakýchkoliv příčin) zvýšena, metylace DNA stoupá neboli exprese zúčastněných genů je nižší. Hemodiafiltrace jako taková je tedy spojena s příznivějším (aditivně nesníženým) metylačním profilem DNA.⁴

Globální metylaci DNA zkoumaly i další práce, avšak s neshodnými výsledky.⁵⁻⁷ Poznatky o globální metylaci DNA však poskytují jen základní nespécifickou informaci, navíc jen pilotní. Pokud by výzkum měl směřovat k personalizované medicíně, tedy k cíli formulovanému samotnými autory, je třeba data nejen ověřit, ale rozšířit pro konkrétní geny, konkrétní membrány a konkrétně definovanou eliminační strategii. Je také důležité, zda je zkoumána celogenomová metylace (podle některých autorů je u dialyzovaných pacientů zvýšená, podle posledních prací je odlišná v závislosti na tkáni), či je metylace již genově cílená, a také to, v jakém biologickém materiálu je zkoumána (kvalitativní, avšak semikvantitativní výsledky přináší zkoumání tzv. cell-free DNA). Přesto i tato metoda ověřila, že během dialýzy dochází ke změně metylačního

statusu promotorů genů zapojených do imunitní reakce (konkrétně geny interleukinu 7 a další),⁸ kdy je popsáno, že cell-free DNA je během hemodialýzy zvýšená, a to nejspíše v důsledku apoptózy leukocytů na dialyzační membráně i jinde (sekvestrace neutrofilů v plicích).

Chronický zánět dialyzovaných pacientů nelze vnímat jen z pohledu infekce (byť ta se na něm často podílí, i když i v mitigované podobě), ale musíme vědět, že infekce ho dále zesiluje. Akcentaci působí i méně nápadné zdroje (periodontitida, dysfunkční graft *in situ*, infekce u umělého cévního graftu a další). Každé zvýšení koncentrace C-reaktivního proteinu je u dialyzovaných pacientů významné a hodnocení s poznámkou, že elevace je jen mírná, neobstojí. Autoři v textu opakovaně dokládají nepříznivý klinický dopad perzistujícího zánětu non-infekčního původu například na malnutrici, svalové chátrání a zejména na kardiovaskulární komplikace, a další nepříznivé klinické okolnosti pak představují další zhoršení.

Byl zmíněn rozdíl v metylaci DNA mezi modalitami mimotělní eliminační léčby. Zmíníme dále i změny metylace DNA vyvolané během procedury, tj. rozdílnou metylaci na konci procedury.⁸ Zde se za pevně prokázaný považuje vzestup exprese proinflamatorních genů (tj. došlo ke snížení jejich metylace).

Dialýza jako procedura sama o sobě zvyšuje zánětlivou reakci, a navíc mění i jiné epigenetikou ovlivněné charakteristiky. Příkladem u hemodialyzovaných pacientů je alterovaná exprese genů ve vztahu k fibróze (a důsledkem může být i cévní ztuhlost, pochopitelně v kontextu dalších mnoha faktorů). Bylo dokonce navrženo, že opakovaná expozice dialyzační proceduře neboli pravidelné dialyzační léčbě jako takové může přispívat k progresivní tkáňové remodelaci neboli fibrotizaci.

Klíčové epigenetické změny ve vztahu k zánětu indukovanému dialýzou zahrnují nejen metylaci DNA, ale i modifikaci histonů a dysregulaci nekódujících miRNA neboli celá problematika je mnohem komplexnější. Navíc molekulárněbiologická realizace genetické informace je ovlivněna i environmentálními faktory, ke kterým zde patří uremické toxiny, oxidační stres a metabolické šířeji pojaté faktory, například hyperglykemie, porucha metabolismu homocysteinu a mnohé další. V celkovém kontextu pak epigenetické a doprovodné děje přispívají nejen k zánětlivému stavu a funkčním a orgánovým změnám, ale i k závažným kardiovaskulárním komplikacím, byť zde tvoří jen určitou část z mnohem silnějších vlivů.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Již v roce 2007 popsal Stenvinkel globální hypermetylací DNA při selhání ledvin a jako první prokázal její asociaci se zánětlivým procesem, a dokonce i dokumentoval vztah ke zvýšené mortalitě dialyzovaných pacientů.⁹ Tato práce je považována

za klíčovou pro pochopení vztahu mezi zánětem a mortalitou dialyzovaných pacientů. Hypermetylace protizánětlivých genů totiž snižuje jejich dostupnost pro skutečnou biologickou roli a umožňuje, že takto podmíněný zánět je dlouhodobý, ba do-

konce perzistentní. Jeho vztah k dialýze je dán právě nyní již jen zbytkovou, avšak přece jen nenulovou biokompatibilitou. Dialyzovaní pacienti mají často nestabilní genom. Epigenetické změny významně ovlivňují úroveň skutečného genového přepisu neboli úroveň realizace genetické informace. Modifikují aktivitu genové transkripce, ale i následujících translačních dějů a v konečném účinku určují, kolik proteinu skutečně z daného genu vznikne. I proto pacienti se stejnou genetickou informací mohou mít odlišné výsledné projevy, tedy výsledný fenotyp. Epigenetické změny jsou vícečetné. Zahrnují metylaci DNA, modifikace histonů a aktivitu nekódujících mikroRNA (pro účely textu byly poslední dvě epigenetické komponenty vynechány). Celá problematika tedy zůstává velmi složitá, a navíc stále ovlivňovaná nejen uremickým prostředím, ale i dialyzační procedurou a dalšími vlivy, včetně environmentálních (například stravy).

K vlastnímu textu zde v komentáři ještě pro ilustraci, jak je celá oblast sice zdánlivě neviditelná, ale skutečně živá, doplníme dva okruhy konkrétních poznatků. Byl zmíněn rozdíl v metylaci globální DNA mezi hemodialýzou a hemodiafiltrací, a to obecně ve prospěch hemodiafiltrace.¹⁰ V souvislosti s tímto byla studována genomická nestabilita, ale také míra oxidačního stresu u pacientů sledovaných v časové řadě (na počátku a po šesti měsících), kteří byli převáděni z nízkopropustné hemodialýzy na postdiluční on-line hemodiafiltraci. Poškození DNA se zmírnilo, současně se zlepšila antioxidační kapacita. K mnoha důležitým výhodám hemodiafiltrace zřejmě přistupují i její více biokompatibilní charakteristiky.

Pro ilustraci nejen určité konkrétní oblasti, ale také vzhledem k přetrvávající rozdrobenosti a nekompletnosti poznatků uvedeme i zcela recentní sdělení nikoliv již z dialyzační oblasti, ale z oblasti orgánových poškození dialyzovaných pacientů. Epigenetické změny zřejmě odpovídají i za přeměnu difuzní na nodulární hyperplazii příštítných tělísek, tedy za změnu, kdy již nelze předpokládat žádný farmakologický profit.¹¹ I tyto poznatky, jako mnoho dalších, potřebují nejen svou vlastní verifikaci, ale i rozšíření do dalších oblastí.

Chronické selhání ledvin je konečná podoba onemocněné ledvin se zánikem funkcí ledvin. Postihuje část pacientů prakticky s jakýmkoliv chronickým onemocněním ledvin. Již v průběhu onemocnění ledvin se akumulují kardiovaskulární rizika, dělená v tomto kontextu na tradiční a netradiční neboli spojená s odlišným složením vnitřního prostředí, s retencí ionizovaného i neionizovaného sodíku, s volumovou zátěží, hypertenzí, anemií a dalšími mechanismy hyperkinetické cirkulace, do určité míry i s dyslipidemií a dalšími metabolickými faktory. S progresí se pak podíl metabolických příčin zvyšuje, neboť již od stadia chronického onemocnění ledvin 3b se rozsah a spektrum metabolických změn rozšiřují, například o komplexní dopad poruchy metabolismu fosforu, progresivní akumulaci fibroblastového růstového faktoru 23, ztrátu fetuinu-A, odlišný metabolismus vitamínu D a v konečné podobě nejen o kostní, ale i o kardiovaskulární důsledky hyperparatyreózy.

Tím je vysvětleno velmi vysoké kardiovaskulární riziko a klinické manifestace onemocnění srdce a cév již v predialyzačním období. Určité projevy, resp. jejich většina, se během dialyzačního léčení neupraví; naopak přistupují i faktory související s dialýzou. Běžně v praxi pracujeme s těmi, které vidíme – hypertenze, převodnění, hyperfosfatemie, hemodynamická nestabilita a další.

Problematika epigenetických změn zůstává rozkryta jen částečně. Opět je však třeba zdůraznit, že komentovaná práce náš pohled na tuto problematiku výrazně rozšiřuje. Uvádí nás do oblasti, která přesahuje náš běžný zorný úhel. Jejím alespoň základním pochopením však můžeme v čase skutečně přinést našim pacientům prospěch při volbě nejen nejmodernější léčby, ale i léčby personalizované. Vždy však půjde o oblast doprovodnou, která důraz na včasný záchyt a zaměření na doložitelné kvantitativně i kvalitativně silné ukazatele nenahradí, ale doplní.

Podpořeno NETPHARM/New Technologies in Pharmaceutical Sciences, reg. č. CZ.02.01.01/00/22_008/0004607.

LITERATURA

1. Bowry SK, Kircelli F, Himmele R, et al. Blood-incompatibility in haemodialysis: alleviating inflammation and effects of coagulation. *Clin Kidney J* 2021;14(Suppl 4):i59–i71.
2. Melchior P, Erlenkötter A, Zawada AM, et al. Complement activation by dialysis membranes and its association with secondary membrane formation and surface charge. *Artif Organs* 2021;45:770–778.
3. Ávila E, Sepúlveda RA, Retamal J, et al. Biocompatibility in hemodialysis: artificial membrane and human blood interactions. *BMC Nephrol* 2025;26:482.
4. Ghigolea AB, Moldovan RA, Gherman-Caprioara M. DNA methylation: hemodialysis versus hemodiafiltration. *Ther Apher Dial* 2015;19:119–124.
5. Cheng Y, Liu P, Xie G, et al. DNA methylation in chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2025;26:455.
6. Ingrosso D, Perna AF. DNA methylation dysfunction in chronic kidney disease. *Genes (Basel)* 2020;11:811.
7. Hsu CY, Sun CY, Lee CC, et al. Global DNA methylation not increased in chronic hemodialysis patients: a case-control study. *Ren Fail* 2012;34:1195–1199.
8. Korábečná M, Pazourková E, Horinek A, et al. Alteration in methylation status of immune response genes promoters in cell-free DNA during a hemodialysis procedure. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12(Suppl 1):S27–S33.
9. Stenvinkel P, Karimi M, Johansson S, et al. Impact of inflammation on epigenetic DNA methylation – a novel risk factor for cardiovascular disease? *J Intern Med* 2007;261:488–499.
10. Rodríguez-Ribera L, Pastor S, Corredor Z, et al. Genetic damage in patients moving from hemodialysis to online hemodiafiltration. *Mutagenesis* 2016;31:131–135.
11. Kitazawa R, Kobayashi A, Kitazawa S. Hypermethylation of the p16^{INK4a} promoter as an early epigenetic event in nodular hyperplasia associated with secondary hyperparathyroidism. *Acta Histochem Cytochem* 2025;58:161–172.

Rybí olej u hemodialyzovaných pacientů významně snižuje kardiovaskulární riziko

Lok CE, Farkouh M, Hemmelgarn BR, et al. Fish-oil supplementation and cardiovascular events in patients receiving hemodialysis.

N Engl J Med 2026;394:128–137.

KLÍČOVÁ SLOVA: hemodialýza - rybí olej - omega-3 polynenasycené mastné kyseliny - PUFA - kardiovaskulární příhody - suplementace

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) postihují více než dvě třetiny pacientů léčených hemodialýzou a zodpovídají u nich až za 75 % všech úmrtí.¹ Ovlivnit KVO u pacientů léčených hemodialýzou je obtížné, protože je důsledkem kumulace tradičních i netradičních kardiovaskulárních (KV) rizikových faktorů.

Možný vliv omega-3 polynenasycených mastných kyselin (PUFA) na riziko KVO byl v posledních 50 letech intenzivně diskutován, avšak důkazy o účinnosti suplementace omega-3 PUFA zůstávají kontroverzní. Recentní studie ukázaly, že omega-3 PUFA snižují riziko KV příhod v obecné populaci² a že riziko KV příhod negativně koreluje se sérovou koncentrací omega-3 PUFA³. U hemodialyzovaných pacientů jsou sérové koncentrace omega-3 PUFA nižší než v obecné populaci,⁴ není ale jasné, zda by mohla mít perorální suplementace omega-3 PUFA ve formě rybího oleje u hemodialyzovaných pacientů příznivý vliv na vysokou KV morbiditu a mortalitu⁵.

Autoři komentované studie předpokládali, že by u hemodialyzovaných pacientů suplementace eikosapentaenové kyseliny (EPA) a dokosahexaenové kyseliny (DHA), tedy omega-3 polynenasycených mastných kyselin s dlouhým řetězcem obsažených v rybím oleji, mohla mít ve srovnání s placebem příznivý vliv na výskyt KV příhod.

PISCES byla kanadsko-australská multicentrická randomizovaná placebem kontrolovaná klinická studie, která hodnotila u hemodialyzovaných pacientů vliv každodenní suplementace rybím olejem ve srovnání s placebem (obilným olejem). Do studie byli zařazeni klinicky stabilní pacienti starší 18 let s chronickým onemocněním ledvin v 5. stadiu léčení hemodialýzou třikrát týdně. Naopak nebyli zařazeni pacienti, kteří v době randomizace užívali potravinové doplňky obsahující omega-3 PUFA nebo měli alergii na testované produkty. Pacienti byli randomizováni

v poměru 1 : 1 k perorální suplementaci rybím olejem (párou deodorizovaných kapslí omega-3 PUFA s citrusovou příchutí ve čtyřech kapslích obsahujících celkem 1,6 g EPA a 0,8 g DHA) nebo k užívání placeba ve formě obilného oleje s citrusovou příchutí. Adherence byla testována měřením koncentrace omega-3 PUFA v tříměsíčních intervalech u vzorku 232 osob zahrnujícím pacienty v aktivním i v placeboovém rameni. Prvních 171 randomizovaných účastníků, kteří s tím souhlasili, bylo sledováno nejen po standardní dobu jednoho roku, ale až celkem 3,5 roku (PISCES-Pilot).

Primární cílový ukazatel se skládal ze všech závažných KV příhod, včetně úmrtí v důsledku KVO (náhlá a nenáhlá srdeční smrt, fatální infarkt myokardu i fatální cévní mozková příhoda) a nefatálních KV příhod (nefatální infarkt myokardu, ischemická choroba dolních končetin vedoucí k amputaci a nefatální cévní mozková příhoda). Do složeného cílového ukazatele nebylo zahrnuto srdeční selhání vzhledem k časté nekardiální etiologii objemového přetížení u hemodialyzovaných pacientů. Sekundárními cílovými ukazateli bylo rozšíření primárního složeného cílového ukazatele o nekardiální mortalitu a dále hodnocení individuálních komponent primárního cílového ukazatele, čas do první KV příhody a celková mortalita. Z hlediska bezpečnosti byla zvláštní pozornost vzhledem k mechanismu účinku omega-3 PUFA věnována zejména krvácivým příhodám.

Do studie bylo celkem ve 26 centrech v Kanadě a Austrálii zařazeno 1 228 pacientů. Průměrný věk zařazených pacientů byl 64,3 ± 13,7 roku, průměrná doba léčby dialýzou před zařazením do studie byla 3,7 ± 4,1 roku. Celkem 35,3 % (434) pacientů mělo v době zařazení do studie v anamnéze KV příhodu. Zařazení pacienti se z hlediska vstupních ukazatelů významně nelišili od běžné dialyzační populace v zúčastněných státech.

V průběhu studie se primární složený cílový ukazatel vyskytl u 158 pacientů v rameni léčeném rybím olejem a u 309 pacientů v placebovém rameni (relativní riziko 0,57; $p < 0,001$). Podíl pacientů s alespoň jednou KV příhodou byl numericky nižší ve srovnání s placebem u pacientů léčených rybím olejem (20,8 % vs. 33,7 %). Celkem 16,6 % pacientů v aktivním a 23,1 % pacientů v placebovém rameni mělo v průběhu studie jen jednu KV příhodu, rekurentní příhody (alespoň dvě) se vyskytly u 4,3 % pacientů v aktivním rameni a u 10,5 % pacientů v placebovém rameni. Celkový kumulativní počet KV příhod na jednoho účastníka byl v aktivním rameni nižší než v rameni placebovém.

Pacienti v aktivním rameni měli také statisticky významně nižší riziko rozšířeného cílového ukazatele za-

hrnujícího i celkovou mortalitu (relativní riziko 0,77) a také významně nižší riziko první KV příhody nebo mortality (relativní riziko 0,73) a numericky nižší počet všech individuálních KV příhod, srdečního selhání i KV intervencí.

Před vstupem do studie měli pacienti v aktivním i placebovém rameni stejnou sérovou koncentraci omega-3 PUFA. Zatímco se v placebovém rameni sérové koncentrace PUFA nezměnily, v aktivním rameni došlo k jejich významnému vzestupu.

Závažné krvácení se vyskytlo u 4,8 % pacientů v aktivním rameni a u 7,6 % pacientů v placebovém rameni. Ostatní závažné nežádoucí účinky se vyskytly v aktivním a placebovém rameni stejně často.

KOMENTÁŘ

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

Komentovaná studie ukázala, že suplementace rybím olejem v dávce 4 g omega-3 PUFA denně snížila u hemodialyzovaných pacientů riziko závažných KV příhod o více než 40 % a příznivě ovlivnila i další sledované ukazatele. Účinek omega-3 PUFA byl srovnatelný u pacientů s anamnézou i bez anamnézy KV příhod. Výskyt KV příhod u pacientů s anamnézou KV příhod léčených rybím olejem (v sekundární prevenci) se zdál být podobný jako u pacientů v placebovém rameni, kteří měli negativní anamnézu KV příhod (v primární prevenci).

Výsledky této randomizované studie jsou ve shodě s metaanalýzou předchozích sedmi klinických studií zahrnujících 1 045 pacientů⁵ a výsledky dalších observačních studií, které všechny ukázaly, že omega-3 PUFA mohou snižovat u hemodialyzovaných pacientů riziko KV příhod, včetně KV mortality⁶. Přibližně o 40 % nižší riziko KV příhod a celkové mortality bylo pozorováno také v recentní multicentrické studii u hemodialyzovaných pacientů, kteří měli relativně vysoké sérové koncentrace omega-3 PUFA.⁷ Výsledky komentované studie jsou také ve shodě s nálezy studie FISH, která primárně hodnotila vliv podávání rybího oleje na prognózu cévního přístupu.⁸ I v této studii zvýšilo podávání rybího oleje dožití bez KV příhody statisticky významně o 57 %.

V obecné populaci se vliv suplementace omega-3 PUFA na KV morbiditu a celkovou mortalitu nejeví zdaleka tak jednoznačně.

Je prokázáno, že EPA i DHA mají řadu potenciálně příznivých účinků, např. antitrombotických, protizánětlivých, hypolipidemických, antiarytmických a ovlivňujících remodelaci KV systému.⁹ Není jasné, které z těchto pleiotropních účinků hrají v kardioprotektivním účinku EPA a DHA u hemodialyzovaných pacientů rozhodující roli.

Heterogenitu výsledků mezi různými studiemi v obecné populaci (s normální renální funkcí) lze vysvětlit např. různým poměrem EPA a DHA ve studovaných suplementech, celkovou denní dávkou omega-3 PUFA a způsobem podání (např. dieta vs. kapsle), různými vstupními sérovými koncentracemi omega-3 PUFA a různým KV rizikem sledované populace.

Například ve studii REDUCE-IT¹⁰ s pozitivními výsledky byly omega-3 PUFA vázány ve formě etylesteru s pomalým kontrolovaným uvolňováním, zatímco ve studii STRENGTH¹¹ s negativními výsledky byla používána karboxylová forma PUFA s usnadněným vstřebáváním, která byla zřejmě spojena s vyšším rizikem nežádoucích gastrointestinálních potíží a nižší adherencí. Hemodialyzovaní pacienti mají také na rozdíl od obecné populace nižší koncentrace EPA i DHA v sérových fosfolipidech.⁴ U hemodialyzovaných pacientů mohou také omega-3 PUFA snižovat riziko arytmií.¹²

Nedostatkem komentované studie je, že zahrnovala jen hemodialyzované pacienty, nevíme tedy, zda by bylo možno prokázat podobně příznivý efekt rybího oleje i u pacientů léčených peritoneální dialýzou nebo u pacientů po transplantaci ledviny a také u pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin, kteří ještě nejsou léčeni náhradou funkce ledvin. Autoři také připouštějí, že ne všem pacientům ve studii byla podána optimální léčba z hlediska KV prevence, např. jen 60 % pacientů ve studii bylo léčeno statiny. Statiny ale mají u dialyzovaných pacientů výrazně menší účinek než u pacientů s normální renální funkcí.¹³

Výsledek studie je tedy velmi nadějný. Otázkou je, zda je reálná implementace jejich výsledků pro běžnou populaci hemodialyzovaných pacientů. Nicméně, vzhledem k absenci účinných léků snižujících velmi vysokou KV morbiditu a mortalitu hemodialyzovaných pacientů by výraznému efektu rybího oleje měla být rozhodně věnována dostatečná pozornost.

V komentáři ke studii ve stejném čísle New England Journal of Medicine autoři zmiňují studie s negativními výsledky zaměřené na redukci KV morbidity/mortality u hemodialyzovaných pacientů (statiny, spironolakton, cinakalcet) a na proti tomu vyzdvihují impresivní výsledky komentované studie PISCES s redukcí primárního složeného cílového ukazatele celkových (prvních i rekurentních KV) příhod o 43 %, rizika úmrtí v důsledku KVO o 45 %, infarktu myokardu o 44 %, amputací dolních končetin o 43 % a rizika cévní mozkové

příhody o 63 %.¹⁴ Přes velmi pozitivní výsledky se ale autoři komentáře domnívají, že by tato velmi slibná data měla být potvrzena ještě jednou velkou randomizovanou kontrolovanou

studií, než bude eventuálně možné doporučit podávání rybího oleje všem hemodialyzovaným pacientům jako prokázanou prevencí KV příhod.

LITERATURA

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(Suppl 3):S112–S119.
2. Dong S, Wang Y, Bian J, et al. The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid prescription preparations on the prevention of clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of RCTs. *Nutr J* 2024;23:157.
3. Xiao Y, Chen Y, Pietzner A, et al. Circulating omega-3 polyunsaturated fatty acids levels in coronary heart disease: pooled analysis of 36 observational studies. *Nutrients* 2024;16:1610.
4. Friedman AN, Yu Z, Tabbey R, et al. Low blood levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in US hemodialysis patients: clinical implications. *Am J Nephrol* 2012;36:451–458.
5. Saglimbene VM, Wong G, van Zwieten A, et al. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid intake in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2020;39:358–368.
6. Friedman AN, Yu Z, Tabbey R, et al. Inverse relationship between long-chain n-3 fatty acids and risk of sudden cardiac death in patients starting hemodialysis. *Kidney Int* 2013;83:1130–1135.
7. Liboriussen C, Nygaard L, Jensen JD, et al. Low plasma marine n-3 polyunsaturated fatty acids are associated with increased risk of cardiovascular events in patients treated with maintenance hemodialysis. *J Ren Nutr* 2025;35:531–538.
8. Lok CE, Moist L, Hemmelgarn BR, et al. Effect of fish oil supplementation on graft patency and cardiovascular events among patients with new synthetic arteriovenous hemodialysis grafts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:1809–1816.
9. Liao J, Xiong Q, Yin Y, et al. The effect of fish oil on cardiovascular diseases: systematical evaluation and recent advance. *Front Cardiovasc Med* 2022;8:802306.
10. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11–22.
11. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:2268–2280.
12. Leaf A, Kang JX, Xiao YF, et al. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003;107:2646–2652.
13. Colombijn JMT, Idema DL, van Beem S, et al. Representation of patients with chronic kidney disease in clinical trials of cardiovascular disease medications: a systematic review. *JAMA Netw Open* 2024;7:e240427.
14. McCausland FR, Charytan DM. Fish oil for patients receiving hemodialysis – red herring or great catch? *N Engl J Med* 2026;394:193–194.

Přes 500 000 pacientů léčených náhradou funkce ledvin v Evropské unii

Ortiz A, Kramer A, Stel VS. Over 500,000 people on kidney replacement therapy in the European Union. *Nephrol Dial Transplant* 2026 Feb 6:gfgag017. Doi: 10.1093/ndt/gfgag017. Epub ahead of print.

KLÍČOVÁ SLOVA: chronické onemocnění ledvin - náhrada funkce ledvin - dialýza - transplantace ledvin - epidemiologie

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je jednou z nejrychleji rostoucích příčin úmrtí v rozvinuté společnosti. Předpovědi naznačují, že v roce 2050 by CKD mohlo být dokonce třetí nejčastější příčinou úmrtí v západoevropské populaci. Fakt, že samotná přítomnost časných stadií onemocnění ledvin představuje riziko jak mortality, tak i non-letálních kardiovaskulárních příhod, je obecně znám. Míra tohoto rizika narůstá s progresí CKD. Rizikovitost CKD opodstatňuje programy primární prevence a odborných doporučení.

Registr European Renal Association (ERA) sleduje epidemiologii náhrady funkce ledvin v Evropě déle než 60 let. Odpovědné zpracování dat je zásadní pro přípravu legislativy či regulačních a rozpočtových opatření v rámci Evropské unie. Zdrojem dat pro publikovanou analýzu jsou veřejně dostupné údaje z registru ERA a data iniciativy Global Burden of Disease (GBD) Study.

Podle registrových dat je více než 500 000 nemocných v Evropské unii léčeno náhradou funkce ledvin, z toho většina (cca 310 000) je léčena dialýzou a kolem 200 000 nemocných žije s funkční transplantovanou ledvinou. V porovnání s 35 let starými daty je patrný nárůst počtu nemocných léčených náhradou funkce ledvin o 150 %. Analýza ukazuje výrazné rozdíly v prevalenci náhrady funkce ledvin adjustované na milion obyvatel (od 560 na milion obyvatel v Lucembursku až po 2 022 na milion obyvatel v Portugalsku). Lze spekulovat nad příčinami těchto rozdílů, autoři zmiňují rozdíly v dostupnosti dia-

lyzační péče nebo v implementaci preventivních opatření. Právě časná detekce CKD a adekvátní management mohou být nástrojem k oddálení dialyzační léčby u pacientů s CKD.

Současně jsou zřejmé významné rozdíly ve využití jednotlivých modalit léčby selhání ledvin. Naprostá většina nemocných je léčena hemodialýzou (286 231), naproti tomu jen malá část pacientů je léčena peritoneální dialýzou (22 700). Poměr počtu hemodialyzovaných vůči peritoneálně dialyzovaným se velmi výrazně liší mezi jednotlivými zeměmi (od 52 : 1 na Slovensku po 3,4 : 1 ve Švédsku). Zjištění ukazují i na rozdílnou dostupnost transplantační léčby napříč státy Evropské unie. Poměr nemocných s funkčním transplantátem vůči nemocným v dialyzační léčbě byl větší než 1 pouze v sedmi zemích (nejvyšší v Nizozemsku, naopak nejnižší na Slovensku).

Podle celkových evropských dat z databáze GBD se odhadovaný počet nemocných léčených náhradou funkce ledvin pohybuje kolem 716 700 (zahrnuje ostatní země Evropy včetně Turecka a Ruska).

Výsledky jsou podnětem k rozvoji dalších registrů a současně výzvou pro regulační i legislativní autority k optimalizaci systému časné detekce a prevence CKD a k optimalizaci systému monitorace epidemiologie CKD. Autoři současně vyzývají k přijetí opatření na podporu transplantační léčby tak, aby bylo dosaženo kvalitativního parametru, kdy více než 50 % pacientů léčených náhradou funkce ledvin tvoří pacienti po transplantaci.

KOMENTÁŘ

MUDr. Lukáš Kielberger, Ph.D.; 1. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Navzdory předpokladu kulturní a společenské příbuznosti napříč zeměmi Evropské unie publikovaná práce ukazuje

na značnou heterogenitu dostupnosti jednotlivých modalit náhrady funkce ledvin. Platnost konkrétních čísel lze ovšem

zpochybnit (publikovaná data se místy rozcházejí s údaji poslední veřejně dostupné statistické ročenky dialyzační léčby za rok 2023 – například uváděný počet transplantovaných se liší téměř o 1 000 pacientů).¹ Rozdíl mezi národními daty a daty registru ERA může vycházet z odlišných metodik reportování v jednotlivých zemích.

Při korekci podle počtů uváděných ve statistické ročenke registru dialyzovaných pacientů je poměr hemodialyzovaných k peritoneálně dialyzovaným 25,2 : 1 ve prospěch hemodialýzy. Tato korigovaná hodnota by dialyzační program posunula o něco výše v žebříčku, ale i tak je zřejmé, že program peritoneální dialýzy v ČR výrazně ustupuje hemodialyzačním metodám ve srovnání s našimi jižními a západními sousedy (v Německu je tento poměr 15,9 : 1 a v Rakousku 14,3 : 1). Naopak údaj ze Slovenska ukazuje na problematickou dostupnost peritoneální dialyzační léčby. Dostupnost transplantací je v ČR na velmi slušné úrovni, opět při užití údajů ročenky za rok 2023 vychází poměr jeden pacient s funkčním štěpem na jednoho pacienta v dialyzační léčbě.

Rozdíly v dostupnosti jednotlivých léčebných metod vycházejí z řady faktorů, část z nich může být pro konkrétní region specifická (např. vyšší prevalence peritoneální dialýzy ve Skandinávii). Dříve publikované práce ukázaly souvislost mezi ekonomickou silou vyjádřenou hrubým domácím produktem na obyvatele a zastoupením domácích dialyzačních

metod.² Transplantační program v ČR můžeme označit jako velmi úspěšný. Česká republika se dlouhodobě drží mezi deseti zeměmi s nejvyšším počtem transplantací ledvin na milion obyvatel. V celosvětovém žebříčku za rok 2024 patří ČR dokonce páté místo.³

V posledních letech můžeme sledovat nárůst domácích dialyzačních metod i v České republice, hlavně díky rozšiřování domácí hemodialýzy. Z pohledu kvality života představuje transplantační léčba optimální modalitu (byť zdaleka ne pro všechny pacienty). Domácí metody nepochybně přispívají k celkové kvalitě života v populaci nemocných s chronickým selháním ledvin a jejich rozšiřování dává smysl, obzvláště pro nemocné s minimální vyhlídkou budoucí transplantace. Politika zdravotní péče s důrazem na transplantační program a na domácí metody včetně peritoneální dialýzy se jeví jako nanejvýš smysluplná. Motivační opatření mohou mít charakter úhradový, legislativní či organizační. Jako inspirace mohou sloužit modely ze zemí s vysokým podílem těchto metod. Zastoupení těchto metod může sloužit jako ukazatel kvality péče. V rámci ČR je zřejmá určitá rezerva ve skromně využitém potenciálu peritoneální dialýzy.

Důsledně vedené epidemiologické registry jak na národní, tak na nadnárodní úrovni zůstávají vhodným nástrojem k hodnocení kvality programu náhrady funkce ledvin. Pro jejich interpretaci je důležitý důraz na co nejjednotnější metodiku reportování.

LITERATURA

1. Rychlík I, Lopot F, Potůček J, et al. Statistická ročenka dialyzační a transplantační léčby v České republice v roce 2023. Verze 6 [online]. Dostupné z: <https://www.nefro.cz/media/1106/ro%20C4%8Denka-2023-verze-6.pdf>
2. Van der Tol A, Stel VS, Jager KJ, et al. A call for harmonization of European kidney care: dialysis reimbursement and distribution of kidney replacement therapies. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:979–986.
3. International Registry in Organ Donation and Transplantation. IRODaT newsletter: International Registry in Organ Donation and Transplantation – final statistics 2024 [online]. Dostupné z: https://www.irodat.org/img/database/pdf/IRODaT_Newsletter_2024_final.pdf

Těhotenství po transplantaci solidních orgánů: přehled důkazů a doporučení

Katz-Greenberg G, Afshar Y, Bonn J, et al. Pregnancy after solid organ transplantation: Review of the evidence and recommendations.

Transplantation 2025;109:1483–1494.

KLÍČOVÁ SLOVA: těhotenství - rodičovství - transplantace - imunosuprese - doporučení

American Society of Transplantation Women's Health Community of Practice v roce 2023 zorganizovala konferenci, jejímž hlavním cílem bylo vytvořit konkrétní doporučení ohledně antikoncepce, těhotenství a vedení imunosuprese u příjemců solidních orgánů (SOTR). Tato doporučení, jak obecná, tak specifická pro jednotlivé orgánové transplantace, byla publikována v tomto článku.

Fyziologické změny provázející těhotenství postihují řadu orgánových systémů a zdravé funkční transplantované orgány (štěpy) jsou schopny se na ně adaptovat. Riziko komplikací však u transplantovaných pacientů zůstává vyšší. V rámci prekoncepčního poradenství má být kladen důraz na individuální přístup, vedení diskuse s oběma partnery a jejich aktivní účast na rozhodovacím procesu. Jeho součástí má být zhodnocení funkce štěpu, optimalizace jeho funkce, úprava imunosupresivní a konkomitantní léčby, edukace SOTR a plánování koncepce. Plánované těhotenství je spojeno s lepšími fetomaternálními výsledky a se zachováním funkce štěpu.

Hypertenze (gestační či chronická), preeklampsie a eklampsie jsou hlavními příčinami maternální a perinatální morbidity a mortality, včetně vyššího rizika růstové restrikce plodu, předčasného porodu, císařského řezu a zvýšení kreatininemie. Incidence preeklampsie u SOTR se pohybuje v rozmezí 14–37 % ve srovnání s 2–8 % u obecné populace. Prekoncepční kreatininemie $\geq 125 \mu\text{mol/l}$, chronická hypertenze a anamnéza preeklampsie představují kumulativní rizikové faktory preeklampsie. Po zohlednění komorbidit je preeklampsie asociována s 2,27krát vyšším relativním rizikem rozvoje chronického onemocnění ledvin a 4,9krát vyšším relativním rizikem nezvratného selhání ledvin. Hypertenze v těhotenství je spojena s vyšším rizikem ischemické choroby srdeční (14 % vs. 11 %) a cévní mozkové příhody (12 % vs. 5 %) ve srovnání s graviditou bez přítomné hypertenze. Ke snížení těchto

rizik je v těhotenství doporučeno dosažení cílové hodnoty krevního tlaku $\leq 130/80$ mm Hg a od 12. týdne gestace užívání kyseliny acetylsalicylové.

Gestační diabetes mellitus se vyskytuje u 8 % pacientek po transplantaci ledviny či jater, u 11 % pacientek po transplantaci srdce a u 32 % pacientek po transplantaci plic. Podobně jako u běžné populace se doporučuje jeho screening mezi 24. a 28. týdnem gravidity; u pacientek léčených kortikoidy nebo kalcineurinovými inhibitory je možné jej provést již mezi 16. a 18. týdnem. Snahou má být dosažení dobré kontroly glykemie s hodnotou glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) $< 6 \%$. Rutinní screening infekcí se neliší od běžné populace, větší důraz je však kladen na detekci a sanaci močových a respiračních infekcí. Příjemkyně solidních orgánů by měly být před těhotenstvím, případně během těhotenství očkovány s výjimkou vakcín kontraindikovaných po transplantaci.

Pokud těhotenství překročí první trimestr, je pravděpodobnost narození živého dítěte 96 %. Neonatální mortalita se pohybuje v rozmezí 1–3,8 %. Přestože je prevalence předčasného porodu (34.–37. gestační týden) vyšší, postnatální vývoj dětí se neliší od běžné populace. Podobně nebyl pozorován zvýšený výskyt vrozených vývojových vad. Procento potratů či mrtvých narozených dětí je obdobné jako u běžné populace (8–27 %). Přestože je doporučováno vedení porodu vaginální cestou a císařský řez má být indikován výhradně z porodnické indikace, jeho procento u SOTR je vyšší než u obecné populace (44–72 %). Nicméně způsob porodu nesouvisí se ztrátou štěpu během následujících dvou let. Neplánovaná koncepce zvyšuje riziko ztráty plodu a zároveň může mít nepříznivý dopad na matku i na štěp.

U pacientek po transplantaci ledviny gravidita nemá vliv na dlouhodobé přežití štěpu, přičemž míra jeho ztráty činí 9,4 % během dvou let po těhotenství. Naopak neplá-

novaná gravidita zvyšuje 2,45krát riziko akutní rejeckce a 2,18krát riziko ztráty štěpu během dvou let. Nejednoduché může být odlišení preeklampsie od rejeckce či kalcineurinové toxicity, které mohou probíhat pod obrazem narůstající proteinurie, kreatininemie a zhoršování krevního tlaku. Rejeckce během těhotenství se vyskytují až u 9 % pacientek.

U pacientek po transplantaci jater jsou výsledky těhotenství příznivější, s nejnižším výskytem gestační hypertenze, preeklampsie a s nejvyšším gestačním věkem i porodní hmotností novorozenců. Hlavními důvody jsou pravděpodobně nižší výskyt hypertenze, lepší renální funkce a nižší konkomitantní imunosuprese. Míra ztráty štěpu během dvou let po těhotenství je 3,5 %. Výskyt rejeckce se pohybuje v rozmezí 3,4–17 %.

U pacientek po transplantaci srdce je gravidita zatížena poměrně vysokým rizikem úmrtí, které dosahuje během

devíti let po těhotenství 33 %, při průměrném věku dítěte 10,8 roku. Rejeckce během těhotenství je vzácná, avšak v peripartálním období se vyskytuje u 5–12 % pacientek.

V porovnání s ostatními SOTR mají pacientky po transplantaci plic obecně nejhorší přežití. U 36–49 % pacientek je gravidita neplánovaná a maternální mortalita dosahuje 26–43 % během 6,9 roku po těhotenství, při průměrném věku dítěte 8,7 roku. Incidence rejeckce během těhotenství je obdobná jako u jiných SOTR a pohybuje se v rozmezí 3–9,4 %.

Pro úspěch těhotenství u SOTR je nezbytný multidisciplinární přístup s individuálním zhodnocením rizik, stabilní funkcí štěpu s minimálním odstupem od transplantace jeden rok (v případě transplantace plic dva roky), úprava imunosuprese a těsná monitorace koncentrací imunosupresiv nejen během gravidity, ale i v postpartálním období až do jejich stabilizace.

KOMENTÁŘ

MUDr. Silvie Rajnochová Bloudíčková, Ph.D., DBA

Reprodukční zdraví a rodičovství jsou nedílnou součástí kvality života transplantovaných pacientů ve fertilním věku. Od roku 1963, kdy bylo poprvé dokumentováno úspěšné těhotenství u příjemkyně ledviny od jejího identického dvojčete, jsou publikovány tisíce podobných případů u pacientů po orgánových transplantacích. Dosud však nebyla jasně formulována doporučení týkající se prekoncepčního a koncepčního managementu u SOTR.

Směrnice Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) s různou silou doporučení definují základní body týkající se ženské i mužské fertility u pacientů po transplantaci ledviny. Jednoznačně je ukotvena změna imunosupresivního režimu minimálně šest týdnů před plánovanou graviditou. Toto opatření se týká léčby mykofenolát mofetilem, která má být přerušena nebo změněna na azathioprin. Minimální doba od transplantace by měla být jeden rok za podmínek stabilní funkce štěpu s proteinurií ≤ 1 g/den.¹ Tato doporučení, tedy stabilní dobrá funkce štěpu, absence rejeckčních epizod, dosažení minimálního odstupem od transplantace, dobrá compliance s léčebným režimem, lze v principu převzít i pro ostatní SOTR.

Většina publikovaných prací se zaměřuje na gestační a neonatální problematiku, méně se zabývá dopadem na funkci štěpu a jejich přežívání. Metaanalýza z roku 2020 ukázala, že těhotenství může vést k mírnému zhoršení kreatininemie během dvou let po porodu. Dlouhodobá funkce štěpu však těhotenstvím ovlivněna nebyla a současně nebyly pozorovány signifikantní rozdíly v procentu ztrát štěpu v porovnání s nuliparami.² Recentní metaanalýza z roku 2025 potvrdila předchozí pozorování. Riziko selhání či ztráty štěpu a celková mortalita jsou srovnatelné mezi těhotnými a netěhotnými pacientkami. I přes nízkou incidenci rejeckce během gravidity je zvýšené riziko postpartální ztráty štěpu, ale dlouhodobá funkce štěpu není ovlivněna. Riziko fetomaternálních kompli-

kací, zhoršení či ztráty funkce štěpu se zvyšuje s preexistující renální dysfunkcí. Pacientky po transplantaci ledviny s glomerulární filtrací < 50 ml/min/1,73 m² a proteinurií $> 0,5$ g/den před těhotenstvím mají vyšší riziko progresivní renální dysfunkce, maternálních (hypertenze, preeklampsie, předčasný porod) a fetálních (předčasný porod, nízká porodní hmotnost, intrauterinní růstová restrikce) komplikací, fetální a perinatální mortality.³

Metaanalýza z roku 2024 zahrnující 109 studií s téměř osmi tisíci graviditami u pacientek po transplantaci ledviny ukázala, že nejvyšší riziko komplikací bylo zaznamenáno v období 2–3 let po transplantaci.⁴ Z tohoto důvodu by měly pacientky ve fertilním věku během prvních dvou let po transplantaci užívat účinnou antikoncepci. Obecně není doporučováno nitroděložní tělíčko, ale kombinovaná hormonální antikoncepce.^{5,6}

Všechna imunosupresiva procházejí placentou, jednoznačnou teratogenitu vykazuje pouze mykofenolát mofetil, a proto je nezbytné jeho vysazení nebo výměna. U pacientek léčených inhibitory mTOR (sirolimus, everolimus) se doporučuje jejich vysazení nebo úprava imunosupresivního režimu z důvodu vyššího rizika maternálních komplikací. U pacientek léčených jinými molekulami (basiliximab, antithymocytární globulin, intravenózní imunoglobuliny, rituximab) jsou k dispozici pouze limitovaná data. Recentně byly publikovány případy úspěšných těhotenství u pacientek léčených belataceptem.⁷ Kojení není doporučováno u pacientek léčených mykofenolát mofetilem a inhibitory mTOR pro nedostatek dat. U ostatních imunosupresiv je kojení možné, neboť jeho benefity jednoznačně převažují. K minimalizaci koncentrací imunosupresiv v mateřském mléce se doporučuje odstup čtyř hodin od jejich požití.^{8,9}

Závěrem lze říci, že díky současným terapeutickým možnostem a multidisciplinárnímu přístupu je možné úspěšně naplnění rodičovství při současném uchování funkce štěpu.

LITERATURA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):S1–S155.
2. Van Buren MC, Schellekens A, Groenhof TKJ, et al. Long-term graft survival and graft function following pregnancy in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2020;104:1675–1685.
3. Kanbay M, Brinza C, Ozbek L, et al. Long-term impact of pregnancy on mortality and graft outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2025;57:3773–3786.
4. Mustafa MS, Noorani A, Abdul Rasool A, et al. Pregnancy outcomes in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Womens Health (Lond)* 2024;20:17455057241277520.
5. French VA, Davis JS, Sayles HS, et al. Contraception and fertility awareness among women with solid organ transplants. *Obstet Gynecol* 2013;122:809–814.
6. Krajewski CM, Geetha D, Gomez-Lobo V. Contraceptive options for women with a history of solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013;95:1183–1186.
7. Coscia L, Cohen D, Dube GK, et al. Outcomes with belatacept exposure during pregnancy in kidney transplant recipients: a case series. *Transplantation* 2023;107:2047–2054.
8. Gonzalez Suarez ML, Parker AS, Cheungpasitporn W. Pregnancy in kidney transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis* 2020;27:486–498.
9. Song SC, Kumar V. Pregnancy in a kidney transplant patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:120–122.

Nefrotický syndrom: diagnóza začíná vyšetřením moči

MUDr. Petar Veruovič; MUDr. Vojtěch Petr, Ph.D.; prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

KLÍČOVÁ SLOVA: nefrotický syndrom - nemoc minimálních změn - lumbální punkce - pleurální výpotek - diferenciální diagnostika

Úvod

Nefrotický syndrom je velmi častou příčinou otoků u dětí, zatímco u dospělých jde o velmi vzácnou příčinu.¹ Vzhledem k tomu, že stanovení diagnózy nefrotického syndromu je jednoduché a nenákladné, mělo by být vyšetření moči standardní součástí diferenciální diagnostiky otoků u dospělých. Na uvedených případech chceme ukázat, jak mohlo vyšetření moči uchránit dvě pacientky před zbytečně invazivními vyšetřeními.

Kazuistika I – diagnóza nefrotického syndromu z likvoru

První případ zachycuje 45letou pacientku, která byla neurologem referována na Klinikou nefrologie IKEM. Pacientka měla obtíže tři měsíce, byla opakovaně vyšetřována praktickým lékařem pro otoky dolních končetin, nechutenství a zpěněná moč. V laboratorních vyšetřeních byla dokonce zachycena proteinurie na tři kříže (3+), ale tento výsledek nevyvolal další reakci. Protože byla zjištěna mírně zvýšená koncentrace lidského epididymálního proteinu 4 (HE4), byla pacientka odeslána na vyšetření výpočetní tomografií (CT) břicha a malé pánve, kde byly zjištěny pouze pozánětlivé změny na děloze. Gynekologické vyšetření bylo také negativní. Klinicky byly stále patrné otoky dolních končetin po kolena, a vzhledem k negativnímu nálezu na CT i při gynekologickém vyšetření byly doporučeny kompresní punčochy, avšak bez efektu. Stav se dále komplikoval bolestmi hlavy, mírnou poruchou vizu a světloplachostí. Pro nově zjištěnou hypertenzi byl do terapie přidán kombinovaný přípravek losartanu s hydrochlorothiazidem, který měl minimální vliv na bolesti hlavy, ale značně příznivý efekt na otoky. Pro přetrvávající bolesti hlavy byla pacientka nakonec hospitalizována na neurologii, kde po vyloučení hrubé patologie na CT byla provedena lumbální punkce. Jediným významným

nálezem byla těžká hypoalbuminorhachie, která si vyžádala analýzu séra; byla zjištěna těžká hypoalbuminemie, následovalo vyšetření moči a pacientka byla týž den referována na nefrologii k provedení biopsie ledviny.

U nás byla laboratorně zjištěna normální glomerulární filtrace 93 ml/min/1,73 m², v moči nefrotická proteinurie (poměr protein/kreatinin [PCR] 567 g/mol) a hypoalbuminemie 19,5 g/l. Imunologické vyšetření bylo zcela negativní a hodnoty komplementu se nacházely v normálních mezích. V biopsii byl zjištěn nález odpovídající minimal change disease / fokálně segmentální glomeruloskleróze (MCD/FSGS), sklerotické změny nebyly zachyceny; v elektronovém mikroskopu byla nalezena fúze pedicelů ve více než 80 %. Nález byl uzavřen jako MCD a byla zahájena kortikoterapie s velmi dobrou odpovědí, neboť již po třech týdnech bylo dosaženo úplné remise.

Kazuistika II – diagnóza nefrotického syndromu z pleurální punkce

Druhý případ zachycuje 29letou pacientku, která byla referována pneumologem. Subjektivní obtíže trvaly asi jeden měsíc, dominující byly ostré bodavé bolesti na hrudníku, produktivní kašel a progredující dušnost. Posléze se objevily otoky dolních končetin. Praktickým lékařem byla pacientka odeslána rovnou na rentgenové vyšetření hrudníku, kde byly zjištěny výpotky, a proto byla odeslána k pneumologovi. Bylo provedeno CT vyšetření hrudníku a pleurální punkce, při níž bylo evakuováno asi 400 ml tekutiny, biochemicky hodnocené jako transudát. V rámci biochemického vyšetření výpotku byla laboratorně zjištěna také těžká hypoalbuminemie; následovalo vyšetření moči a pacientka byla týž den referována na nefrologii k provedení biopsie ledviny.

U nás byla laboratorně zjištěna mírně snížená glomerulární filtrace – 69 ml/min/1,73 m², v moči erytrocyturie,

nefrotická proteinurie (PCR 458 g/mol) a hypoalbuminemie 18 g/l. V biopsii byla poté ověřena lupusová nefritida třídy IV-G (A) bez chronických změn. Následně byly zjištěny vysoce pozitivní koncentrace antinukleárních

protilátek (ANA), protilátek proti dvouvláknové DNA (anti-dsDNA), pozitivní antifosfolipidové protilátky a snížené složky komplementu C3 a C4. Byla zahájena léčba kortikoidy, mykofenolát mofetilem a hydroxychlorochinem.

KOMENTÁŘ

Nefrotický syndrom je definován těžkou proteinurií (arbitrárně stanovenou na 3,5 g/den) a jejími následky, jako jsou hypoalbuminemie, otoky, hypercholesterolemie a vyšší riziko tromboembolismu. Protože je nefrotický syndrom spíše vzácnou příčinou otoků, je pochopitelné, že nepatří do typické diferenciální diagnostiky. Na druhou stranu je jeho vyloučení velmi jednoduché, neboť vyžaduje pouze chemické vyšetření moči.

Společným jmenovatelem výše uvedených případů je skutečnost, že diagnózu bylo možné stanovit rychle, levně a bez nutnosti dalších intervencí, pokud by byla vyšetřena moč a výsledky správně interpretovány. Protože se tak ale nestalo, byla jedna pacientka vystavena dvěma CT vyšetřením a lumbální punkci a druhá CT hrudníku a punkci pleurálního výpotku.

U pacientů bez porušené hematoencefalické bariéry jsou koncentrace albuminu v likvoru odrazem jeho sérových hodnot,² což pravděpodobně vysvětluje, proč byla u první pacientky zjištěna hypoalbuminorhachie. To, že hypoalbuminorhachie není popisována jako typická součást nefrotického syndromu, je nejspíš dáno tím, že se u naprosté většiny pacientů s nefrotickým syndromem lumbální punkce neprovádí. U těžké pacientky dominovaly bolesti hlavy. Protože je tromboembolická nemoc klasickou komplikací nefrotického syndromu, bylo nutné pomýšlet na trombózu žilních splavů. Trombóza žilních splavů je ale velmi vzácná; odhaduje se, že postihuje přibližně 12 pacientů na milion obyvatel ročně.³ U pacientů s nefrotickým syndromem jde o zcela výjimečnou komplikaci, popsány jsou pouze jednotky případů.⁴ V našem případě byla trombóza splavů vyloučena, a etiologie bolestí hlavy tak zůstala nejasná. Přestože klinický obraz poměrně dobře odpovídá diagnóze idiopatické intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri), hypoalbuminemie není považována za typickou příčinu a v literatuře se bolesti hlavy jako projevy nefrotického syndromu neuvádějí.

U druhé pacientky dominovaly respirační příznaky – pleurální bolesti, nejspíše jako projevy serozitidy při lupusu, a dušnost. Přesto však měla v době vyšetřování již symetrické otoky dolních končetin, které opět mohly lékaře navést k vyšetření moči. To by odhalilo hematurii a proteinurii a vedlo by k čas-

nější diagnóze nefrotického syndromu bez nutnosti pleurální punkce.

Nemoci ledvin v sobě skrývají dualitu jednoduchosti a komplexnosti. Na jednu stranu je velmi jednoduché a levné otestovat, zda jsou ledviny v pořádku, či nikoli. Vyšetřením krevního tlaku, kreatininu, poměru albumin/kreatinin v moči (uACR) a močového sedimentu lze s vysokou pravděpodobností vyloučit renální patologii, a pokud je doplněno ještě zobrazovací vyšetření, je jistota téměř úplná. Na druhou stranu, pokud jde o diagnostiku konkrétních onemocnění ledvin, musíme se téměř vždy spolehnout na biopsii ledvin.⁵

Vyšetření moči, někdy označované jako „biopsie chudého nefrologa“, umožňuje odhalit patologii ledvin rychle, jednoduše a velmi levně. V poslední době navíc neustále voláme po provádění stanovení uACR jako základního screeningového vyšetření. Ve výše uvedených případech došlo k opoždění diagnózy o týdny až měsíce, což se již mohlo projevit horší funkcí ledvin v důsledku opožděného zahájení terapie jen proto, že nebyla správně použita a interpretována adekvátní vyšetření.

Navzdory posunům v léčbě glomerulonefritidy a ve zlepšených možnostech nefroprotektivní léčby jsou nemoci ledvin stále zachycovány v pokročilých stádiích, kdy jsou naše terapeutické možnosti značně omezené. Chronické onemocnění ledvin zůstává dlouho nediagnostikováno především proto, že se až do pozdních stadií v klinickém obraze v podstatě neprojevuje a diagnostika závisí na laboratorních vyšetřeních. Aktuální znění vyhlášky Ministerstva zdravotnictví o preventivních prohlídkách na toto reaguje, a nově se objevuje vyšetření uACR jak ve vstupní prohlídce, tak v preventivních prohlídkách rizikových pacientů (diabetes mellitus, hypertenze, kardiovaskulární onemocnění, věk nad 50 let). Vyšetření odhadované glomerulární filtrace a uACR při preventivní prohlídce přitom umožňují zachytit chronická onemocnění ledvin a včas zahájit léčbu. Jak ukazují tyto kazuistiky, svou roli musí sehrát také osvěta o onemocněních ledvin mezi lékaři ostatních specializací, stejně tak jako vytvoření jednoduchých nástrojů umožňujících správnou interpretaci laboratorních vyšetření napříč medi-
cinskými obory.

LITERATURA

1. Vestergaard SV, Birn H, Jensen SK, et al. Twenty-four-year trends in incidence and mortality of nephrotic syndrome: a population-based cohort study. *Epidemiology* 2023;34:411–420.
2. Liddel SA, Dziegielewska KM, Møllgård K, et al. Cellular specificity of the blood-CSF barrier for albumin transfer across the choroid plexus epithelium. *PLoS One* 2014;9:e106592.
3. Zhou LW, Yu AXY, Ngo L, et al. Incidence of cerebral venous thrombosis: a population-based study, systematic review, and meta-analysis. *Stroke* 2023;54:169–177.
4. Xu H, Chen K, Lin D, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in adult nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2010;74:144–149.
5. Petr V, Zahrádka I. Biopsie ledvin u mladých pacientů. *Farmakoter Rev* 2025;10:123–127.

Historie umělé ledviny ve světě

MUDr. Jana Lachmanová

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

V roce 2025 uplynulo 80 let od první úspěšné klinické hemodialýzy pomocí umělé ledviny ve světě, v České republice byl tento výkon poprvé proveden o 10 let později. Ve Spojených státech amerických se používaly především Kolffovy umělé ledviny, v Evropě pak Alwallovy – v roce 1955 jich bylo pět: v Lundu, Hamburgu, Vídní, Curychu a v Praze. Další rozvoj léčby umělou ledvinou nastal v 60. letech minulého století a souvisí s vytvořením trvalých cévních přístupů, které umožňovaly opakované napojení pacienta na umělou ledvinu (Scribnerův shunt v roce 1960 a arteriovenózní fistule Cimino–Brescia–Appell v roce 1965). V dalších letech vznikaly kvalitnější umělé ledviny, dialyzátory, dialyzační roztoky, a nakonec i nové metody – dnes dominující hemodiafiltrace. Od konce 60. let minulého století se hemodialýza rozšířila i na pacienty s chronickým selháním ledvin budováním hemodialyzačních středisek v různých zemích světa, s rozdílnou dostupností péče. Dominantní zůstávají dodnes USA a Japonsko s prevalencí > 1 000 pacientů / 1 milion obyvatel, naopak chudé státy Afriky mají prevalenci < 100. Ve světě závisí rozvoj dialyzační léčby na ekonomickém stavu země a financování systému zdravotnictví.

KLÍČOVÁ SLOVA: hemodialýza – domácí hemodialýza – transplantace ledvin – hemodiafiltrace – dialyzační technologie – dialyzační roztok

Jak to všechno začalo – historie umělé ledviny

Thomas Graham byl skotský chemik, který se stal známým ve 2. polovině 19. století jako „Father of dialysis“, protože popsal význam slova dialýza – fyzikálního jevu spočívajícího v oddělování látek o různé molekulové hmotnosti z roztoků pomocí semipermeabilní membrány dvěma transportními mechanismy: difúzí a filtrací (konvekci). Tento princip se stal klíčovým konceptem umělé ledviny.

V roce 1913 vyšel v londýnských Times článek s názvem „An artificial kidney“, který představoval první krok do budoucnosti. Popisoval první dialyzační přístroj určený pro psa. Zhotovili jej Američané J. Abel, L. Rowntree a B. Turner a nazvali jej „vividifusion“. Psovi byla odebrána krev, která byla spolu s hirudinem vedena do celofánové trubice. Ta byla volně navinuta kolem bubnu ponořeného do roztoku soli a dextrózy a pomalu se otáčela. Z krve se tak odstraňovala močovina i další látky. Jejich práce položila základy budoucí léčby selhání ledvin.

Georg Haas (1886–1971), německý lékař z Giessenu, provedl na své umělé ledvině v roce 1924 první hemodialýzu. V dalších letech dialyzoval celkem 11 pacientů s uremií a vždy jim odebíral krev a převáděl ji do svého přístroje – umělé ledviny. Všichni pacienti však nakonec zemřeli. Při

svých prvních pokusech použil hirudin jako antikoagulant, později ve 30. letech začal používat také heparin.

Skutečné průkopníky umělé ledviny ve světě ukazuje **obrázek 1**.

J. W. Kolff (1911–2009) byl holandský lékař, který v roce 1938 v univerzitní nemocnici v Groningenu přijal 22letého pacienta s uremií. Rozpoznal typické projevy tohoto onemocnění: extrémně vysoký krevní tlak, následnou ztrátu zraku, zažívací potíže a velmi vysoké hodnoty močoviny, kdy se její krystalky draly kůži ven a vyvolávaly úporné svědění. Pacient nakonec upadl do bezvědomí a krátce poté zemřel. Tato zkušenost byla pro Kolffa impulsem zabývat se možností technické náhrady funkce ledvin. Věděl o pokusech G. Haase i o americké „ledvině“ použité u psa a také o procesu dialýzy. Navštívil svého učitele biochemie profesora Brinkmana, který mu ukázal vhodný materiál pro experiment – německý celofán používaný jako střívko na výrobu párků. Kolff provedl jednoduchý pokus: 45 cm dlouhé celofánové „střívko“ uzavřel na obou koncích, naplnil jej 25 ml krve a přidal 100 mg močoviny. Trubicu upevnil na desku, kterou ponořil do fyziologického roztoku a pohyboval s ní sem a tam. Po 15 minutách odebral z celofánové trubice vzorek a zjistil, že koncentrace močoviny je nulová. Byl překvapen a začal počítat: kdyby



OBR. 1 Průkopníci umělé ledviny ve světě. J. W. Kolff (1911–2009) z Holandska a jeho umělá ledvina (1945) (vlevo); Nils Alwall (1904–1986) ze Švédska a jeho umělá ledvina (1946) (vpravo).

Z archivu autorky

naplnil 10 m celofánové trubice 500 ml krve s močovinou a pohyboval jí ve fyziologickém roztoku, mohl by za 15 minut odstranit asi 2 g močoviny. Na základě těchto úvah začal sestavovat svůj přístroj – tzv. bubnovou ledvinu, v níž se válec s membránou otáčel v nádobě připomínající necky. V roce 1940 odešel do malé nemocnice v Kampenu, kde v místnosti ve sklepě pracoval již s malým týmem – dvěma sestrami, jednou laborantkou a medikem J. van Noordwijkem. V letech 1943–1945 zde dialyzoval 15 pacientů s chronickým selháním ledvin a pokročilou uremií. Všichni pacienti zemřeli, i když byly zaznamenány i přechodné momenty zlepšení klinického stavu a laboratorních hodnot. Přístroj si proto vysloužil přezdívku „smrtící stroj“. Kolff však věděl, že musí přístroj použít u pacienta s náhlým selháním ledvin, kde by mohl být úspěšnější.

Dne 3. září 1945 byla na chirurgické oddělení nemocnice přivezena z vězeňského tábora 67letá žena Sofie Schafstadvová s horečkou, žloutenkou, v bezvědomí a s krevním tlakem 250/160 mm Hg. Chirurg indikoval cholecystektomii, ale vzhledem k těžkému stavu pacientky zahájil léčbu sulfonamidy. Na konzilium byl opakovaně přizván dr. Kolff pro vysokou hodnotu močoviny (2 g/l). Dne 6. září horečka klesla a léčba sulfonamidy byla ukončena. Dne 9. září Kolff zjistil, že pacientka je v uremickém kómatu, a rozhodl se pokusit o léčbu pomocí umělé ledviny. Dne 11. září dosáhla koncentrace močoviny 4 g/l a byla zahájena dialýza. Ta trvala 11 hodin, během nichž krevní tlak klesl na 160/80 mm Hg a koncentrace močoviny se snížila na 1,2 g/l. Přístrojem proteklo přibližně 80 litrů krve. Kolff se obával dalšího zklamání, které již několikrát zažil. 12. září se však pacientka probudila z bezvědomí, objevila se diuréza, která rychle narůstala, a koncentrace močoviny dále klesala. Tento případ byl důkazem, že

umělá ledvina může zachránit život pacientům s akutním selháním ledvin. Pacientka byla propuštěna z nemocnice i z vězení, žila u svého syna nedaleko Utrechtu a zemřela v roce 1951, tedy šest let po první hemodialýze.

Kolff se ve své vlasti nedočkal výrazného uznání ani pochvaly a svou umělou ledvinu si ani nenechal patentovat. Prvních pět přístrojů proto poslal do Haagu, Londýna, Amsterdamu, Krakova a New Yorku. V roce 1947 obdržel pozvání na konferenci v USA (Atlantic City), kde se někteří lékaři začali o jeho přístroj zajímat, včetně slavného nefrologa J. P. Merrilla. První hemodialýza v USA byla provedena v New Yorku až v roce 1948. Někteří američtí lékaři však byli k přístroji skeptičtí a tvrdili, že dlouhodobá náhrada funkce ledvin není možná. Přesto americké úřady v roce 1949 uznaly léčbu umělou ledvinou za standardní léčebnou metodu při selhání ledvin. Přístroj se významně osvědčil během války v Koreji (1950–1953), kdy úmrtnost vojáků po těžkých zraněních komplikovaných selháním ledvin klesla z 80 % na 50 %. Kolff se definitivně přesunul do USA v roce 1950 na kliniku v Clevelandu, kde umělou ledvinu dále zdokonaloval a vyrobil dalších 40 přístrojů, již z nerezové oceli. Na klinice mohl pacienty dialyzovat pouze v noci, po skončení ordinačních a operačních hodin.

Světového rozšíření však hemodialýza dosáhla až po zavedení Scribnerova zkratu v roce 1960, který umožnil opakované a relativně jednoduché napojení pacienta na umělou ledvinu. Díky tomu začala vznikat dialyzační střediska i pro pacienty s chronickým selháním ledvin.

Další významný rozvoj hemodialýzy nastal po roce 1966, kdy byla poprvé provedena arteriovenózní fistule cévním chirurgem C. Appelem na návrh interních lékařů M. Brescia a J. Cimina v nemocnici pro válečné veterány v Bronxu. Tento cévní přístup je dodnes považován za zlatý standard pro hemodialýzu.



OBR. 2 J. W. Kolff (první zleva), J. Erben u umělé ledviny, Y. Nosé (první zprava)

Z archivu autorky

Kolff je považován za jednoho z nejvýznamnějších lékařů 20. století a bývá označován jako „otec umělých orgánů“, jimž se v USA dlouhodobě věnoval. Byl oceněn 12 čestnými doktoráty a více než 120 mezinárodními oceněními. U profesora Kolffa se školovalo mnoho lékařů nejen z USA, ale i z Evropy. Jedním z nich byl také MUDr. Josef Erben z Hradce Králové, pozdější profesor, který v roce 1966 absolvoval roční stáž v Clevelandu u „otce umělé ledviny“ na přímluvu profesora J. Broda (obr. 2).

Nils Alwall (1904–1986), švédský profesor Univerzity v Lundu, zhotovil také vlastní umělou ledvinu a dne 3. září 1946 úspěšně dialyzoval prvního pacienta s akutním selháním ledvin po dobu 6 hodin. Alwallova umělá ledvina byla konstrukčně odlišná od Kolffovy, protože dialyzační roztok v ní trvale protékal kolem navinuté dialyzační hadice s krví pacienta a současně umožňoval i ultrafiltraci. Alwall je považován za průkopníka také dalších metod, zejména izolované ultrafiltrace a hemofiltrace. Byl spoluzakladatelem firmy Gambro, jejíž dialyzační monitory byly velmi oblíbené i v České republice v 90. letech minulého století až do doby zániku společnosti. Prof. Alwall se často účastnil odborných akcí, mimo jiné i druhého mezinárodního nefrologického kongresu v Praze v roce 1963, který byl poprvé konán pod záštitou International Society of Nephrology.

Zajímavý byl případ jednoho jeho pacienta s nefrotickým syndromem, u něhož po dobu šesti týdnů prováděl izolovanou ultrafiltraci a odstranil tak přibližně 30 litrů tekutin. Alwall se také významně zasloužil o budování sítě hemodialyzačních středisek ve Švédsku – v roce 1972 jich bylo 19 a v roce 1982 již 32.

V historii umělé ledviny bývá uváděn ještě třetí průkopník – Gordon Murray z Kanady. Ten spolu se svým kolegou dr. Roschlauem vyvinul v 50. letech přístroj nazvaný „Murray–Roschlau artificial kidney“. Ještě před oznámením výsledků a podáním patentu však jeden z inženýrů z jeho týmu ukradl konstrukční návrhy a odešel do Německa, kde začal podobný přístroj vyrábět a prodávat. Původní autoři tak postupně upadli v zapomnění.

V 60. letech se objevil dialyzační monitor, jehož autorem byl norský urolog Fred Kiil (obr. 3). Přístroj měl podobu velké dialyzační desky s membránou z cuprophanu a nebylo u něj nutné používat krevní pumpu. Používal jej také B. H. Scribner v Seattlu a krátce byl zaveden i v Praze na II. interní klinice Všeobecné fakultní nemocnice. Kolff i Merrill však v té době preferovali především cívkové dialyzátory.

Technický vývoj dialýzy pokračoval i v dalších desetiletích. V 50. letech minulého století vznikly v USA dialyzační monitory společnosti Travenol podle Kolffa a Watschingera (1956), později vyráběné firmou Baxter Travenol



OBR. 3 Umělá ledvina Kiil

Z archivu autorky

(obr. 4 – první zleva v obou řadách). Tyto přístroje pracovaly ještě s recirkulačním systémem, kdy byl dialyzátor (cívka) ponořen v dialyzačním roztoku. Každou minutu však přitékalo přibližně 500 ml čerstvého dialyzačního roztoku a stejné množství přepadem odtékalo do odpadu. Tento typ dialyzačního monitoru byl od roku 1967 používán také v Československu, ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze na II. interní klinice dokonce až do roku 1987. Největší a nejtěžší součástí přístroje byla nádrž na dialyzační roztok o objemu 120 litrů, který se připravoval ze 4 litrů dialyzačního koncentrátu a 116 litrů vodovodní vody. Přístroj byl vybaven dialyzační i krevní pumpou a během

hemodialýzy se kontinuálně podával heparin (20 000 IU v 500 ml fyziologického roztoku) po dobu 8–10 hodin. Tyto přístroje ještě neměly detektor vzduchu, a dialyzační sestry proto vizuálně kontrolovaly hladinu heparinového roztoku v infuzní láhvi, protože při nedostatečném průtoku krve do dialyzátoru si pumpa mohla nasát heparinový roztok a následně i vzduch, což představovalo riziko vzduchové embolie. Velké ultrafiltrace, například odstranění 4 litrů tekutin během hemodialýzy, bylo obtížné dosáhnout a často se provádělo zvýšením venózního tlaku pomocí tlacky nebo peánu. Bezpečnost hemodialýzy tak byla do značné míry závislá na zkušenostech dialyzačních sester a lékařů.



OBR. 4 Umělé ledviny 20. století – přístroje Travenol (první sloupec v obou řadách); ostatní typy byly nebo jsou používány na našich hemodialyzačních střediscích

Z archivu autorky



OBR. 5 Zleva: cívkový, deskový a kapilární dialyzátor

Do historie české dialyzační techniky patří také tzv. Hradecký systém, kdy pod vedením MUDr. Josefa Erbeny a ve spolupráci s pracovníky ZVÚ (Závodů vítězného února) v Hradci Králové byl navržen dialyzační systém a uveden do provozu v roce 1968. Skládal se ze šesti monitorů s centrálním rozvodem dialyzačního roztoku a cívkovými dialyzátory. Denně bylo možné dialyzovat 12–18 pacientů, což v době velkého nedostatku dialyzační kapacity představovalo významný pokrok. Tento systém byl zaveden také do dalších zdravotnických zařízení, například v Plzni, Českých Budějovicích, Olomouci, Košicích i v tehdejší NDR.

Technický vývoj dialýzy ve světě postupoval rychleji než u nás, nicméně v současnosti jsou všechna hemodialyzační střediska v České republice vybavena moderní technikou. Dominují zde především dvě společnosti – B. Braun Avitum a Fresenius Medical Care. Moderní dialyzační monitory jsou řízeny počítačem, který podle zadaných údajů na začátku výkonu (délka dialýzy, krevní průtok, počáteční a cílová hmotnost pacienta a další parametry) automaticky řídí průběh hemodialýzy. Během výkonu lze kdykoli sledovat například křivku ultrafiltrace, hodnoty krevního tlaku či ukazatel dialyzační účinnosti Kt/V. Přístroje jsou vybaveny řadou bezpečnostních prvků, jako jsou snímače arteriálního a venózního tlaku, snímač vstupního tlaku před dialyzátorem pro detekci srážení krve, detektor vzduchových bublin a další alarmové systémy.

Pro obsluhující personál je dnes hemodialýza výrazně bezpečnější a technicky přehlednější. Přesto je nezbytné, aby byl dialyzační personál důkladně vyškolen pro rutinní provoz a aby byl na každém hemodialyzačním středisku k dispozici aktuální provozní manuál.

Dialyzátor

Dialyzátor je nejdůležitější součástí umělé ledviny, ve které probíhá vlastní očišťovací proces – dialýza. Od konce 60. let minulého století se používaly tři základní typy dialyzátorů: cívkový (coil), deskový a kapilární (obr. 5).

Cívkový dialyzátor vyvinuli v roce 1956 W. Kolff a B. Watschinger ve spolupráci s firmou Baxter. Měl plnicí objem přibližně 500 ml a zasouval se do kotlíkové nádoby v horní části dialyzačního monitoru. Kolem cívky přitékal dialyzační roztok rychlostí přibližně 500 ml/min a stejným množstvím opět odtékal (tzv. recirkulační systém). Dialyzační membránu tvořila přírodní celulóza označovaná jako cuprophan. Zpočátku k nám byly cívky pouze dováženy, od konce 60. let minulého století se však začaly vyrábět v pražské pobočce podniku Transport a později v Dalečíně, kde se ročně vyrábělo 60–70 tisíc kusů až do druhé poloviny 80. let. Tyto československé cívky však často vykazovaly nižší kvalitu a docházelo k častým rupturám dialyzační membrány. To vedlo k různě velkým ztrátám krve do dialyzačního roztoku a jediným řešením bylo ukončení hemodialýzy, výměna cívky a opětovné zahájení výkonu. Ztráty krve u pacientů mohly být značné a bylo nutné je rychle nahradit transfúzí erytrocytární masy, protože v té době byla u dialyzovaných pacientů běžná hodnota hematokritu kolem 20 %. Do měsíčních rozborů dialyzační léčby jsme na našem hemodialyzačním středisku zapisovali jak počet ruptur cívky, tak počet transfúzí.

Po období cívkových dialyzátorů následoval krátký přechod na československý deskový dialyzátor Chiraplat DD1 a DD2 (pro provoz náročný) a později i na menší typ Chiraplat DDJ (1985–1991) o rozměrech přibližně 5 cm × 5 cm × 25 cm. Deskový dialyzátor Gambro Lundia plate jsme na našem středisku používali jen výjimečně, zejména u pacientů s tendencí ke srážení krve v dialyzátoru a preventivně u pacientů v pooperačním stavu.

Kapilární dialyzátor, jehož autorem byl americký výzkumník R. Stewart (1964), je dodnes nejrozšířenějším typem dialyzátoru. Má výrazně menší plnicí objem, obvykle méně než 150 ml. Je dlouhý přibližně 25–30 cm a váží 200–300 g. Skládá se z pouzdra, ve kterém je uloženo několik tisíc kapilárních vláken o průměru 150–200 μm a tloušťce stěny přibližně 50 μm. Pokud bychom všechna tato vlákna spojili za sebou, jejich celková délka by dosahovala přibližně 1 km. Na obou koncích pouzdra jsou vstupy a výstupy pro krev i dialyzační roztok, který protéká mezi kapilárami v protisměru proti proudu krve.

Technický pokrok dialyzačních monitorů umožnil ve druhé polovině 70. let přechod na jednopřůtočný systém (single-pass). V Československu se však začal používat později, zejména v 80. a především v 90. letech minulého století, spolu s dovozem dialyzačních monitorů firem Gambro (např. AK 10), Fresenius a dalších, a současně s dovozem kapilárních dialyzátorů. První používanou dialyzační membránou byl cuprophan, který nebyl optimálně biokompatibilní. Jeho dlouhodobé používání sice jen vzácně vyvolávalo alergické reakce, ale výrazně vedlo ke zvýšení koncentrace β₂-mikroglobulinu v krvi a u mnoha pacientů ke vzniku bolestivého syndromu karpálního tunelu, který často vyžadoval chirurgické řešení. V současnosti dominují syntetické membrány,

především z polysulfonu, někdy s přidavkem polyvinylpyrrolidonu. V minulosti se používaly také membrány z polyamidu nebo polykarbonátu. Jednotlivé membrány se liší například permeabilitou, velikostí pórů, tloušťkou stěny, elektrickým nábojem a dalšími parametry. Dnes je k dispozici také membrána na bázi celulózy modifikované triacetátem, která se používá u pacientů alergických na syntetické membrány. Velmi důležitým parametrem je biokompatibilita membrány, tedy snášenlivost umělého materiálu s krví pacienta. Kontakt mezi krví a membránou v dialyzátoru nesmí vyvolat toxické, zánětlivé ani imunologické reakce. Nesnášenlivost materiálu se může projevit alergickou reakcí různé intenzity – zarudnutím, dušností nebo poklesem krevního tlaku. Nejzávažnější formou je tzv. first use syndrome, tedy šokový stav, který se může objevit při první hemodialýze nebo při změně dialyzátoru na typ s jinou membránou. Při zahájení hemodialýzy je proto vhodné začínat s nižším průtokem krve (méně než 100 ml/min) a během prvních 10 minut jej postupně zvyšovat.

Dialyzátory jsou dnes sterilizovány gama zářením nebo párou, dříve se používala sterilizace ethylenoxidem, který byl častým zdrojem alergických reakcí. Každý dialyzátor má svou technickou charakteristiku uvedenou v dokumentaci výrobce. Lékař, který dialyzátor pro pacienta vybírá, musí znát jeho základní parametry: typ membrány (včetně tloušťky stěny), velikost dialyzační plochy (0,5–2,3 m²), způsob sterilizace (pára, gama záření), plnicí objem (obvykle 100–150 ml) a ultrafiltrační koeficient (KUF), který se udává v ml/h.

Podle hodnoty KUF rozlišujeme dialyzátory:

- ! nízkopropustné (low flux) s KUF < 20 ml/h/mm Hg,
- ! vysokopropustné (high flux) s KUF ≥ 40 ml/h/mm Hg, používané zejména pro hemodiafiltraci.

Dalším důležitým parametrem je clearance, která vyjadřuje, jaký objem krve je po průtoku dialyzátorem za jednotku času očištěn od určité látky (např. močoviny, kreatininu, fosfátů nebo vitamínu B₁₂). Udává se v ml/min. Obecně platí, že při potřebě vyšší ultrafiltrace volíme dialyzátory s vyšším KUF, zejména při hemodiafiltraci. Pokud nepožadujeme velkou ultrafiltraci, pak zvolíme dialyzátor typu low flux. Lékař musí těmto parametrům dobře rozumět, aby pro pacienta zvolil vhodný dialyzátor i optimální dialyzační metodu. U vysoce propustných membrán (např. Theralite nebo Theranova) byly popsány ztráty albuminu během hemodialýzy, proto výrobci doporučují pravidelnou kontrolu jeho hladiny. V současnosti se pro hemodiafiltraci používají převážně syntetické membrány v kombinaci s vysokým krevním průtokem (kolem 400 ml/min), což výrazně zvyšuje efektivitu dialyzační léčby.

Dialyzační roztok

Dialyzační roztok v počátcích hemodialýzy používal k úpravě acidobazické rovnováhy přímo bikarbonát. V polovině 60. let minulého století však začal domino-

vat acetátový koncentrát, který se v dialyzačním přístroji míchal s vodou. Návrat k bikarbonátovému dialyzačnímu roztoku byl podpořen zjištěním, že intradialyzační hypotenze nebo zvracení na konci hemodialýzy jsou často vyvolány zvýšenou hladinou acetátu v krvi pacienta. Acetát se totiž nestíhal dostatečně rychle přeměnit na bikarbonát, protože kapacita této metabolické přeměny je omezená. Současně bylo doporučeno používat pro přípravu dialyzačního roztoku kvalitní vodu upravenou reverzní osmózou, nikoli pouze vodu vodovodní. Tyto dvě změny samy o sobě významně zlepšily toleranci hemodialýzy u pacientů.

Další technické změny vedly k úpravám dialyzačních monitorů pro přípravu dialyzačního roztoku ze dvou složek: tzv. kyselé složky (koncentrát v barelech nebo plastových vacích) a bikarbonátového koncentrátu, který je dodáván v prášku nebo v plastovém obalu. Výsledný dialyzační roztok vzniká smícháním kvalitně upravené vody a těchto dvou koncentrátů. Jeho kvalita je během hemodialýzy kontrolována měřením vodivosti iontů, přičemž hlavním iontem je sodík. Koncentrace sodíku bývá nastavena přibližně na 140 mmol/l, s možností úpravy v rozmezí 120–145 mmol/l. Další ionty obsažené v kyselé složce mají v dialyzačním roztoku obvykle tyto koncentrace: draslík 0–4 mmol/l, vápník 1,25 mmol/l (někdy také 1,5 nebo 1,75 mmol/l), hořčík 0,25–0,75 mmol/l podle typu použitého koncentrátu. Glukóza je obvykle přítomna v koncentraci 5,5 mmol/l a výsledná koncentrace bikarbonátu se pohybuje přibližně mezi 32–36 mmol/l.

Dialyzační technika je v současné době na vysoké úrovni – je bezpečná, snadno ovladatelná a řízená počítačem. Přidané moduly, například pro přímo řízenou ultrafiltraci, profilování sodíku v dialyzačním roztoku, sledování parametru Kt/V nebo pro měření průtoku arteriovenózní fistulí metodou recirkulace, představují významný přínos pro zkvalitnění hemodialyzační léčby. Ne vždy však personál využívá všechny možnosti, které dialyzační monitor nabízí, k optimálnímu vedení hemodialýzy pacienta.

A jak to bylo dál – nové metody léčby selhání ledvin

Navzdory technologickému pokroku hemodialyzační terapie během několika desetiletí se tato metoda stále vyznačuje poměrně vysokou úmrtností a řadou různých komplikací. Proto se v dalších letech hledaly nové léčebné modality, mezi nimiž je jednou z nejvýznamnějších hemodiafiltrace, která je dnes široce používána.

V roce 1967 publikovali L. W. Henderson, A. Besarab a A. Michels článek „Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement („diafiltration““), ve kterém představili novou metodu čištění krve založenou na velké ultrafiltraci současně s adekvátní náhradou tekutin. V této metodě se vhodně kombinují difuze a konvekce při použití vysoce propustných membrán, což zlepšuje odstraňování rozpustných látek v širokém spektru molekulových hmotností (uremických toxinů). Jde tedy o extrakorporál-

ní metodu náhrady funkce ledvin, která kombinuje principy hemodialýzy a hemofiltrace. Limitací této metody byla velká potřeba náhradního roztoku, který byl zpočátku podáván v infuzních lahvích a později ve vacích. Technický problém s náhradním roztokem byl zásadně vyřešen přístrojem Fresenius 5008 v roce 2005, který umožnil jeho přípravu přímo v dialyzačním přístroji. Současná technologie dnes umožňuje online produkci mikrobiologicky ultračisté tekutiny určené k reinfuzi, což výrazně zjednodušilo rutinní používání této metody. V literatuře byly popsány i další výhody hemodiafiltrace, například vyšší clearance močoviny, fosfátů, β_2 -mikroglobulinu a dalších látek, stejně jako nižší výskyt intradialyzačních hypotenzí.

Dostupnost hemodiafiltrace ve světě je však různá. Přibližně 54 % pracovišť v Severní a Jižní Americe, Evropě, Asii a Austrálii tuto metodu používá, 28 % uvádí její nedostupnost a 18 % pracovišť na otázku neodpovědělo. Data z observačních studií navíc naznačují i pozitivní vliv této metody na délku přežití pacientů. Pro hemodiafiltraci je doporučován vyšší průtok krve, obvykle 300–400 ml/min, ve srovnání se standardní hemodialýzou, kde bývá přibližně 250 ml/min.

Zajímavá je také otázka výskytu stenóz arteriovenózní fistule při hemodiafiltraci ve srovnání s hemodialýzou. Studie provedená japonskými autory sledovala primární průchodnost arteriovenózní fistule po 24 měsících u dvou skupin pacientů (v každé skupině 87 pacientů).² Výsledky ukázaly, že při léčbě hemodiafiltrací byla primární průchodnost arteriovenózní fistule zachována u 74,2 % pacientů, zatímco při hemodialýze pouze u 41,7 %. Autoři tento rozdíl vysvětlují tím, že hemodiafiltrace snižuje oxidační stres a zánětlivou aktivitu, čímž zlepšuje endoteliální funkci.

Hemofiltrace je metoda dnes využívaná především na jednotkách intenzivní péče. Původně byla prováděna jako kontinuální arteriovenózní hemofiltrace, dnes se používá především kontinuální venovenózní hemofiltrace. Tato metoda napodobuje glomerulární filtraci ledvin, ale neumožňuje tubulární resorpci, a proto je nutné ztrátu tekutin nahrazovat substitučním roztokem. Metoda odstraňuje vodu i malé a středně velké molekuly a je velmi dobře tolerována u hemodynamicky nestabilních pacientů, zejména u nemocných s nízkým krevním tlakem.

Indikace k zahájení této léčby se často shrnují pomocí akronymu AEIOU:

- A – těžká acidóza,
- E – elektrolytová dysbalance,
- I – intoxikace,
- O – objemové přetížení (overload),
- U – uremie (např. s encefalopatií nebo perikarditidou).

Výhodou hemofiltrace oproti klasické hemodialýze je její pomalý a kontinuální průběh. Pacient může být na této metodě napojen několik dní i týdnů, takže léčba není časově omezena jako u hemodialýzy, která probíhá v několika hodinových sezeních.

Kde se začali dialyzovat první chronicky dialyzovaní pacienti a kdy se začalo s domácí hemodialýzou v USA

V roce 1960 působila v USA skupina významných osobností nefrologie, které zásadně přispěly k rozvoji dialyzační léčby. Patřili mezi ně W. Kolff a J. Merrill, kteří se vedle hemodialýzy věnovali také vývoji umělých orgánů a transplantaci ledvin. B. Scribner se zaměřoval především na technologii hemodialýzy a organizaci dialyzačních programů i následnou péči o dialyzované pacienty. Významnou osobností nefrologie byl rovněž G. E. Schreiner, avšak jeho role byla spíše na politické úrovni – zasazoval se o zajištění a rozšíření dostupnosti dialyzační léčby.³

Prvním chronickým pacientem léčeným hemodialýzou byl Clyde Shields v univerzitní nemocnici v Seattlu. První hemodialýza byla provedena 9. března 1960 a pacient zemřel po 11 letech léčby na infarkt myokardu. Druhý pacient zahájil hemodialýzu v dubnu 1960, v roce 1968 podstoupil úspěšnou transplantaci ledviny a zemřel po 28 letech od zahájení dialyzační léčby, rovněž na infarkt myokardu během golfového turnaje. Třetí pacient zahájil hemodialýzu v květnu 1960 a zemřel po 14 letech léčby na srdeční onemocnění. Tito tři pacienti byli pozváni jako čestní hosté na oslavu 10. výročí dialyzační léčby v Seattlu, kde se setkali s celým týmem, který o ně během let pečoval.

Domácí hemodialýza začala v roce 1960, kdy již byl vyřešen problém cévního přístupu díky zavedení Scribnerova shuntu. Pionýry této léčby byly čtyři skupiny lékařů: kolem B. Scribnera v Seattlu, J. Merrilla v Bostonu, S. Shaldona v Londýně a Y. Nosého v Japonsku. Díky tomu došlo k postupnému přesunu části pacientů z dialyzačních center do domácí péče. Domácí hemodialýza přinášela pacientům řadu výhod: léčbu v domácím prostředí, větší časovou nezávislost, možnost kratších, ale častějších dialyzačních výkonů, lepší laboratorní výsledky i celkový klinický stav. V té době byla navíc domácí dialýza také finančně výhodnější. Centrum v Seattlu v tomto směru ukazovalo ostatním pracovištím cestu a preferovalo domácí léčbu až u 90 % pacientů ve státě Washington.

V roce 1973 však došlo k návratu pacientů zpět do dialyzačních center, protože v USA byl spuštěn program Medicare pro pacienty s terminálním selháním ledvin. Dialyzační kapacita center se výrazně zvýšila a pacienti se postupně přesouvali z domácí péče zpět do zdravotnických zařízení. Tento vývoj byl vysvětlován několika faktory. Dialyzační monitor v domácnosti slouží pouze jednomu pacientovi, zatímco v dialyzačním středisku může jeden přístroj sloužit dvěma až třem pacientům denně. Navíc tehdejší přístroje byly i pro domácí prostředí poměrně velké a jejich obsluha byla často obtížná. Dialyzační program se tak v průběhu desetiletí vyvíjel jako na pomyslné houpačce – období rozvoje střídalo období útlumu („rise and fall“).

V současnosti je domácí hemodialýza v USA považována za jednu z léčebných modalit a nerozlišuje se přísně, zda je prováděna v soukromém bytě, v domě s pečovatelskou

službou, nebo v domově pro seniory. Při domácí hemodialýze se systém snaží zajistit také finanční podporu pro členy rodiny nebo nabídnout pacientovi po hospitalizaci možnost přechodného pobytu ve zdravotnickém zařízení, aby rodina nebyla nadměrně zatížena péčí. Od roku 2000 se podíl domácí hemodialýzy ve světě pohybuje přibližně mezi 2–3 %. Vyšší podíl (kolem 5 % nebo více) je v zemích s řídko osídlenými oblastmi a velkými vzdálenostmi od dialyzačních center, například v Kanadě, Austrálii, na Novém Zélandu a také v některých severovýchodních zemích Evropy (Dánsko, Švédsko, Norsko). Japonsko tuto metodu rovněž používá, ale přesná čísla nejsou vždy uváděna. V USA se podíl domácí hemodialýzy pohyboval v období let 1973–2020 přibližně mezi 40 % a 10 %. Hongkong uvádí podíl kolem 3 %, v České republice přibližně 1,4 %, zatímco některé další státy domácí hemodialýzu nenabízejí.

Celkově lze říci, že podíl domácí hemodialýzy ve světě v posledních letech pozvolna roste. Přesto však v domácím režimu stále jednoznačně dominuje peritoneální dialýza, která představuje přibližně 11,6 % dialyzační léčby.

Erythropoetin

Erythropoetin zásadně změnil kvalitu života dialyzovaných pacientů. Po úpravě doprovodné anémie tímto lékem postupně vymizely mnohé „uremické projevy“, které byly dříve u pacientů běžné.

Historie erythropoetinu je však poměrně dlouhá. Začala již v 50. letech 20. století, kdy hematolog L. O. Jacobson vyzval amerického biochemika E. Goldwassera (1922–2010), aby zahájil hledání látky podporující tvorbu červených krvinek. Goldwasser začal systematicky zkoumat jednotlivé orgány laboratorních zvířat a v roce 1957 zjistil, že tato stimulační látka vzniká v ledvinách. Následujících 15 let sbíral moč od pacientů s aplastickou anémií. Celkem shromáždil přibližně 2 500 litrů moči, ze které se mu společně s japonským vědcem Takajim Miyakem podařilo izolovat pouhých 8 mg erythropoetinu. Goldwasser následně podal patentovou přihlášku na izolovaný erythropoetin a získaný materiál poskytl výzkumníkům společnosti Amgen. Výzkumný tým vedený Fu-Kuen Linem následně identifikoval gen pro erythropoetin a pomocí metod genetického inženýrství vytvořil rekombinantní epoetin alfa (Epogen). Tento lék byl uveden na trh v roce 1989. V roce 1991 publikoval profesor J. W. Eschbach přehledný článek „Erythropoietin 1991“, který významně přispěl k rozšíření poznatků o této léčbě.⁴ Prof. Eschbach o erythropoetinu často přednášel na nefrologických kongresech a byl považován za vynikajícího řečníka. Dnes je erythropoetin dostupný všem pacientům, kteří jej potřebují. V 90. letech však byl tento lék přidělován jednotlivým hemodialyzačním střediskům v omezeném množství. Později se jeho použití rozšířilo také na pacienty v predialyzační nefrologické ambulantní péči, což výrazně zlepšilo jejich kvalitu života.

Během desetiletí se změnil také způsob podávání erythropoetinu (intravenózně i subkutánně) i intervaly mezi jednotlivými dávkami – od aplikace jednou týdně až po podání jed-

nou měsíčně. Jedinou negativní zprávou v souvislosti s tímto lékem bylo jeho zneužívání ve sportu, protože erythropoetin je zařazen na seznam zakázaných dopingových látek.

Jak je to s hemodialyzační léčbou ve světě?

Statistické údaje o dialyzační léčbě se rychle mění a existují z různých pohledů, takže lze nalézt řadu přehledů s odlišnými daty o léčbě hemodialýzou a dalších metodách náhrady funkce ledvin.⁵ Zajímavé jsou například údaje z roku 2020 prezentované na konferenci Global Dialysis Market v Dublinu. Podle těchto dat bylo na světě přibližně 4 miliony pacientů léčených náhradou funkce ledvin, zejména hemodialýzou a transplantací ledviny. Hemodialýza je přitom nejčastější léčebnou metodou a představuje přibližně 90 % globálního dialyzačního trhu. Evropské země tvoří druhou největší oblast dialyzační léčby, avšak nejrychlejší nárůst počtu pacientů je zaznamenáván v Číně a Indii. Prevalence dialyzovaných pacientů se mezi jednotlivými státy výrazně liší – v USA a Japonsku přesahuje 1 000 pacientů / 1 milion obyvatel, zatímco v mnoha rozvojových zemích je léčeno méně než 100 pacientů / 1 milion obyvatel.

Odhady pro rok 2030 předpokládají, že počet pacientů léčených hemodialýzou dosáhne přibližně 5,4 milionu. Celkově populace stárne, zvyšuje se věk dialyzovaných pacientů a současně narůstá i incidence diabetu. Lze proto předpokládat, že v budoucnu bude přibývat nových pacientů indikovaných k hemodialyzační léčbě, kteří však budou věkově starší a častěji diabetici, což může negativně ovlivňovat výsledky dialyzační terapie. Podle údajů National Kidney Foundation je na světě léčeno přes dva miliony pacientů hemodialýzou nebo transplantací ledviny. Největší počet pacientů je soustředěn v pěti zemích – USA, Japonsku, Německu, Brazílii a Itálii – které však představují pouze přibližně 12 % světové populace. Naproti tomu ve více než 100 zemích, kde žije asi 50 % světové populace, je léčeno pouze kolem 20 % pacientů s terminálním selháním ledvin. Osmdesát procent všech léčených pacientů pochází z ekonomicky vyspělých zemí s dobrým přístupem ke zdravotní péči a současně s vysokým podílem starší populace.

Čeho se dočkáme v budoucnosti aneb nečekáme už moc dlouho?

Miniaturní dialyzační monitor – přenosné zařízení – představil již v roce 1975 profesor Kolff, když ukázal svou přenosnou umělou ledvinu (**obr. 6**). Od té doby se o podobných projektech objevují zprávy již několik desetiletí, zatím však zůstávají převážně ve fázi experimentu. Velmi zajímavou myšlenkou je také implantabilní umělá ledvina. Její realizace je však zatím pravděpodobně v nedohlednu.

Závěr aneb kam dospěla umělá ledvina po 80 letech vývoje?

Na tuto otázku výstižně odpovídá i za mě americká profesorka J. E. Flythe.⁶ Současná podoba léčby nedosahuje cílů zakladatelů, tj. zajištění plné rehabilitace a příjemné-



OBR. 6 Kolffova přenosná umělá ledvina a další typy přenosných zařízení; experimentální umělé ledviny pro zvířata a návrhy implantabilní umělé ledviny s odvodem tekutin Z archivu autorky

ho života. Současná hemodialýza zhoršuje kvalitu života i zkracuje jeho délku. V průběhu let se hemodialýza odklonila od individualizovaných preskripcí z raných let a došlo ke standardizaci metody. Zatímco dříve byla hemodialýza zaměřena především na člověka, dnes je často zaměřena spíše na čísla. Máme před sebou ještě dlouhou cestu, než

budeme schopni pacientům zajistit kvalitu života, jakou si zaslouží. Realizace inovací záleží na odhodlání nových generací, které musejí porozumět minulosti, aby mohly formulovat budoucnost. Jak to formuloval americký autor sci-fi Robert A. Heinlein, „Generace, která ignoruje historii, nemá ani budoucnost“.

LITERATURA

- Henderson LW, Besarab A, Michaels A, Bluemle LW Jr. Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement (diafiltration). *Hemodial Int* 2004;8:10–18.
- Yoshida M, Maeoka Y, Takahashi A, et al. Effect of HDF versus HD on vascular access patency when starting HD. *Nephrol Dial Transplant* 2025;40:1538–1549.
- Blagg CR. The early history of dialysis for chronic renal failure in the United States: a view from Seattle. *Am J Kidney Dis* 2007;49:482–496.
- Eschbach JW. Erythropoietin 1991 – overview. *Am J Kidney Dis* 1991;18:3–9.
- United States Renal Data System (USRDS). USRDS 2023 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2023 [online]. Dostupné z: <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2023>
- Flythe JE. Dialysis – Past, present, and future: A Kidney360 Perspectives Series. *Kidney360* 2023;4:567–568.

ASPAVELI® cílí proti C3 DYSREGULACI

s 68% snížením
proteinurie...¹

... umožňujeme
pacientům
ŽÍT NAPLNO
KAŽDÝ DEN

 ASPAVELI®
(pegcetakoplan)

CÍLÍ NA C3 • TLUMÍ DYSREGULACI • CHRÁNÍ LEDVINY

Léčba dospělých a dospívajících pacientů (ve věku 12–17 let)

s C3 glomerulopatií nebo primární imunokomplexovou membranoproliferativní glomerulonefritidou v kombinaci s inhibítorem renin-angiotenzinového systému s výjimkou případů, kdy léčba inhibítorem RAS není tolerována nebo je kontraindikována.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Zkrácené informace o léčivém přípravku Aspaveli® • **Název přípravku:** Aspaveli 1 080 mg infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml obsahuje 1080 mg pegcetakoplanu. Jeden ml obsahuje 54 mg pegcetakoplanu. Přípravek obsahuje sorbitol. Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nesmí být tento léčivý přípravek podán/tito pacienti nesmí tento léčivý přípravek použít. **Terapeutické indikace:** Léčba dospělých pacientů s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH), kteří mají hemolytickou anemii. Léčba dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 až 17 let s C3 glomerulopatií (C3G) nebo primární imunokomplexovou membranoproliferativní glomerulonefritidou (IC-MPGN) v kombinaci s inhibítorem renin-angiotenzinového systému (RAS) s výjimkou případů, kdy léčba inhibítorem RAS není tolerována nebo je kontraindikována. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hematologických nebo renálních onemocnění. Pegcetakoplan se u dospělých pacientů podává dvakrát týdně v dávce 1 080 mg. U dospívajících pacientů s C3G nebo IC-MPGN je dávkovací režim založen na tělesné hmotnosti pacienta / viz SPC bod 4.2.). Dávka podávaná dvakrát týdně má být podána 1. a 4. den každého týdne léčby. V léčbě přípravkem Aspaveli se doporučuje po celou dobu pacientova života, pokud nebude klinicky indikováno vysazení tohoto léčivého přípravku (viz SPC bod 4.4). **Způsob podání:** Subkutánní infuze aplikované systémem infuzní pumpy používajícím komerčně dostupnou injekční stříkačku nebo aplikátorem umístěným na těle, určeným pro podávání dávek do 20 ml. Pegcetakoplan může podávat odborný zdravotnický pracovník, pacient nebo pečovatelský personál podle příslušných pokynů. Návod k přípravě a infuzi tohoto léčivého přípravku je podrobně uveden v SPC bodě 6.6. **Kontraindikace:** Léčba pegcetakoplanem nesmí být zahájena u pacientů 1) s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, 2) s nevyřešenou infekcí způsobenou opouzdřenými bakteriemi (např. *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*) 3) kteří v současnosti nejsou naočkováni proti bakteriím *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*, pokud nedostávají vhodná antibiotika, dokud od vakcinace neuplynou 2 týdny. **Upozornění a opatření:** U všech pacientů musí být sledován výskyt časných známek infekce způsobené opouzdřenými bakteriemi. Všichni pacienti musí být naočkováni proti těmto bakteriím v souladu s platnými místními pokyny. Byly hlášeny hypersenzitivní reakce. Pokud dojde k výskytu závažné hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe), je nutné ihned přerušit infuzi přípravku Aspaveli a zahájit příslušnou léčbu. Pacienti musí být pravidelně sledováni, zda se u nich nevyvinou známky a příznaky hemolýzy, včetně měření hladin LDH. Může docházet k interferencím mezi reageniemi na bázi oxidu křemičitého obsaženými v koagulačních panelech a pegcetakoplanem, které vedou k artefaktu prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT). Doporučuje se pravidelné laboratorní vyšetření funkce ledvin pro potenciální dlouhodobé účinky kumulace PEG v ledvinách. Seznamte se prosím s pokyny pro předepisující lékaře. Lékaři musí s pacienty projednat přínosy a rizika léčby pegcetakoplanem a předat pacientům informační kartu pro pacienty a bezpečnostní kartu pro pacienty. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Na základě údajů získaných in vitro se předpokládá, že pegcetakoplan má nízký potenciál pro lékové interakce. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženám ve fertilním věku se doporučuje, aby během léčby pegcetakoplanem a nejméně po dobu 8 týdnů po poslední dávce pegcetakoplanu používaly účinné metody antikoncepce k zabránění otěhotnění. Podávání přípravku Aspaveli se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Během léčby pegcetakoplanem se doporučuje přerušit kojení. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce horních cest dýchacích, chřipka, infekce močových cest, sepsis, Covid-19, gastrointestinální infekce, mykotická infekce, infekce kůže, orální infekce, infekce ucha, infekce, infekce dýchacích cest, virová infekce, bakteriální infekce, vaginální infekce, infekce oka, pneumonie, trombocytopenie, neutropenie, hypokalemie, hypertenze, dyspnoe, orofaryngeální bolest, nazální kongesce, epistaxe, nauzea, erytém, vyrážka, kopřivka, myalgie, svalové spazmy, chromaturie, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubinu. Seznamte se, prosím, s úplným seznamem nežádoucích účinků viz SPC bod 4.8. **Držitel registračního rozhodnutí:** Swedish Orphan Biovitrum AB, SE 112 76 Stockholm, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/21/1595/001-002. **Datum revize textu:** 15. 1. 2026. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese: Swedish Orphan Biovitrum s.r.o., Na Strži 65/1702, 140 00 Praha 4. Tel.: +420 257 222 034.

Podrobné informace o léčivém přípravku jsou rovněž uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky nebo firmě Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. prostřednictvím e-mailu: mail.cz@sobi.com

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.
PP-31922 | únor 2026

 sobi

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS)

**ULTOMIRIS**[®]
(ravulizumab)
koncentrát pro infuzní roztok



C5 inhibice[†]:
Okamžitá. Úplná. Trvalá.^{1*}

Okamžitá a úplná inhibice C5[†] je dosažena po prvním podání přípravku ULTOMIRIS[®] u pacientů s aHUS.^{1,2}

Přípravek se podává intravenózní infuzí 1x za 8 týdnů.^{1**}

- * Trvalá inhibice C5[†] přetrvávala u všech pacientů po dobu 26 týdnů léčby přípravkem ULTOMIRIS[®] ve studiích fáze 3.¹
- ** Počínaje 2 týdny po nasycovací dávce se udržovací dávky podávají jednou za 4 nebo 8 týdnů (v závislosti na tělesné hmotnosti).

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku, ULTOMIRIS[®]. 2. Rondeau E, et al. Kidney Int. 2020;97:1287-1296.

aHUS = atypický hemolyticko-uremický syndrom.

[†]Inhibice volného sérového C5 (koncentrace < 0,5 µg/ml).

CZ-8152 | Datum přípravy: 10/2025

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice

tel.: +420 222 807 111 | www.astrazeneca.cz

AstraZeneca 

Zkrácená informace o léčivém přípravku Ultomiris®

Před předepsáním přípravku se seznámte s úplným Souhrnem údajů o přípravku.

Ultomiris (ravulizumabum) 300 mg/3 ml a 1 100 mg/11 ml . Složení: Jedna injekční lahvička o objemu 3 ml obsahuje 300 mg (100 mg/ml) ravulizumabu. Jedna injekční lahvička o objemu 11 ml obsahuje 1 100 mg (100 mg/ml) ravulizumabu. **Terapeutické indikace:** Ultomiris je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH): u pacientů s hemolýzou s klinickým příznakem (klinickými příznaky) svědčícím (svědčícími) o vysoké aktivitě onemocnění; u pacientů, kteří jsou klinicky stabilní nejméně po dobu posledních 6 měsíců léčby ekulizumabem. Ultomiris je indikován k léčbě pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem (aHUS), kteří doposud nebyli léčeni inhibitory komplementu nebo jim byl podáván ekulizumab nejméně po dobu 3 měsíců a byla u nich prokázána odpověď na ekulizumab. Ultomiris je, jako přidatná terapie ke standardní terapii, indikován k léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myastenii gravis (gMG), kteří vykazují pozitivitu na protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR). Ultomiris je indikován k léčbě dospělých pacientů s Neuromyelitis optica a poruch jeho širšího spektra (NMOSD), kteří jsou pozitivní na přítomnost protilátek proti akvaporinu-4 (AQP4). **Dávkování a způsob podávání:** Dospělí pacienti s PNH, aHUS, gMG nebo NMOSD: Nasycovací dávka a následně udržovací dávky, podávané intravenózní infuzí, vycházejí z tělesné hmotnosti pacienta. Udržovací dávky podávané jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasycovací dávky. Informace o dávkovacím režimu ravulizumabu založeném na tělesné hmotnosti jsou uvedeny v SPC. Se souběžným používáním PE/PI (plazmaferézy nebo výměny plazmy nebo infuze čerstvé zmrazené plazmy) a ravulizumabu nejsou zkušenosti. Podávání PE/PI může snížit sérové hladiny ravulizumabu. **Zvláštní populace:** Pediatrickí pacienti s PNH a aHUS a s tělesnou hmotností ≥ 40 kg jsou léčeni dle doporučeného dávkování pro dospělé. Dávkování a intervaly dávkování u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg až 20 kg je jednou za 4 týdny, u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 20 kg až 40 kg je jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasycovací dávky. Údaje potvrzující bezpečnost a účinnost ravulizumabu u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 10 kg jsou omezené. Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s PNH s tělesnou hmotností <30 kg. Dávkování ravulizumabu u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností <30 kg je založeno na dávkování použitým u pediatrických pacientů s aHUS. Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s gMG nebo NMOSD. Starší osoby: U pacientů s PNH, aHUS, gMG a NMOSD ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávky. Porucha funkce ledvin: Není nutná úprava dávky. Porucha funkce jater: Bezpečnost a účinnost ravulizumabu nebyly u pacientů s poruchou funkce jater studovány. **Způsob podání:** Pouze intravenózní infuze, podávat přes 0,2 μ m filtr pomocí injekční nebo infuzní pumpy (informace o ředění a délce podávání infuze viz SPC). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; pacienti s nevléčenou infekcí Neisseria meningitidis v době zahájení léčby; pacienti, kteří nemají platné očkování proti Neisseria meningitidis, pokud nepodstoupí profylaktickou léčbu vhodnými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování. **Zvláštní upozornění a opatření:** K zlepšení sledovatelnosti se má zaznamenat název a číslo šarže přípravku Ultomiris. Závažná meningokoková infekce: Na základě mechanismu účinku ravulizumab zvyšuje náchylnost pacienta k meningokokové infekci/sepsi (N. meningitidis). Může se objevit meningokokové onemocnění vyvolané jakoukoli séro skupinou. Ke snížení rizika infekce, musí být všichni pacienti očkováni proti meningokokovým infekcím nejméně 2 týdny před zahájením léčby ravulizumabem, pokud riziko oddálení léčby nepřevyšuje riziko rozvoje meningokokové infekce. Pacienti, kteří zahájí léčbu ravulizumabem dříve než za 2 týdny po podání vakcíny, musí být léčeni vhodnými profylaktickými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování. Doporučují se vakcíny proti séro skupinám A, C, Y, W135 a B. Pacienti musí být očkováni nebo přeočkováni podle platných národních pokynů pro použití vakcíny. Pokud je pacient převeden z léčby ekulizumabem, musí lékaři ověřit, zda je očkování proti meningokokům aktuální. Očkování nemusí dostatečně chránit před meningokokovou infekcí. U pacientů léčených ravulizumabem byly hlášeny případy závažných meningokokových infekcí/sepsi. Všichni pacienti musí být sledováni s ohledem na časné známky meningokokové infekce a sepse. Pokud je podezření na infekci, musí být pacienti okamžitě vyšetřeni a léčeni vhodnými antibiotiky. Pacienti musí být na tyto známky a příznaky upozorněni. Lékaři musí pacientům poskytnout Příručku pro pacienty, rodiče a pečovatele a Kartu pacienta. Imunizace: Očkování může dále aktivovat komplement. V důsledku toho se mohou u pacientů s onemocněními zprostředkovanými komplementem vyskytovat ve zvýšené míře známky a příznaky základního onemocnění. Proto se u pacientů musí po doporučeném očkování pečlivě sledovat příznaky onemocnění. Pacienti mladší 18 let musí být očkováni proti Haemophilus influenzae a pneumokokovým infekcím. Další systémové infekce: viz SPC. Reakce na infuzi: Podávání ravulizumabu může vyvolat reakce na infuzi (včetně anafylaxe). V případě reakce na infuzi se má infuze ravulizumabu přerušit a pokud se vyskytnou známky kardiovaskulární nestability nebo respirační tísně, mají se zavést vhodná podpůrná opatření. Ukončení léčby PNH: Pokud pacienti s PNH ukončí léčbu ravulizumabem, musí být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky závažné intravaskulární hemolýzy (více informací viz SPC) nejméně po dobu 16 týdnů. Ukončení léčby aHUS: O ukončení podávání ravulizumabu neexistují žádné konkrétní údaje. Pokud musí pacienti přerušit léčbu ravulizumabem, mají být průběžně sledováni ohledně známek a příznaků TMA. (Více informací viz SPC). Ukončení léčby gMG: gMG je chronické onemocnění. Pacienti profitující z léčby ravulizumabem, kteří léčbu přeruší, proto mají být sledováni z hlediska příznaků základního onemocnění. Pokud se po přerušení léčby objeví příznaky gMG, zvažte opětovné zahájení léčby ravulizumabem. Ukončení léčby NMOSD: NMOSD je chronické onemocnění. Pacienti profitující z léčby ravulizumabem, kteří léčbu přeruší, proto mají být sledováni z hlediska příznaků recidivy onemocnění. Pokud se po přerušení léčby objeví příznaky NMOSD, zvažte opětovné zahájení léčby ravulizumabem. Přípravek Ultomiris obsahuje jako pomocnou látku polysorbát 80. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Dlouhodobá léčba intravenózně podávaným lidským imunoglobulinem může narušit mechanismus recyklace endozomálního neonatálního Fc receptoru monoklonálních protilátek, jako je ravulizumab, a tím snížit sérové koncentrace ravulizumabu. Pokyny pro souběžnou léčbu PE, PP nebo i.v. Ig viz SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 8 měsíců po ukončení terapie používat účinné metody antikoncepce. Klinické údaje o podávání ravulizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ravulizumab může potenciálně způsobit inhibici terminálního komplexu komplementu ve fetálním oběhu. U těhotných žen je možné zvážit použití ravulizumabu po zhodnocení rizik a přínosů. Není známo, zda se ravulizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Během léčby a na dobu 8 měsíců po terapii ravulizumabem se doporučuje přerušit kojení. **Nežádoucí účinky:** Mezi velmi časté nežádoucí účinky (frekvence výskytu $\geq 1/10$) patří: bolest hlavy, infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, průjem, pyrexie, nauzea, artralgie, bolest zad, únava, bolest břicha, závrať a infekce močových cest; mezi časté nežádoucí účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): hypersenzitivita, zvracení, dyspepsie, urtikárie, pruritus, vyrážka, myalgie, svalové spazmy, onemocnění podobné chřipce, zimnice, astenie, reakce spojená s infuzí. Mezi méně časté nežádoucí účinky ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) ale zároveň nejzávažnějšími nežádoucími účinky patří: meningokoková infekce, diseminovaná gonokoková infekce, anafylaktická reakce. Více informací viz SPC. **Pediatrická populace:** U pediatrických pacientů s PNH a prokázaným aHUS zařazených do pediatrických studií byl bezpečnostní profil podobný jako u dospělých pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u pediatrických pacientů s PNH byly bolest břicha, nauzea, nazofaryngitida, a bolest hlavy, u pediatrických pacientů s aHUS pyrexie, zvracení, průjem, bolest hlavy, nazofaryngitida, infekce horních cest dýchacích a bolest břicha. (Více viz SPC). Ravulizumab nebyl zkoumán u pediatrických pacientů s gMG a NMOSD. **Zvláštní požadavky na podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Alexion Europe SAS, 103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, Francie. Registrační číslo: EU/1/19/1371/002-003. **Datum první registrace:** 2. července 2019. **Datum poslední revize textu:** 11. 9. 2025.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro terapeutickou indikaci NMOSD. Pro indikaci PNH, aHUS a gMG není přípravek hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Hlášení nežádoucích účinků: Státní ústav pro kontrolu léčiv: <http://www.sukl.gov.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> nebo AstraZeneca prostřednictvím portálu: <https://contactazmedical.astrazeneca.com>.

CZ-8152 | Datum přípravy: 10/2025

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 dehydrataci a 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 malabsorpcí 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 v klinickém 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 55216 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 7,9 mg měkké tobolky. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna měkká tobolka obsahuje 7,9 mg voklosporinu. **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 7,9 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. Lékař má účinnost léčby vyhodnotit nejméně 24 týdnů po zahájení a posoudit rizika a přínos dalšího pokračování léčby. **Dávka se upravuje podle eGFR:** bližší podrobnosti jsou uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater (třída A, resp. B dle Childa-Pugha) je doporučena počáteční dávka 15,8 mg dvakrát denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa-Pugha) se podávání nedoporučuje. **Porucha 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 převládá 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 nepřevládá riziko. V případě použití je doporučena počáteční dávka 15,8 mg dvakrát denně. **Starší pacienti:** Přípravek Lupkynis se nedoporučuje podávat pacientům ve věku > 75 let. **Pediatrická populace:** 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, klarithromycin). **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:** 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:** U pacientů léčených voklosporinem byly pozorovány nežádoucí účinky typu akutního zhoršení funkce ledvin nebo poklesu eGFR. V prvních čtyřech týdnech léčby voklosporinem byl pozorován hemodynamický pokles eGFR, který lze zvládnout úpravou dávky. U pacientů léčených jiným inhibitorem kalcineurinu byly hlášeny případy **čisté aplazie červené řady** (PRCA). Všichni tito pacienti měli rizikové faktory vzniku PRCA (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. draslíkové 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 systémovou **hypertenzi**. Krevní tlak má být monitorován každé dva týdny během prvního 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. Některé faktory mohou zvýšit riziko výskytu torsade de pointes nebo náhlého úmrtí: bradykardie; hypokalémie nebo hypomagnesémie; současné užívání jiných léčivých přípravků prodloužujících QTc a vrozené prodloužení QT intervalu. **Neurotoxicita:** Pacienti užívající imunosupresiva jako je voklosporin mají zvýšené riziko neurotoxicity. Při výskytu nebo zhoršení neurologických potíží je třeba zvážit snížení dávky nebo vysazení voklosporinu.

Vakcinace: Vakcinace během léčby voklosporinem může být méně účinná. Je třeba se vyvarovat použití živých oslabených vakcín. **Současné podávání s jinými léky:** Bezpečnost a účinnost voklosporinu nebyla ověřována v kombinaci s cyklofosfamidem. **Pomocné látky:** Sorbitol: 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):** Pacienti, u kterých se vyskytly anafylaktické reakce na sóju nebo arašidy, nesmí voklosporin užívat. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Současné podávání voklosporinu se silnými inhibitory cytochromu CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, klarithromycin) 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 7,9 mg večer. Při současném podávání voklosporinu se slabými inhibitory CYP3A4 není nutná žádná úprava dávky, po zahájení léčby se však doporučuje monitorování eGFR. Silné a středně silné induktory CYP3A4 (např. karbamazepin, fenobarbital, rifampicin, třezalka tečkovaná, efavirenz) se nedoporučuje podávat současně s voklosporinem. **Potenciál voklosporinu ovlivnit expozici jiným léčivým přípravkům:** Substráty P-gp: Opatrnosti je třeba v případě současného podávání voklosporinu s citlivými substráty P-gp, zejména pokud mají úzký terapeutický index (např. digoxin, dabigatran-etexilát, fexofenadin); Substráty OATP1B1/OATP1B3: 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: Při současném použití s voklosporinem je třeba hladinu substrátů BCRP monitorovat – i malé změny koncentrace mohou vést k závažné toxicitě (např. rosuvastatin). **Těhotenství:** Podávání přípravku Lupkynis se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. **Kojení:** Účinek voklosporinu na kojené 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:** 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 %). 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 podpůrná 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 číslo:** EU/1/22/1678/001-002. Datum revize: 11/2025.

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.gov.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 sukl.gov.cz/nezadouciciucinky nebo firmě Swixx Biopharma s.r.o. prostřednictvím e-mailu: medinfo.czech@swixxbiopharma.com