

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník XII Číslo 2

Červen 2014

Řídí redakční rada:

Předseda:

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

Členové:

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.
I. interní klinika FN, Plzeň

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.
Hemodialyzační středisko
FN Hradec Králové

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.
I. interní klinika LF UK Praha a FN Plzeň

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

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

Prof. MUDr. Vladimír Teplán, DrSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Informační bulletin
Postgraduální nefrologie

Vydává 4x ročně

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**
GLN SKOPNY  Süddeutscher Verlag

Redakce:

Bc. Jitka Štěrbová

Vydání umožňuje vzdělávací grant
společnosti Medonet Pharma, s.r.o.

Zástupce:

PharmDr. Martin Veselý

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

Copyright © 2014

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.

NOVINKY V NEFROLOGII

- **Aterosklerotická stenóza renální tepny – máme i nadále intervenovat implantací stentů?** 18

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

- **Erytroferon – nový hormon regulující metabolismus železa** 20
- **Cílový krevní tlak po transplantaci ledviny: nízký, ale ne příliš** 22
- **Peritoneální ultrafiltrace u refrakterního srdečního selhání** 23
- **Náhlá srdeční smrt u hemodialyzovaných pacientů – příčiny a souvislosti** 25
- **Peritonitida při peritoneální dialýze – 32 let zkušeností ve fakultní nemocnici** 26
- **Rekviem pro vyšetření eosinofilů v moči?** 27
- **Je solubilní receptor pro plasminogen urokinázového typu (suPAR) klinický marker FSGS?** 28
- **Metabolické změny během letní aktivity a zimní anurické hibernace u volně žijících hnědých medvědů** 29



www.nefrol.cz

Vydávají:

Česká nefrologická společnost a Česká transplantační společnost
Vydání umožňuje vzdělávací grant společnosti Medonet Pharma, s.r.o.

M DONET partner



Česká
Transplantační
Společnost

www.transplant.cz

Aterosklerotická stenóza renální tepny – máme i nadále intervenovat implantací stentů?

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Aterosklerotická stenóza renální tepny (ARAS)

Tato forma ischemické choroby ledvin se v důsledku stárnutí naší populace objevuje se stále vyšší prevalencí. U nemocných starších 66 let je její výskyt třikrát častější než u ostatní populace, ve věkové skupině nad 75 let se vyskytuje dokonce čtyřikrát častěji. Pokud není rozpoznána, má progredující charakter a může vést k terminálnímu renálnímu selhání. Příčinou je zejména zvýšená produkce reninu a angiotensinu II v ledvině postižené stenózou, což kromě hypertenze vede i ke zvýšené produkci reaktivních forem kyslíku a stimulaci zánětu. U ARAS postihující ≥ 60 % průsvitu tepny je až 7% pravděpodobnost, že do tří let dojde k uzávěru renální tepny. U stenózy ≥ 75 % je toto riziko mezi 12 a 40 %. V závislosti na věku je ARAS diagnostikována jako příčina selhání ledvin u 15–25 % nemocných vstupujících do dialyzačního léčení. Incidence není zcela zřejmá, ale některé postmortalitní studie udávají výskyt ARAS u 24 % případů, těžké stenózy (> 90 %) až uzávěru tepny u 5 % zemřelých (Alcazar et al., 2000). U neléčených nemocných s bilaterální ARAS dochází k poklesu renální funkce v průměru o 4 ml/min/rok (Baboolal et al., 1998). Pomalá progresse ARAS často vede k vývoji kolaterální cirkulace, která může i po úplném uzávěru tepny zajistit nutitvinný průtok ledvinou. Většina těchto nemocných tedy umírá z jiných příčin, než je selhání ledvin v důsledku ARAS (Kalra et al., 2005). Vysoká roční mortalita těchto nemocných (až 17 %) je způsobena zejména současným aterosklerotickým postižením cév v jiných lokalitách (30% riziko rozvoje akutní koronární příhody, 19% riziko srdečního selhání a 18% riziko vzniku cévní mozkové příhody). Přítomnost dvou a více signifikantních stenóz koronárních tepen je spojena s vysokou pravděpodobností současné významné ARAS (senzitivita 0,88). Šedesát až devadesát sedm procent lézí postihuje ostiální část renální tepny (do 10 mm od odstupu z aorty) či její proximální třetinu, neostiálních lézí je jen 15–20 %. Bilaterální ARAS lze očekávat přibližně u 15–20 % pacientů starších 50 let s progredující renální insuficiencí.

Možnosti ovlivnění ARAS

Ovlivnit ARAS můžeme třemi způsoby: medikamentózní léčbou (včetně ovlivnění endoteliální dysfunkce), radiointervenční léčbou s provedením perkutánní transluminální angioplastiky stenotické tepny (PTA) s implantací stentu/bez ní či s chirurgickou intervencí (nejčastěji našitím aorto-renálního bypassu). Cílem léčebných opatření je především zabránit pokračujícím ztrátám renálního parenchymu a poklesu glomerulární filtrace. Nekompatibilní hypertenze nás dnes nutí vzhledem k dostupnosti řady účinných antihypertenziv k intervenčnímu řešení spíše výjimečně. Dříve než přistoupíme k intervenčnímu řešení, je třeba, abychom zvážili rizika a naopak přínos těchto postupů. Léčbu provádíme většinou u starších nemocných s generalizovanou aterosklerózou (AS), ICHS a řadou dalších komorbidit. Na druhé straně dojde-li u nich k terminálnímu selhání ledvin s nutností zahájit dialyzační léčení, přežívá tři roky na dialýze pouze 50 % z nich a pětileté přežití těchto pacientů je jen asi 20%. Některé práce ukazují, že vyšší mortalita

starších nemocných s ARAS se snižuje, pokud tito jedinci podstoupí PTA stenotické renální tepny. K revaskularizaci rozhodně nejsou vhodní všichni nemocní. O intervenci můžeme uvažovat za situací, které jsou uvedeny v tabulce.

Obecně je třeba zdůraznit, že intervence by neměla být prováděna za předpokladu, že velikost ledviny je menší než 8 cm v dlouhé ose či nejsou angiografické známky vaskularizace kolaterálním řečištěm, jelikož zde je minimální pravděpodobnost zlepšení funkce či kompenzace krevního tlaku (TK).

Perkutánní transluminální angioplastika renální tepny (PTRA)

Perkutánní transluminální angioplastika renální tepny je v současné době nejrozšířenější metoda revaskularizace renálních tepen, především pro relativně malé riziko morbidity a mortality (komplikace výkonu jsou popisovány u 5–10 % nemocných) v porovnání s chirurgickou intervencí. Bezprostředního technického úspěchu dosahuje PTRA u asi 80–90 % nemocných, dlouhodobá (šesti- až dvanáctiměsíční) úspěšnost u ARAS je ale nižší, zejména vzhledem k vysoké incidenci restenóz. Incidence restenóz, které se objevují nejčastěji do tří měsíců po angioplastice, se pohybuje mezi 5 a 38 %. Podstatně horší výsledky PTRA mají ostiální stenózy, kde jen 50 % PTRA lze považovat za úspěšné. Výsledky PTRA se zlepšily implantací expandibilních stentů (PTRAS) do místa stenózy bezprostředně po provedení balonkové angioplastiky (Topaz, 2010). Implantace stentů zvyšuje procento nemocných se zlepšením renální funkce na 66–99 % a současně klesá riziko restenóz k 10 %. Restenózy ve stentech jsou v naprosté většině případů způsobeny neointimální hyperplazií, které brání potahované stenty uvolňující antiproliferačně působící léky (*drug-eluting stents*, např. s rapamycinem či paclitaxelem). Tyto stenty našly poměrně široké uplatnění u koronárních revaskularizací; jejich většímu rozšíření i v aplikaci do renálních tepen brání především vysoká cena (více než dvojnásobek ceny běžného stentu).

Vliv revaskularizace na snížení TK je poměrně malý a k jeho maximálnímu poklesu dochází obvykle do 48 hodin od intervence. Kromě ovlivnění TK může revaskularizace přispět i ke snížení počtu podávaných antihypertenziv, což prokázala metaanalýza několika studií (Ives et al., 2003). Některé experimentální práce ukázaly, že revaskularizace může vést ke zlepšení glomerulární filtrace a endoteliální dysfunkce, úprava hemodynamických změn a mi-

Tabulka Kdy zvážit provedení endovaskulární revaskularizace u aterosklerotické stenózy renální tepny

Signifikantní stenóza renální arterie (> 70 %, respektive 80 %)
■ v solitární ledvině
■ bilaterálně
nebo
signifikantní stenóza unilaterálně spolu s obtížně korigovatelnou hypertenzí (minimálně tři antihypertenziva a více) a současně
■ progresivní zhoršování renální funkce (koncentrace kreatininu v séru > 150 $\mu\text{mol/l}$)
■ opakované plicní edémy
■ chronické srdeční selhávání s opakovanými dekompenzacemi

krevaskulatury v renálním parenchymu je ale po revaskularizaci jen částečná (Favreau et al., 2010). Další důkazy pro příznivý prognostický vliv časně revaskularizace ARAS přinesla retrospektivní analýza britských a německých pacientů srovnávající prognózu 561 časně revaskularizovaných pacientů a 347 pacientů léčených konzervativně (Kalra et al., 2010). Revaskularizace snížila mortalitu o 45 % a revaskularizovaní pacienti měli ve srovnání s pacienty léčenými konzervativně téměř třikrát větší šanci zlepšení renální funkce o alespoň 20 %. Některé menší studie ale takto pozitivní vliv revaskularizace ARAS na celkovou mortalitu neprokázaly, i když mírně pozitivní účinek na zlepšení renální funkce či kontrolu hypertenze byl popisován i u nich. Proto byly v posledních pěti letech zorganizovány dvě velké, multicentrické randomizované studie, které měly přinést odpověď na otázku, zda PTRAS jsou pro nemocné s ARAS přínosem. První byla studie ASTRAL, která byla publikována v roce 2009, recentně vyšla i studie CORAL (2013).

Studie ASTRAL

Pozitivní vliv PTRAS na zlepšení renální funkce (měřené jako sklon přímky proložené recipročními hodnotami sérového kreatininu) a na kontrolu krevního tlaku v porovnání s medikamentózní léčbou se snažila prokázat studie ASTRAL (The Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions) (Wheatley et al., 2009). Ačkoli studie u 806 nemocných potvrdila mírně pozitivní účinek revaskularizace na renální funkci během pětiletého sledování (sklon křivky poměru 1/kreatinin byl u revaskularizované skupiny $-0,07$, zatímco v medikamentózní skupině $-0,13$ l/ μ mol/rok; $p = 0,06$; sérová koncentrace kreatininu byla v revaskularizované skupině o 1,6 μ mol nižší než v medikamentózně léčené větvi), vliv revaskularizace na pokles krevního tlaku se neprokával. Pacienti v intervenované skupině užívali po roce o něco méně antihypertenziv (2,77 vs. 2,99 v medikamentózní větvi; $p = 0,03$). Obě skupiny se nelišily ve výskytu kardiovaskulárních či renálních příhod. Obě větve se nelišily ani v počtu předem definovaných renálních ani kardiovaskulárních příhod, ani v čase do jejich dosažení, ani v celkové mortalitě (během sledování zemřelo 103 vs. 106 pacientů). Akutní selhání ledvin vzniklo v průběhu sledování u 7 % pacientů v revaskularizační větvi a u 6 % pacientů v medikamentózní větvi, dialýzu zahájilo v průběhu sledování v obou větvích 8 % pacientů.

Komplikace související s revaskularizací a do 24 hodin po revaskularizaci se vyvinuly u 9 % pacientů (38 komplikací, z nichž 19 bylo hodnoceno jako závažných: plicní edém a infarkt myokardu u jednoho pacienta, pět embolizací do ledviny, čtyři uzávěry renální tepny, čtyři perforace renální tepny, jedno aneurysma femorální tepny, tři případy ateroembolizace do periferních cév vedoucí ke gangréně a amputaci prstů či končetin). U některých pacientů se vyvinuly další komplikace (potenciálně související s revaskularizací) do měsíce po revaskularizaci (dvě úmrtí ze srdečních příčin, čtyři hematomy v tříselech nebo krvácení vyžadující hospitalizaci, pět případů klinicky významného akutního selhání ledvin, jedna okluze renální tepny).

Relativně malý přínos intervence mohl být do značné míry ovlivněn uspořádáním studie a výběrem nemocných. Do studie byli zařazováni pacienti, u kterých si ošetřující lékař nebyl jist, zda u nich intervence bude prospěšná, a řada z nich nesplňovala současná kritéria pro intervenci (až 40 % z nich mělo normální renální funkci, průměrný počet antihypertenziv byl 2,8 a 41 % nemocných mělo stenózu < 70 %). Tato část nemocných tedy patří mezi ty nízkorizikové z hlediska další progresy ARAS, u kterých bychom intervenci velmi pravděpodobně neindikovali; naopak vysoce riziková nemocní (pacienti indikovaní k chirurgické

revaskularizaci, pacienti s vysokou pravděpodobností potřeby revaskularizace v nejbližších šesti měsících či pacienti, kteří již revaskularizaci podstoupili), kteří by velmi pravděpodobně z intervence měli užitek, do studie zařazení nebyli. Na druhé straně ve studii byl i nemalý počet nemocných s bilaterální ARAS (53 %), sníženou renální funkcí či s rychlým poklesem glomerulární filtrace. Ale ani u této skupiny pacientů intervence nepřinesla výrazný přínos. Důvodem může být to, že současná medikamentózní léčba významným způsobem zpomaluje progresi ARAS.

Studie CORAL

Studie CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) je otevřená, randomizovaná, multicentrická, prospektivní studie zahrnující 947 nemocných s ARAS, kteří měli současně systolickou arteriální hypertenzi i přes minimálně dvojkombinaci antihypertenziv nebo chronické onemocnění ledvin (Cooper et al., 2013). Systolická hypertenze byla definována jako systolický TK > 155 mm Hg i přes léčbu, chronické onemocnění ledvin jako glomerulární filtrace < 60 ml/min (stanoveno jako eGFR podle rovnice MDRD). Jako významná ARAS byla hodnocena stenóza v rozmezí 80–100 %, jako ARAS pak stenóza 60–79 % průsvitu tepny. Systolický tlakový gradient na stenóze musel být nejméně 20 mm Hg. Stanovení stenózy bylo možné jak na základě angiografie (cca v 68 % případů), duplexní sonografie (cca 25 %), MRI angiografie (cca 1,8 %) či pomocí angioCT (kolem 5 %). Kontraindikací zařazení do studie byla stenóza renální tepny při fibromuskulární dysplazii, těžká forma chronického selhání ledvin (CKD) s kreatininem > 4 mg/dl (354 μ mol/l), délka ledviny < 7 cm a léze tepny, které nebylo možné ošetřit jen jedním stentem.

Primárním cílovým ukazatelem studie bylo prokázat, že provedení PTRAS spolu s medikamentózní terapií sníží riziko kardiovaskulárních a renálních příhod v porovnání se samotnou medikamentózní léčbou (složený cílový ukazatel úmrtí na KV či z renálních příčin, infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu, hospitalizace pro městnavé srdeční selhání, progresivní renální selhání či potřeby náhrady funkce ledvin). Medián sledování byl 43 měsíců (IR 31–55) a první pacienti byli zařazení do studie v roce 2006 (tedy výrazně dříve, než byla publikována data ze studie ASTRAL). Jako povinná standardní léčba pro všechny nemocné (pokud neměli poškození ledvin [KI] či intoleranci léčby) byla kombinace candesartanu (s hydrochlorothiazidem nebo bez něj) a kombinovaného léku amlodipin + atorvastatin. Cílová hodnota TK byla $< 140/90$ mm Hg, u diabetiků a nemocných s CKD $< 130/80$ mm Hg.

V základních charakteristikách se obě skupiny pacientů nelišily. Z hlediska kompozitního cílového ukazatele nebyl na konci sledování zaznamenán signifikantní rozdíl mezi skupinami (medikamentózní + PTRAS vs. samotná medikamentózní): 35,1 % vs. 35,8 %; HR pro stenting 0,94 (95% CI 0,76–1,17), $p = 0,58$. Obě skupiny se také signifikantně nelišily ve výskytu jednotlivých dílčích cílových ukazatelů ani v celkové mortalitě. Nicméně u některých byl přece jen zaznamenán určitý trend (o 20 % méně celkových úmrtí, o 31 % méně cévních mozkových příhod a 14 % méně progresí CKD ve skupině PTRAS oproti medikamentózní léčbě; naopak bylo zaznamenáno skoro dvojnásobně vyšší riziko úmrtí z renálních příčin či nutnost trvalé náhrady funkce ledvin u skupiny léčené PTRAS v porovnání s medikamentózní skupinou). Během dlouhodobého sledování byl ve skupině s PTRAS zaznamenán mírný, ale konzistentně přítomný pokles v hodnotách systolického TK, kdy tento rozdíl dosahoval statistické významnosti ($-2,3$ mm Hg; 95% CI $[-4,4]$ – $[-0,2]$; $p = 0,03$). Autoři studie tedy své výsledky uza-

vřeli konstatováním, že stenting renální arterie u významné ARAS nepřináší přídavný užitek z hlediska složeného cílového ukazatele v porovnání se standardní medikamentózní terapií.

Nutno říci, že i studie CORAL měla řadu limitací. První je, že do studie byl zařazen určitý podíl nemocných se stenózou mezi 60 a 70 %, respektive 80 %, což je situace, kdy je velmi sporné, zda revaskularizaci provádět. Nicméně se ukázalo, že i v případě, že se kompozitní cílový ukazatel vyhodnocoval pouze u podskupiny s významnou stenózou (> 80 %), nebyly výsledky v porovnání s medikamentózní větví signifikantně lepší. Dalším nedostatkem byla skutečnost, že řada nemocných, u kterých se ošetřující lékaři domnívali, že by se u nich revaskularizace měla provést, nebyla do studie zařazena či byli během screeningu vyloučeni.

Komplikace PTRa a důvody selhání léčby

Mezi hlavní komplikace PTRa patří hematom v místě punkce arterie, disekce renální tepny s možností její trombózy či krvácení do retroperitonea, ateroembolizace do periferie ledviny. Závažnější komplikace, jako úmrtí, jsou uváděny zhruba u 1 % intervencí. V úvahu je třeba vzít i riziko podání kontrastní látky u nemocných se sníženou renální funkcí. I když se v dnešní době podávají především nízkomolekulární jodové či neionické kontrastní látky, je třeba nemocné před výkonem dostatečně hydratovat (nejlépe 500–1 000 ml fyziologického roztoku i.v.). Mezi důvody selhání PTRAS nejčastěji patří špatná indikace výkonu, např. u nemocných, kteří mají esenciální hypertenzi, renoparenchymatózní poškození ledvin či nadhodnocený rozsah ARAS a dále z důvodu vzniku restenózy. Riziko restenózy bývá největší u žen, nemocných starších 65 let, kuřáků a také tam, kde je stent expandován na < 6 mm.

Kdy tedy indikovat provedení PTRa?

Jednoznačnou indikací nadále zůstává signifikantní stenóza renální tepny u nemocných s fibromuskulární dysplazií, kteří z výkonu mají prospěch a dochází u nich ke zlepšení TK. Zde většinou postačuje provedení PTRa bez stentingu.

Pokud jde o nemocné s ARAS, je s ohledem na závěry výše citovaných studií obtížné PTRAS u většiny nemocných doporučovat, jelikož nepřináší přídavný užitek ani pro celkové, ani pro renální přežívání v porovnání se správně zvolenou a dodržovanou medikamentózní léčbou (kombinace sartan ± diuretikum, blokátor kalciových kanálů, statin a antiagregační léčba). Zdá se, že jediné, co může revaskularizace částečně ovlivnit, je TK a počet podávaných antihypertenziv. V recentně publikované metaanalýze, která zahrnovala řadu menších observačních a sedm větších randomizovaných studií (včetně studií EMMA, DRASTIC, STAR, ASTRAL a CORAL), byl prokázán velmi malý, ale statisticky signifikantní vliv revaskularizace na pokles diastolického TK (–0,21 mm Hg; 95% CI [–0,342]–[–0,078]; $p = 0,002$) a na počet podávaných antihy-

pertenziv (–0,201; 95% CI [–0,302]–[–0,1]; $p < 0,001$). Na ostatní parametry revaskularizace vliv neměla (Caielli et al., 2014).

Revaskularizaci bychom tedy měli zvážit za situací, které jsou uvedeny v tabulce. Současně je třeba si uvědomit, že vliv intervence na další vývoj renální funkce je do značné míry závislý na úrovni renální funkce v době intervence. Nemocní s koncentrací kreatininu v séru < 130 $\mu\text{mol/l}$ mají velmi dobrou prognózu a k progresi renální insuficience u nich dochází jen zřídka, a proto je zde revaskularizace indikována jen výjimečně. U skupiny nemocných s kreatininem v rozmezí 130–265 $\mu\text{mol/l}$ lze intervencí dosáhnout stabilizace renální funkce. U pacientů s koncentrací kreatininu v séru > 265 $\mu\text{mol/l}$ je prognóza renální funkce i po revaskularizaci velmi nejistá a více než polovina z nich přesto progreduje do renálního selhání. Navíc podání kontrastní látky spolu s možnou ateroembolizací do periferie ledviny může uspišit renální selhání (až dvojnásobné riziko nutnosti trvalé náhrady funkce ledvin, které bylo pozorováno ve studii CORAL).

Závěrem lze tedy konstatovat, že v některých specifických situacích se bez revaskularizace ledviny neobejdeme a nemocný z ní může profitovat, nicméně u většiny nemocných s ARAS je dostačující podávání správné, kombinované medikamentózní léčby. I když závěry některých studií a metaanalýz prokazují mírný pokles hodnot TK (ať systolického, nebo diastolického) po revaskularizaci, nemá toto snížení zásadní vliv ani na celkové, ani na kardiovaskulární či renální přežívání ani na výskyt jednotlivých dílčích cílových ukazatelů.

Literatura

- Alcazar JM, Rodicio JR. Ischemic nephropathy: clinical characteristics and treatment. *Am J Kidney Dis* 36;2000:883–893.
- Baboolal K, Evans C, Moore RH. Incidence of end-stage renal disease in medically treated patients with severe bilateral atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis* 31;1998:971–977.
- Caielli P, Frigo AC, Pengo MF, et al. Treatment of atherosclerotic renovascular hypertension: review of observational studies and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nephrol Dial Transplant* 2014 Apr 16. [Epub ahead of print]
- Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A, et al. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: Rationale and design of the CORAL trial. *Am Heart J* 2006;152:59–66.
- Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al, for CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014;370:13–22.
- Favreau F, Zhu XY, Krier JD, et al. Revascularization of swine renal artery stenosis improves renal function but not the changes in vascular structure. *Kidney Int* 2010;78:1110–1118.
- Ives NJ, Wheatley K, Stowe RL, et al. Continuing uncertainty about value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: a metaanalysis of randomized trials. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:298–304.
- Kalra PA, Guo H, Kausz AT, et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. *Kidney Int* 2005;68:293–301.
- Kalra A, Chrysoschou C, Green D, et al. The benefit of renal artery stenting in patients with atheromatous renovascular disease and advanced chronic kidney disease. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2010;75:1–10.
- The Astral Investigators, Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy of renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1953–1962.
- Topaz O. Stenting for renal artery stenosis: effects of contested data on opposing management strategies. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:11–13.

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

Erytroferon – nový hormon regulující metabolismus železa

Kautz L, Jung G, Valore EV, et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 2014, doi:10.1038/ng.2996

Tvorba funkčních erytrocytů vyžaduje dostatečnou dodávku železa erytroidním prekurzorům. Nároky na dodávku železa

výrazně stoupají po krvácení nebo při hemolýze a jsou zajištěny zvýšenou střevní absorpcí železa a zvýšeným uvolňováním železa ze zásob (Ganz et al., 2012).

Mechanismus, kterým se při zvýšené erythropoeze zvyšuje dostupnost železa, byl ale až dosud neznámý (Nicholas et al., 2002, Pak et al., 2006, Vokurka et al., 2006). Hlavním regulátorem střevní absorpce železa a jeho tkáňové distribuce je hormon hepcidin, který produkují játra. Hepcidin se váže na svůj receptor, ferroportin, který

umožňuje přesun železa z buněk do extracelulární tekutiny a vylučuje jeho endocytózu a degradaci. Tím blokuje střevní absorpci železa, uvolňování zásobního železa z jater a uvolňování železa z makrofágů. Tvorba hepcidinu je regulována sérovými koncentracemi železa, velikostí zásob železa a stoupá u stavů spojených se zánětem. Dlouho předpokládána a hledaná regulační molekula, pravděpodobně produkovaná erytroidními prekursory v kostní dřeni, by měla umožnit při stimulaci erytropoezy zvýšit dostupnost železa a měla by tedy nejspíše inhibovat produkci hepcidinu. U myši bylo prokázáno, že krvácením nebo hemolýzou indukovaná anémie opravdu snižuje sérové hladiny hepcidinu a že tato inhibice závisí na produkci erythropoetinu a funkční kostní dřeni. U zdravých dobrovolníků snížilo podání erythropoetinu sérové hladiny hepcidinu, aniž by současně došlo ke změnám sérové koncentrace železa.

U stavů spojených s neefektivní erytropoezou, např. u talasémie, by zvýšené koncentrace uvedené regulační molekuly mohly supresí hepcidinu a neadekvátně zvýšenou střevní absorpcí železa způsobit přetížení organismu železem. V komentované práci spolupracovníci Tomase Ganze v Los Angeles a v New Yorku identifikovali nový hormon produkovaný erytroidními prekursory, který hraje klíčovou roli v časně supresi hladin hepcidinu po vyvolání stimulace erytropoezy krvácením či hemolýzou.

Autoři nejdříve studovali dynamiku odpovědi hepcidinu na zvýšenou erythropoetickou aktivitu. U flebotomovaných nebo erythropoetinem léčených C57/BL/6 myši začaly transkripce hepcidinu v játrech a sérové hladiny hepcidinu klesat nejpozději do devíti hodin po podnětu, dosáhly minima (10 % původních hodnot) po 15 hodinách a zůstaly alespoň mírně snížené až 48 hodin po podnětu. Časový vývoj sérových koncentrací hepcidinu u myši byl podobný vývoji sérových hodnot hepcidinu po podání erythropoetinu u zdravých dobrovolníků. Pokles hepcidinu nebyl v tomto experimentu provázen žádnou změnou sérových koncentrací železa. Regulace hepcidinu železem je zprostředkována transkripčními faktory BMP-SMAD, jejich transkripce ale v tomto modelu hemoragií stimulované erytropoezy nebyla vůbec ovlivněna (snížena) a k supresi hepcidinu po flebotomii docházelo i u myši s vysokými hladinami hepcidinu v důsledku parenterálního podávání železa, které měly výrazně stimulovaný systém BMP-SMAD. Bylo tedy jasné, že faktor(y) regulující koncentraci hepcidinu v souvislosti se stimulací erytropoezy jsou odlišné od faktorů souvisejících se změnami metabolismu železa.

Autoři poté studovali změny mRNA v kostní dřeni pomocí profilování genové exprese pomocí čipů Affymetrix, aniž by pozorovali jakékoli změny hladin mRNA faktorů Gdf15 a Twsg1, které byly dříve navrženy jako možné regulátory produkce hepcidinu kostní dřeni. Nejlepší časový vztah k supresi hepcidinu ukázala exprese do té doby necharakterizovaného transkriptu, označovaného v databázích jako Fam132b. Tento transkript kódoval secernovaný protein a jeho exprese byla výrazně indukována již čtyři hodiny po krvácení, ještě před supresi hepcidinu, a zůstávala zvýšená po celou dobu suprese jaterní produkce hepcidinu. Tento faktor byl pojmenován erytroferon (ERFE – erytroidní hormon ovlivňující metabolismus železa). Tento secernovaný protein byl také dříve popsán jako myonektin nebo CTRP15, člen rodiny proteinů příbuzných faktorů C1q komplementu a rodiny faktorů nekrotizujících tumorů (TNF). Validační studie ukázala, že exprese erytroferonu stoupá v kostní dřeni nejpozději do čtyř hodin po flebotomii a dosahuje maxima (třicetinasobného vzestupu) do devíti hodin s dalším postupným poklesem během 24–48 hodin. Exprese erytroferonu stoupala paralelně se sérovými koncentracemi erythropoetinu. Podání erythropoetinu vyvolalo podobný, ale rychlejší

vzestup exprese erytroferonu, což ukazovalo na možnost, že gen indukující erytroferon je regulován erythropoetinem. Exprese genu pro erytroferon nebyla regulována systémem BMP-SMAD.

Studium tkáňové exprese genu pro erytroferon po podání erythropoetinu poté ukázalo, že gen pro erytroferon byl za bazálních podmínek slabě exprimován v tlustém střevě, duodenu, svalech, kostní dřeni a varlatech, po podání erythropoetinu ale stoupla exprese genu pro erytroferon jen v kostní dřeni a slezině (u myši patří i slezina mezi erythropoetické orgány). Pomocí průtokové cytometrie bylo možno ukázat, že gen pro erytroferon je exprimován různými erytroidními prekursory v průběhu jejich diferenciací, ale nejvyšší byla v bazofilních a polychromatofilních erytroblastech. Poté se autorům podařilo nejprve klonovat cDNA pro erytroferon a poté stanovit sekvenci aminokyselin lidského a myšičího erytroferonu, které jsou ze 71 % identické (lidský erytroferon je tvořen 354 aminokyselinami a myšičí jen 340 aminokyselinami) s větší shodou v C-terminální části, která obsahuje TNFα-podobnou doménu. Aktivace genu pro erythropoetin je spojena s aktivací signální cesty JAK2-STAT5. V regulační oblasti genu pro erytroferon našli autoři několik vazebných míst pro STAT5. Inhibitory STAT5 inhibovaly vzestup exprese erytroferonu po podání erythropoetinu. Exprese erytroferonu indukovaná erythropoetinem je tedy závislá na aktivaci systému JAK2-STAT5. Naproti tomu exprese erytroferonu nezávisela na žádných faktorech indukovaných hypoxií nebo zánětem.

Myši s vyřazeným genem pro erytroferon nemají omezené dožití, jsou plodné a mají jen mírně sníženou koncentraci hemoglobinu v době růstu, ale nikoli v dospělosti, a vyznačovaly se dále jen statisticky nevýznamným trendem k menšímu objemu erytrocytů a nižším sérovým koncentracím železa. Od normálních myši se nelišily ani hladinou hepcidinu, ani množstvím železa ve slezině. Po flebotomii u myši s vyřazeným genem pro erytroferon nedocházelo k supresi hepcidinu a sérové koncentrace železa byly u flebotomovaných myši s vyřazeným genem pro erytroferon významně nižší než u normálních myši. Tyto nálezy potvrzují představu, že erytroferon je opravdu nezbytný k supresi hepcidinu při zvýšené erythropoetické aktivitě. Erytroferon ale na druhé straně nemá žádný vliv na diferenciaci erytroblastů. Absence erytroferonu u myši s vyřazeným genem pro erytroferon měla za následek zhoršenou mobilizaci železa po krvácení s následnou nižší koncentrací hemoglobinu, menším obsahem hemoglobinu v erytrocytech a nižším objemem erytrocytů a normalizace červeného krevního obrazu po flebotomii byla u těchto myši ve srovnání s normálním myšičím kmenem významně (o několik dní) opožděna.

Podání rekombinovaného erytroferonu snížilo expresi mRNA pro hepcidin v játrech a sérové hladiny hepcidinu. Rekombinovaný erytroferon měl tendenci k agregaci (podobně jako jiné proteiny ze superrodiny TNFα) a kromě suprese hepcidinu měl (snad v důsledku své agregace) i prozánětlivé účinky. Aby se vyloučil potenciální vliv agregace a prozánětlivý účinek agregovaného proteinu, byl lentivirový vektor kódující erytroferon přenesen do hepatocytů. Přestože byla takto navozená jaterní exprese mRNA pro erytroferon jen mírně zvýšena oproti bazálním hodnotám, došlo k významné supresi jaterní exprese mRNA pro hepcidin a poklesu sérových koncentrací hepcidinu, ale bez aktivace prozánětlivých mechanismů a také bez aktivace BMP/STAT (k té nedošlo ani po podání rekombinovaného erytroferonu). Erytroferon rovněž inhiboval produkci hepcidinu v kultivovaných hepatocytech *in vitro*.

Myši s talasémií měly anémii, inefektivní erytropoezu, splenomegalii a nízké koncentrace hepcidinu s následnou nepřiměřeně vysokou absorpcí železa a kumulací železa v játrech. Talasemické myši měli také vysoké sérové koncentrace erythropoetinu a zvýšenou

expresi genu pro erytroferon v kostní dřeni. Erytroferon tedy zřejmě přispívá k supresi hepcidinu i v tomto myším modelu talasémie.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Erytroidními buňkami produkován faktor regulující homeostázu železa, který zajistí dostatečnou dodávku železa při stimulované erythropoeze, byl hledán mnoho let. Původní představa, že pokles hepcidinu při stimulaci erythropoezy je vyvolán přímým působením erythropoetinu na játra, event. hepatocelulární hypoxií, se nepotvrdila. Autoři komentované práce identifikovali pomocí studia exprese mRNA v kostní dřeni po flebotomii nový hormon erytroferon, jehož exprese v erytroidních prekursorech a sekrece do séra nastává krátce po flebotomii nebo po podání erythropoetinu. Erytroferon přímým účinkem na hepatocyty inhibuje produkci a sekreci hepcidinu, a tím umožňuje zvýšenou střevní absorpci železa a zvýšenou mobilizaci železa z jaterních zásob a makrofágů.

V roce 2012 popsali Seldin a spol. stejný protein, který nazvali myonektin (nebo CTRP15), a ukázali, že je produkován v kosterním svalu, jeho produkce je inhibována hladověním a stimuluována příjmem potravy a přispívá k regulaci metabolismu lipidů. Nestudovali však expresi tohoto hormonu v kostní dřeni. Teprve další studie ukáží, jaký je biologický význam těchto velmi různých účinků jedné molekuly.

Autoři komentované studie jasně ukázali na klinický význam chybění erytroferonu. Myši s vyřazeným genem pro erytroferon měli ve srovnání s normálními myši opožděnou úpravu hemoglobinu po krvácení. Pozdní, ale přítomná odpověď však ukazuje, že mohou existovat ještě jiné další mechanismy mobilizace železa při stimulaci erythropoezy. Vzhledem k významnému evolučnímu významu schopnosti přežít krvácení to není příliš překvapivé. Je třeba si uvědomit, že aktivovaná erythropoeza vyvolá při chybějící supresi hepcidinu deficit železa, který pak může suprimovat koncentraci hepcidinu mechanismem nezávislým na erytroferonu. Normální hodnoty hemoglobinu u dospělých myši s vyřazeným genem pro erytroferon také ukazují, že erytroferon není nutný pro normální erythropoezu za klidových podmínek a má význam pouze v podmínkách hemoragického stresu.

Studie na izolovaných hepatocytech s přenosem erytroferonu do hepatocytů virovým vektorem a podáním rekombinovaného erytroferonu ukázaly, že erytroferon inhibuje produkci a sekreci hepcidinu přímým účinkem na hepatocyty. Zbývá však ještě identifikovat receptor pro erytroferon a intracelulární postreceptorové mechanismy, které vedou k supresi produkce hepcidinu. Tyto mechanismy jsou odlišné od regulace hepcidinu sérovými koncentracemi železa, kde je rozhodující aktivace signální cesty BMP-SMAD, která se ale na zprostředkování účinku erytroferonu na produkci hepcidinu nepodílí, a tyto dva mechanismy (regulace hepcidinu změnami metabolismu železa a zvýšenou erythropoetickou aktivitou) spolu zřejmě vůbec neinteragují.

Suprese hepcidinu erytroferonem u inefektivní erythropoezy (např. u talasémie) vysvětluje, proč se u těchto stavů vyvíjí orgánová hemosideróza. Inhibice erytroferonu (a prevence hemosiderózy) by pak mohla být jednou ze součástí léčby těchto stavů. Podávání rekombinovaného (neagregujícího) erytroferonu nebo jinak navozená stimulace receptoru pro erytroferon by pak naopak mohly být součástí léčby anémie chronických chorob, které jsou pravidelně spojeny se zvýšenými koncentracemi hepcidinu a zhoršenou mobilizací a dostupností železa pro erythropoezu (Goodnough et al., 2010).

Literatura

- Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochem Biophys Acta* 2012;1823:1434–1443.
- Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* 2010;116:4754–4761.
- Nicolas G, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002;110:1037–1044.
- Pak M, Lopez MA, Gabayan V, et al. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood* 2006;108:3730–3735.
- Seldin MM, Peterson JM, Byerly MS, et al. Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. *J Biol Chem* 2012;287:11968–11980.
- Vokurka M, Krijt J, Sulc K, et al. Hepcidin mRNA levels in mouse liver respond to inhibition of erythropoiesis. *Physiol Res* 2006;55:667–674.

Cílový krevní tlak po transplantaci ledviny: nízký, ale ne příliš

Carpenter MA, John A, Weir MR, et al. Cardiovascular disease, and death in the folic acid for vascular outcome reduction in transplantation trial. *J Am Soc Nephrol* 2014, doi: 10.1681/ASN.2013040435

Kardiovaskulární komplikace (KVK) jsou hlavní příčinou úmrtí u nemocných po transplantaci ledviny. Hypertenze je nezávislým rizikovým faktorem vzniku KVK v běžné populaci a kontrola hypertenze snižuje rizika vzniku a komplikací KVK a brání progresi chronického onemocnění ledvin (CKD). Nejistota zůstává u doporučení pro cílové hodnoty krevního tlaku u populace s vysokým rizikem, do které patří nemocní po transplantaci ledviny s CKD. Některé studie ukázaly přímo úměrnou závislost mezi krevním tlakem a KVK, zatímco u jiných studií byl pozorován vztah bimodální, tvaru křivky J anebo U, jinými slovy pozorovaly vysoké riziko u nemocných s nízkým krevním tlakem. Tento nelineární vztah může být přítomný v populacích s četnými komorbiditami, jakými jsou i nemocní s CKD, u kterých se častěji vyskytuje srdeční selhání a zvýšená tuhost cév. Tento fenomén asi nejvíce pozorujeme u dialyzovaných nemocných, u kterých bylo riziko úmrtí zvýšeno při hodnotě postdialyzačního systolického krevního tlaku > 180 mm Hg a < 140 mm Hg. U nemocných po transplantaci ledviny KDIGO doporučuje jako cílovou hodnotu krevního tlaku < 130/80 mm Hg. Cílem této studie bylo analyzovat data od více než 3 400 nemocných po transplantaci ledviny ve stabilním stavu, kteří se účastnili studie FAVORIT (Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation), s cílem ověřit vztah mezi krevním tlakem a riziky KVK, zvláště s otázkou nalézt rizikovou hodnotu krevního tlaku pro výskyt KVK.

Do této analýzy bylo zařazeno 3 474 účastníků studie FAVORIT, kteří měli kompletní data, z nichž 63 % bylo mužů a průměrný věk byl 53 let. Celkem 20 % nemocných mělo anamnézu KVK, 40 % bylo diabetiků a medián doby sledování po transplantaci ledviny byl průměrně 4 roky. Celkem 88 % nemocných na začátku sledování bylo léčeno alespoň jedním antihypertenzivem. Systolickou hypertenzi měli častěji starší pacienti, muži, ne běloši, diabetici a pacienti s vyšším BMI, vyšší koncentrací celkového cholesterolu a vyšším poměrem albuminu ke kreatininu v moči (ACR). Diastolickou hypertenzi měli častěji muži, ne běloši, kuřáci, pacienti s vyšší koncentrací celkového cholesterolu a ACR. Nižší diastolický krevní tlak měli starší jedinci, diabetici a pacienti s KVK.

Během čtyřletého sledování se vyskytlo 497 KVK, včetně 125 nefatálních IM, 49 iktů, 7 úspěšných resuscitací, 89 úmrtí z kardiovaskulárních příčin a 227 revaskularizací. Vzestup systolického krevního tlaku (TK) o 20 mm Hg byl spojen se vzestupem rizika o 35 %, největší riziko KVK příhod ale bylo zaznamenáno u nejnižších hodnot diastolického TK. Každé snížení diastolického TK pod hodnotu 70 mm Hg bylo spojeno s 51% rizikem KVK,

tato rizika byla zjištěna v modelu, který předpokládal i vliv dalších rizikových faktorů. V modelu, který vyloučil vliv kouření, koncentrace LDL a HDL cholesterolu a triglyceridů, BMI, typu dárce, věku dárce, léčby blokátory systému RAAS, blokátory kalciových kanálů a diuretik, bylo zvýšení systolického TK > 20 mm Hg spojeno s 32% rizikem a snížení diastolického TK < 70 mm Hg o každých 10 mm Hg bylo spojeno s 31% rizikem. V modelech, které počítaly jak vliv systolického, tak vliv diastolického TK, bylo zvýšení rizika KVK pozorováno u systolické hypertenze, ale nízký diastolický TK < 70 mm Hg byl výhodný jenom tehdy, pokud byl spojen se systolickým TK 120–139 mm Hg.

Ve studii zemřelo celkem 406 nemocných. Zvýšení systolického TK o každých 20 mm Hg bylo spojeno s 27% rizikem úmrtí, v případě modelu, který vyloučil vliv ostatních faktorů, bylo riziko úmrtí vyšší o 13 %. Diastolický TK > 70 mm Hg nebyl spojen s rizikem úmrtí, ale naopak snížení diastolického TK < 70 mm Hg o každých 10 mm Hg představovalo 50% riziko úmrtí v modelu zahrnujícím vliv ostatních rizik a 27% riziko v modelu samotného vlivu diastolického TK. Nejvyšší riziko úmrtí bylo u pacientů se systolickým TK < 110 mm Hg oproti systolickému TK 120–129 mm Hg. V případě diastolického TK bylo nejvyšší riziko u hodnoty < 70 mm Hg.

V sekundární analýze složených cílových ukazatelů zahrnujících současně výskyt KVK a úmrtí byly výsledky studie podobné jako u individuálních cílů. Riziko selhání funkce štěpu bylo zvýšeno o 48 % u zvýšení o každých 20 mm Hg systolického TK do 160 mm Hg. V případě vyšších hodnot systolického TK již riziko nestoupalo. V případě diastolického TK nebylo riziko selhání štěpu ověřeno.

Tato studie prokázala, že vyšší hodnoty systolického krevního tlaku jsou silnými a nezávislými riziky vzniku kardiovaskulárních komplikací, úmrtí a ztráty štěpu, kdežto nízké hodnoty systolického krevního tlaku riziko nepředstavovaly. Naopak nízké hodnoty diastolického krevního tlaku byly rizikové pro KVK a úmrtí.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Hypertenze je běžnou komplikací u nemocných po transplantaci ledviny. Její příčina je jistě multifaktoriální a kromě renální dysfunkce se na ní podílí i podávaná imunosupresiva. Podobně jako nemocní s CKD mají i nemocní po transplantaci signifikantně vyšší riziko vzniku kardiovaskulárních komplikací, které je vyšší než u běžné populace. Navíc hypertenze představuje jeden z rizikových faktorů selhání funkce štěpu, i když kauzální vztah je obtížné ověřit. Je zajímavé, že v principu neexistují velké randomizované studie, které by ověřily účinnost hypertenziv v populaci nemocných po transplantaci ledviny. Jedinou výjimkou je studie SECRET, která studovala léčbu hypertenze candesartanem oproti placebu. Nábor do studie byl ukončen předčasně, protože výskyt primárního cíle (mortalita, kardiovaskulární morbidita a selhání štěpu) byl velmi nízký. Studie ale ukázala, že přísná kontrola krevního tlaku k hodnotám 130/80 mm Hg v candesartanovém rameni a 137/83 mm Hg v kontrolním rameni přispěla k výrazně nižšímu výskytu komplikací, než bylo předpokládáno. Menší krátkodobé studie ukázaly příznivý účinek léčby blokátory kalciových kanálů oproti placebu a dokonce proti inhibitorům ACE na funkci transplantované ledviny. Metaanalýza tato pozorování potvrdila a navíc dokonce ukázala na 25% snížení rizika ztráty štěpu. Proto některé odborné společnosti doporučují jakoukoli medikaci, která vede k cílovým hodnotám krevního tlaku.

Většina pozorování byla provedena s hydroxydipyridinovými blokátory kalciových kanálů, které neinterferují s imunosupresivou. Protože jak inhibitory ACE, tak blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II mají akutní hemodynamický účinek na renální mikrocirkulaci vedoucí ke zhoršení renální funkce, mnoho pracovišť první tři měsíce tyto přípravky nepoužívá. Nicméně v dlouhodobém sledování a převážně u nemocných s albuminurií/proteinurií mají tyto přípravky svoje místo.

V řadě studií bylo prokázáno, že hypertenze zvyšuje riziko kardiovaskulárních komplikací a že důsledné vyšetřování a léčba mohou snížit morbiditu i mortalitu na kardiovaskulární onemocnění. Je samozřejmé, že hypertenze bude, podobně jako v běžné populaci negativně ovlivňovat renální funkce a přežití transplantované ledviny. Cílový krevní tlak podle KDIGO 2012 je u nemocných po transplantaci ledviny 130/80 mm Hg bez ohledu na albuminurii. V minulosti byly doporučovány hodnoty nižší, zvláště u nemocných s proteinurií.

Komentovaná studie, která je post hoc analýzou velké klinické studie, přispěla k lepšímu popsání vlivu hypertenze na KVK a úmrtí u nemocných s funkční transplantovanou ledvinou. Její výsledky nejsou zcela překvapivé, protože již ve studii ALERT byl popsán divergentní vztah systolického a diastolického tlaku ke KVK: vyšší riziko představuje vysoká hodnota systolického krevního tlaku a nízká hodnota diastolického krevního tlaku. Toto inverzní pozorování je stejné i u nemocných léčených dialýzou nebo u nemocných s pokročilým onemocněním ledvin a je vysvětlováno akcelerovanou aterosklerózou a cévními kalcifikacemi. Znamená to také, že onemocnění cév u nemocných po transplantaci sice neprogreduje, ale také neregduje a stále přetrvává. Práce Carpentera a spol. také nepomůže v identifikaci cílových hodnot krevního tlaku. Proto je asi nutné snižovat hodnoty systolického krevního tlaku do chvíle, než hodnota diastolického krevního tlaku klesne k 70 mm Hg. Jinými slovy: „Snižujte krevní tlak, ale ne příliš.“

Literatura

Cross NB, Webster AC, Masson P, et al. Antihypertensives for kidney transplant recipients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation* 2009;88:7–18.

Philipp T, Martinez F, Geiger H, et al. Candesartan improves blood pressure control and reduces proteinuria in renal transplant recipients: results from SECRET. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:967–976.

Peritoneální ultrafiltrace u refrakterního srdečního selhání

Bertoli SV, Musetti C, Ciurlino D, et al. Peritoneal ultrafiltration in refractory heart failure: a cohort study. *Perit Dial Int* 2014;34(1):64–70. doi: 10.3747/pdi.2012.00290

Srdeční selhání je progresivní letální onemocnění s vysokou prevalencí – v roce 2008 postihovalo 2,4 % celé populace USA. Při srdečním selhání dochází k „circulus vitiosus“ i kardiorespiratorní interakci. V důsledku venózní kongesce a snížené renální funkce klesá glomerulární filtrace a zvyšuje se aktivita systému renin-angiotensin a sympatiku. Proto klesá transport sodíku k distálnímu tubulu, stejně jako účinky natriuretických peptidů, což vede k rezistenci na diuretika a zhoršení srdeční kompenzace. Zhoršení převodnění může opět negativně ovlivnit funkce srdce a snížit dále srdeční výdej.

Při srdeční dekompenzaci s rezistencí na diuretika je standardním postupem odstraňování tekutin kontinuální metodou náhrady funkce ledvin. Obnovení odpovědi na diuretika při této terapii je

obvykle spojeno se zlepšením srdečního výdeje a se snížením diastolického plicního tlaku levé a pravé komory. Peritoneální dialýza (PD) byla navrhována jako domácí způsob udržování srdeční kompenzace při těžkém refrakterním srdečním selhání po zvládnutí akutní dekompenzace (Hebert et al., 1995). Přestože tato myšlenka je poměrně stará, zpráv v literatuře je málo. V důsledku toho při absenci indikací založených na důkazech byla v posledních letech navržena řada schémat pro PD nebo peritoneální ultrafiltraci (PUF) v této indikaci. Přes absenci silných důkazů, guidelines a dlouhodobých studií většina dostupných zpráv dokládá lepší přežívání pro pacienty léčené peritoneální ultrafiltrací než pro historické kontroly. Cílem předkládané studie bylo zhodnotit klinické indikace, protokoly a klinické výsledky peritoneální ultrafiltrace při refrakterním srdečním selhání.

Jde o multicentrickou retrospektivní studii u pacientů po selhání konzervativní léčby srdečního selhání, kteří byli pro refrakterní převodnění indikováni k peritoneální ultrafiltraci. Pacienti se selháním ledvin (GF < 6 ml/min, uremická symptomatologie, těžká hyperkalémie) nebyli do studie zařazeni.

Studie zahrnovala 48 pacientů (39 mužů, průměrný věk 74 ± 9 let), z toho 19 % diabetiků. Protokoly peritoneální ultrafiltrace byly závislé na zvyklostech pracoviště: u 35 nemocných byly prováděny manuální výměny, z toho u 30 z nich byla prováděna jedna manuální výměna s icodextrinem na noc, ostatní měli výměnu s glukózovým roztokem v koncentraci 1,36 %, 2,27 % nebo 3,86 % ve dne a s icodextrinem v noci. Zbývajících 13 pacientů užívalo automatizovanou peritoneální dialýzu (APD) pro noční peritoneální ultrafiltraci (dva- až čtyřikrát týdně).

Při dlouhodobém sledování mírně poklesla tělesná hmotnost z 68,1 na 67,2 kg po třech měsících a takto zůstala stabilní po dobu 12 měsíců. Glomerulární filtrace ani diuréza se nezměnily, přestože došlo k mírnému snížení dávky diuretik. Koncentrace hemoglobinu se mírně, ale signifikantně zvýšila ze 111 g/l na 122 g/l, sérový albumin zůstal stabilní.

Při peritoneální ultrafiltraci došlo u většiny pacientů ke zlepšení ve funkční třídě NYHA. Po 12 měsících bylo zlepšení minimálně o jednu funkční třídu pozorováno u 85 % pacientů. Během 12 měsíců došlo k signifikantnímu zlepšení ejekční frakce levé komory srdeční z 30 na 36 % ($p < 0,01$) a snížení plicní arteriální hypertenze ze 45,5 na 40 mm Hg, $p = 0,03$). Počet dnů hospitalizace se oproti roku předcházejícímu studii snížil z průměrných 43 na 11 dní ($p < 0,001$). Pokud byl soubor nemocných stratifikován podle užívání icodextrinu, zlepšení ejekční frakce levé komory a plicní hypertenze bylo v obou skupinách podobné, v icodextrinové skupině však byl patrný trend k výraznějšímu zlepšení po 12 měsících.

Peritonitida byla pozorována v četnosti jedné epizody na 45 pacientů-měsíců. Peritoneální ultrafiltrace nedosáhla trvání 12 měsíců u osmi pacientů – sedm z nich zemřelo na komplikace kardiovaskulární, sepsi a malnutrici, jeden byl převeden na hemodialýzu. Po 24 měsících bylo vyhodnoceno přežívání: roční přežívání bylo 85 %, dvouleté 56 %. Pacienti užívací icodextrin měli roční přežívání 96 % oproti 70 % u pacientů léčených pouze glukózovými roztoky, $p < 0,04$, a dvouleté přežívání bylo 59 % vs. 38 %, $p = 0,21$). Autoři uzavírají, že jejich studie potvrzuje uspokojivé výsledky peritoneální ultrafiltrace při chronickém srdečním selhání u starší populace.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Srdeční selhání je v průmyslově rozvinutých zemích závažným zdravotním problémem. Jde o progredující letální onemocnění

při adekvátní medikamentózní a další léčbě. Vede k četným hospitalizacím a je závažnou příčinou mortality.

Peritoneální dialýza není zatím etablovanou terapeutickou metodou pro refrakterní chronické srdeční selhání. Nicméně už v roce 1940 zde taková myšlenka byla – Schneierson původně aplikoval výplachy peritoneální dutiny k léčení anasarky při srdečním selhání (Schneierson, 1949). Od té doby byla publikována řada sdělení týkajících se tohoto problému, práce však zahrnovaly malé skupiny nemocných do maximálně 24 pacientů, a to jak pacienty s terminálním selháním ledvin, tak pacienty neuremické, ve fázi predialýzy, kde šlo o non-renální indikaci peritoneální dialýzy. Předkládaná studie tedy patří k významně větším.

Jaké jsou možné mechanismy, kterými peritoneální ultrafiltrace může zlepšit stav nemocných s refrakterním srdečním selháním? Faktorů je zřejmě více. Prvním z nich je nepochybně kontinuální charakter ultrafiltrace – odpovídá fyziologii a nese s sebou menší riziko prudkého poklesu krevního tlaku, které by vedlo k orgánové hypoxii a poškození ledvin. Dále tím, že ultrafiltrace probíhá přímo v peritoneální dutině, je možné, že tento mechanismus přímo zmenšuje městnání krve v ledvinách a v centrálním žilním systému. Peritoneální dialýza se může uplatnit i svými metabolickými účinky – náloží glukózy z roztoků, korekcí acidózy, zlepšením anémie. Při peritoneální dialýze dochází též k odstraňování prozánětlivých působků, např. TNF α a dalších, což může podpořit srdeční výkonnost. Odstraňování nadbytečného natria z organismu hraje klíčovou roli při léčbě městnavého srdečního selhání (Constanzo et al., 2010). Při dlouhých výměnách, zejména icodextrinovým roztokem, nedochází obvykle k „sodium sieving“ a tedy k hypernatrémii, naopak odstraňování natria ultrafiltrátem při peritoneální dialýze dosahuje vyšších absolutních hodnot než při podávání kličkových diuretik v těchto stádiích srdečního selhání (Nakayama et al., 1995).

Co se týče preskripce peritoneální ultrafiltrace, z dat získaných v prezentované studii se zdá, že užívání icodextrinu má výhodu, protože generuje ultrafiltraci pomocí koloidní osmózy po dobu 12 i více hodin. Pacienti, u nichž byl icodextrinový roztok zařazen do preskripce, vykazovali trend k nižší mortalitě. U neuremických nemocných stačí k udržení adekvátního volumu provádět jednu výměnu s icodextrinem denně, což je jistě ekonomicky přijatelné a nenáročné na ošetrovatelskou péči, ať ji již provádí sám pacient, jeho rodinný příslušník, či profesionální ošetrovatelé.

Komplikace peritoneální dialýzy lze při dnešním stavu technologií a know-how udržet na minimu, jak prokázala i tato studie, kde byla incidence peritonitidy jedna epizoda na 45 pacientů-měsíců.

Závěrem je nutné konstatovat, že snížení mortality, dramatické zkrácení hospitalizací (a tedy nepochybně zvýšení kvality života), zlepšení funkčního stavu a nízká incidence komplikací metody peritoneální ultrafiltrace by měly vést k tomu, aby peritoneální ultrafiltrace/dialýza byly zvažovány jako terapeutické možnosti refrakterního chronického srdečního selhání.

Literatura

- Constanzo MR, Saltzberg MT, Jessup M, et al. Ultrafiltration is associated with fewer rehospitalizations than continuous diuretic infusion in patients with decompensated heart failure: results from UNLOAD. *J Card Fail* 2010;16:277–284.
- Hebert MJ, Falardeau M, Pichette V, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis for patients with severe left ventricular systolic dysfunction and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1995;25:761–768.
- Nakayama M, Yokoyama K, Kubo H, et al. The effect of ultra-low sodium dialysate in CAPD. A kinetic and clinical analysis. *Clin Nephrol* 1996;45:188–193.
- Schneierson SJ. Continuous peritoneal irrigation in the treatment of intractable edema of cardiac origin. *Am J Med Sci* 1949;218:76–79.

Náhlá srdeční smrt u hemodialyzovaných pacientů – příčiny a souvislosti

Vazquez E, Sanchez-Perales C, Garcia-Garcia E, et al. Sudden death in incident dialysis patients. *Am J Nephrol* 2014;39: 331–336.

Autoři do této retrospektivní studie zařadili všechny pacienty svého oddělení (monocentrická studie, N = 285; průměrný věk 65,7 let) vstupující do dialyzačního programu v období od listopadu 2003 do září 2007. Doba sledování byla do prosince 2012, průměrná délka sledování 39,9 měsíce. V prvním měsíci po zahájení dialýzy byli pacienti podrobně vyšetřeni z hlediska funkce myokardu (včetně EKG záznamu a echokardiografie). Zaznamenáváno bylo úmrtí, transplantace či pokračování v dialýze. Tzv. náhlé úmrtí bylo pro účely této studie definováno dvojím způsobem – jako úmrtí do jedné hodiny nebo do 24 hodin od začátku příznaků. Jako náhlé úmrtí bylo posuzováno i zjištěné úmrtí u pacienta, který prokazatelně před danou dobou (24 hodin) byl naživu.

Ke sledovaným klinickým, laboratorním a zobrazovacím postupům, které byly analyzovány z hlediska možného vztahu k náhlému úmrtí, patřily mimo jiné: věk, pohlaví, kouření, BMI, pulsní tlak (rozdíl mezi systolickým a diastolickým tlakem), ischemická choroba srdeční (akutní infarkt myokardu v anamnéze či více než 70% stenóza koronárních tepen), EKG změny, hemoglobin, trombocyty, albumin, cholesterol, C-reaktivní protein, parathormon, kalcium, fosfor, ferritin, transferin, homocystein. Echokardiograficky byly mimo jiné posuzovány rozměry srdečních oddílů, tloušťka stěny levé komory, ejekční frakce levé komory a přítomnost kalcifikací chlopní.

Celkem za sledované období zemřelo 168 pacientů, tj. celková mortalita byla 59 %. Náhlé úmrtí během 24 hodin bylo zaznamenáno u 28 osob (10 %), do jedné hodiny u dalších 16 osob (6 %), z nichž osm zemřelo během nejdelšího mezidialyzačního intervalu a šest pacientů během hemodialyzační procedury.

Pro úmrtí do 24 hodin ukázala jednorozměrná analýza rozdíly ve věku (o pět let vyšší věk pro pacienty s náhlou smrtí), přítomnost Q vlny (25 % oproti 5 %), další změny na EKG (subendoteliální léze, negativní vlny T apod.) a přítomnost srdečních kalcifikací (73 % oproti 48 %). Srdeční frekvence byla hraničně statisticky vyšší u pacientů s náhlou smrtí (85/min oproti 77/min).

Pro úmrtí do jedné hodiny od začátku příznaků byly při jednorozměrné analýze zjištěny dva hlavní rizikové faktory: vyšší věk a přítomné léze myokardu.

Ve vícerozměrné analýze se jako predisponující jeví dva hlavní ukazatele: stav po akutním infarktu myokardu a změny na EKG (vlna Q, negativní vlny T, prodloužení intervalu QRS > 0,12 s). Při uvedených EKG nálezech bylo relativní riziko téměř osmkrát vyšší pro úmrtí do 24 hodin (RR 7,83) a více než 13krát vyšší pro úmrtí do jedné hodiny (RR 13,43).

Pro ilustraci jsou uvedeny výsledky vybraných sledovaných ukazatelů (nejprve hodnota u pacientů s úmrtím během 24 hodin od počátku příznaků, poté hodnota pro pacienty, kteří ke dni ukončení sledování byli naživu): věk (70,7 roku; 65,1 roku, $p = 0,013$), ejekční frakce levé komory (59 %, 66 %, $p = 0,001$), prodělaný infarkt myokardu (14 %, 5 %, $p = 0,05$), kalcifikace chlopní (73 %, 48 %, $p = 0,026$). Pro úmrtí během jedné hodiny byly rozdíly velmi podobné, resp. ještě markantnější (kalcifikace chlopní v 98 % u zemřelých).

Je zajímavé, že byl zaznamenán i rozdíl v srdeční frekvenci (vyšší frekvence byla prognosticky nepříznivá). Naproti tomu diabetes mellitus, zvýšené hodnoty CRP ani chronická fibrilace síní nebyly spojeny s vyšším rizikem náhlé srdeční smrti.

V diskusi autoři upozorňují, že zatímco náhlá smrt postihne v USA v běžné populaci 0,1–0,2 % osob ročně (u starších osob je to 0,2–0,3 %), u dialyzovaných pacientů byla roční incidence 1,7, resp. 2,9 %.

Z čistě metodického pohledu tato práce podmínkám exaktní vědy nevyhovuje, a to už jen tím, že je retrospektivní a provedená pouze na jednom pracovišti. Dokonce žádný z pacientů nebyl pitván. Přesto byla publikována ve významném časopise. Její síla je ve výběrů důležitého tématu a v prezentaci ucelených klinických dat.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Silvie Dusilová Sulková

Je doloženo, že mortalita dialyzovaných pacientů je 10–20krát vyšší než u běžné populace a polovina úmrtí dialyzovaných pacientů je z kardiovaskulárních příčin. Mnohem méně pozornosti je věnováno tomu, že až v polovině případů se pod pojmem úmrtí z kardiovaskulárních příčin u dialyzovaných osob jedná o náhlou smrt.

Náhlá srdeční smrt, definovaná jako nečekané úmrtí během krátké doby od prvních příznaků (časový interval od počátku příznaků se může podle jednotlivých autorů lišit), je nejčastější jednotlivou příčinou úmrtí pacientů v dialyzačním programu. Příčiny, resp. rizikové faktory, lze schematicky rozdělit na ty, které jsou běžné i pro ostatní populaci (ischemická choroba srdeční, hypertrofie a dysfunkce levé komory) a na faktory spojené s dialýzou (zejména elektrolytové změny a náhlé výkyvy hydratace, a tím i orgánové perfuze) (Herzog, 2008).

Práci, které by se cíleně soustředily na tento problém, není kupodivu mnoho. Jejich srovnání navíc znesnadňují i rozdílné definice náhlé srdeční smrti. Studie 4D německých autorů uvádí neočekávané úmrtí (s vyloučením kalémie > 7,5 mmol/l) u 13 % pacientů (Drechsler, 2013) a potvrdila, že jde o nejčastější jednotlivou příčinu úmrtí. Jednalo se však výhradně o diabetiky 2. typu. Mimo jiné práce ukázala jako rizikový faktor vysoké koncentrace aldosteronu a kortisolu.

K závěru, že náhlá srdeční smrt je spojena s existujícím echokardiografickými a elektrokardiografickými změnami, došli i autoři jiné recentní práce (Green, 2014). K rizikovým faktorům v této studii přibližně 300 dialyzovaných pacientů patřil věk, délka dialyzačního léčení, mitrální regurgitace, rychlejší srdeční akce, vysoký pulsní tlak, kouření a prodloužený interval QT, resp. QTc. Mezi hemodialyzovanými a peritoneálně dialyzovanými pacienty kupodivu nebyl zjištěn rozdíl, což oslabuje faktor náhlých výkyvů hydratace a iontových změn. Naproti tomu dřívější analýza upozornila na časové aspekty – vztah náhlého úmrtí k období buď krátce po dialýze, či naopak krátce před ní (Genovesi, 2009). Tito autoři zároveň zjistili jako rizikové faktory fibrilaci síní, diabetes mellitus, hyperkalémii, dialyzační metodu (rozdíl mezi HD a PD) a zvýšené hodnoty CRP.

Komentovaná práce jasně ukazuje, že rozhodujícím rizikovým faktorem je předchozí poškození myokardu. Zároveň ve shodě s dalšími autory ukazuje, že toto poškození je již při vstupu do dialyzačního léčení velmi časté. Opět se ukazuje, že osud dialyzovaného pacienta je z velké části určen péčí v predialyzačním období.

Komentovaná práce však současně nachází jiné rizikové faktory než práce dřívější. Téma náhlé srdeční smrti, která představuje

až 20 % všech úmrtí dialyzovaných pacientů, zaslouží nejen naši klinickou pozornost, ale i podrobnější, rozsáhlejší a prospektivně koncipované sledování a analýzu.

Literatura

- Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial* 2008;21:300–307.
- Green D, Ritchie JP, Abidin N, New DI, Kalra PA. The association of ECG and echocardiographic abnormalities with sudden cardiac death in a dialysis patients cohort. *J Nephrol* 2014;27:81–86.
- Drechsler C, Ritz E, Tomaschitz A, et al. Aldosterone and cortisol affect the risk of sudden cardiac death in haemodialysis patients. *Eur Heart J* 2013;34:578–587.
- Genovesi S, Valsecchi MG, Rossi E, et al. Sudden death and associated factors in a historical cohort of chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2529–2536.

Peritonitida při peritoneální dialýze – 32 let zkušeností ve fakultní nemocnici

van Esch S, Krediet RT, Struijk DG. 32 years' experience of peritoneal dialysis-related peritonitis in a university hospital. *Perit Dial Int* 2014;34:162–170.

Léčení peritoneální dialýzou (PD) většinou provází peritonitida. Přestože většina případů peritonitidy má poměrně benigní průběh, pokud je léčena vhodnými antibiotiky, některé případy jsou komplikované hospitalizací a dočasnou nebo trvalou ztrátou peritoneálního katétru. Těžká a dlouhotrvající peritonitida pravděpodobně vede k selhání peritoneální membrány, a tudíž k nutnosti ukončení PD a převedení na hemodialýzu (HD) („drop-out“). V nedávno publikované studii NECOSAD zodpovídaly infekce za 10–18 % vynucených přechodů na HD v prvních třech letech léčení PD (Kolesnyk et al., 2010). Prevence peritonitidy a optimalizace jejího léčení jsou proto důležité cíle při péči o pacienty léčené PD.

V roce 1979 byl v Akademickém lékařském centru v Amsterdamu, na pracovišti, na kterém vznikla tato práce, zahájen program PD. V průběhu následujících let došlo ke třem podstatným změnám v klinické praxi: v roce 1988 začal být používán dvojvakový systém s Y-setem; v roce 2001 se začalo s aplikací mupirocinové masti na výstup katétru u všech nemocných a v roce 2004 byli všichni pacienti převedeni na biokompatibilní roztoky PD.

V roce 1979 byla PD zahájena u celkem 731 pacientů, postupně u nich byla diagnostikována a léčena peritonitida ve 2 234 případech. Cílem předkládané studie je analyzovat v této kohortě incidenci peritonitidy, vyvolávající patogen, klinické výsledky a trendy v těchto parametrech v závislosti na třech hlavních změnách klinické praxe uvedených výše.

Metody a výsledky

Peritonitida byla definována standardně podle kritérií Mezinárodní společnosti pro peritoneální dialýzu (ISPD). Iničiální empirická antibiotická léčba sestávala z cefalosporinu první generace + gentamicinu, pokud u pacienta docházelo k alteraci celkového stavu. Léčba antibiotiky trvala ještě jeden týden po dosažení negativního výsledku kultivačních nálezů a do poklesu počtu leukocytů na 100/μl.

V analyzované kohortě u 203 pacientů (28 %) nedošlo ke vzniku žádné epizody peritonitidy. U ostatních 528 pacientů bylo zachyceno celkem 2 234 případů peritonitidy. Průměrná doba do první epizody peritonitidy byla 128 dní. Relabující peritonitida byla zaznamenána u 13 % případů. Z ostatních případů šlo u 71 % o peritonitidu vyvolané jedním agens, polymikrobiální infekce byla zastoupena u 21 % a 9 % bylo kultivačně negativních.

Incidence peritonitid poklesla ze 4,4 epizody na pacienta-rok na 1,4 na pacienta-rok v roce 1989 – jeden rok po zavedení dvojva-

kového systému s Y-setem, a dále na 0,95 epizody na pacienta-rok v roce 2010.

Většina peritonitid byla vyléčena samotným podáním antibiotik. Odstranění katétru bylo nutno u 10 % případů. Celkem ve 3 % případů pacienti v průběhu peritonitidy zemřeli.

Patogeny vyvolávajícími peritonitidu byly v 57 % grampozitivní mikroorganismy, dle četnosti koaguláza-negativní stafylokoky, *Staphylococcus aureus*, streptokoky a enterokoky. U 11 % všech případů byly zjištěny gramnegativní kmeny, kvasinky byly příčinou peritonitidy v 1 % případů.

Odstranit katétr bylo nutno u 38 % peritonitid vyvolaných kvasinkami, u 32 % peritonitid vyvolaných pseudomonádou a u 10 % peritonitid vyvolaných *Staphylococcus aureus*. Kultivačně negativní peritonitida vedla ke ztrátě katétru ve 4 % případů. Odstranění katétru bylo častější u relabujících peritonitid (14 %) než u nere-labujících (9 %).

Při analýze peritonitid v časovém trendu byli pacienti rozděleni do čtyř skupin: 1. skupina – single bag = 148 pacientů; 2. skupina – dvojvak s Y-setem = 239 pacientů; 3. skupina – dvojvak a mupirocin na výstup katétru = 50 pacientů; 4. skupina – mupirocin a biokompatibilní roztoky = 91 pacientů. Do programu PD postupem doby vstupovali pacienti starší a častěji využívali automatizovanou peritoneální dialýzu (APD) – poslední 4. skupina až v 70 % případů. Procento diabetiků bylo v průběhu let podobné a poměrně malé (18–22 %).

Doba do první epizody peritonitidy se v průběhu let, tedy u 1.–4. skupiny, významně prodloužila: 40–150–269–274 dnů. Procento vyléčených epizod peritonitid (jde o analýzu pouze prvních epizod peritonitidy u incidentních pacientů) se v průběhu let neměnilo a bylo velmi vysoké (94–86–92–90 %). Procento úmrtí při první epizodě peritonitidy bylo relativně nízké (2,7–2,1–4,0–1,1 %). Doba podání antibiotik se postupně prodlužovala z 13 na 16 dní, tento rozdíl byl statisticky významný (0,01). Důležitý údaj je informace o tom, u kolika pacientů byla nutná změna empirické antibiotické léčby, protože to bylo procento velmi vysoké (30–41–70–67 %).

Incidence peritonitid s postupem času klesala (3,22–1,3–0,89–0,95 epizody na pacienta-rok) (opět při analýze pouze incidentních pacientů a jejich první epizody peritonitidy). Signifikantně klesal výskyt peritonitidy vyvolané jak grampozitivními, tak gramnegativními mikroorganismy, i relabujících peritonitid, vše $p < 0,01$.

Závěrem autoři konstatují, že na svém velkém souboru prvních epizod peritonitid u incidentních pacientů potvrzují zjištění jiných menších studií, a to snížení incidence v závislosti na technologickém a medicínském pokroku. Jde zejména o vliv dvojvaku s Y-setem, který byl zejména markantní u koaguláza-negativních stafylokoků a *Staphylococcus aureus* (Davenport, 2009). Dalším mezníkem bylo zavedení aplikace mupirocinu do rutinní denní péče o výstup katétru. Oproti tomu zavedení biokompatibilních roztoků a větší rozšíření užívání APD nemělo významný vliv na snížení incidence peritonitid ve sledované kohortě. Autoři dále uvádějí, že jejich centrum obvykle nedosahovalo tak nízké incidence peritonitid, jak doporučuje Mezinárodní společnost pro peritoneální dialýzu. Vysvětlují si to tím, že jejich praxí bylo pokračovat v PD i po několika nekomplikovaných peritonitidách, a také tím, že řada pacientů měla nízký socioekonomický status, což je prokázaný rizikový faktor peritonitidy.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Centrum pro peritoneální dialýzu v Academic Medical Centre v Amsterdamu patří k vedoucím pracovištím v oboru. V před-

kládané práci analyzují autoři peritonitidu asociovanou s PD ve své velké kohortě pacientů za celých 32 let své činnosti. Jde o analýzu prospektivně sbíraných dat. Autoři prezentují analýzu jak všech dat, tak subanalýzu pouze prvních epizod peritonitid u incidentních pacientů, a proto je nutné číst článek pozorně, aby nedošlo k nedorozumění.

Povšechné snížení incidence peritonitid pozorované v této studii je v souladu s ostatními studiemi – například v USA v 80. a počátkem 90. let byla incidence peritonitidy také 1,1–1,3 epizody na rok léčeni (Rotellar et al., 1991). Později dosahovala řada center lepších výsledků, 0,2–0,6 epizody peritonitidy na jeden rok léčeni, interval mezi peritonitidami se tedy prodloužil na 20–60 měsíců. Ke hlavnímu zlepšení došlo po zavedení dvojvaku s Y-setem do klinické praxe, kdy došlo zejména ke snížení peritonitid vyvolaných grampozitivními mikroorganismy, peritonitidy vyvolané gramnegativními mikroorganismy zůstaly víceméně stále stejně četné. I toto je v souladu s dřívějšími, menšími studiemi (Szeto et al., 2005, Piraino et al., 2011).

Zavedením dvojvaku s Y-setem vysvětlují autoři i prodloužení intervalu do první epizody peritonitidy. Tato interpretace je jistě opodstatněná. Nabízí se ale otázka, jak to bylo s edukací nemocných, protože je známo, že kvalita edukace má také na interval do první epizody peritonitidy vliv.

Poněkud neočekávané je zjištění této studie, že gramnegativní organismy byly vyvolávajícími patogeny peritonitidy v 11 % případů, což je poměrně málo, ovšem na úkor velkého podílu polymikrobiálních peritonitid, který činil 19 %. Data z jiných center/oblastí jsou odlišná, včetně obvyklé situace v České republice (Rotellar et al., 1991, Szeto et al., 2005). Navíc v literatuře se obvykle uvádí a je to i klinická zkušenost, že polymikrobiální peritonitida je známkou nitrobršňí patologie, což si mnohdy vyžádá odstranění katétru a chirurgické řešení, a přesto v uvedené studii bylo vysoké procento vyléčených peritonitid bez excesivního odstraňování katétru a nutnosti chirurgických výkonů. Nabízí se obecné vysvětlení, že tyto unikátní nálezy jsou dány zatím neidentifikovanými lokálními klinickými faktory či charakteristikami pacientů.

Pozoruhodně pozitivní je výsledek pouze 9 % kultivačně negativních peritonitid. Dokládá vysokou úroveň a kvalitu práce mikrobiologického oddělení, respektive spolupráce s klinickým oddělením. Netřeba připomínat, že Mezinárodní společnost pro peritoneální dialýzu akceptuje až 20 % kultivačně negativních peritonitid jako přijatelný standard péče.

V prezentované studii byli pacienti léčeni dle protokolu, který si centrum zvolilo od počátku zahájení svého PD programu a který sestával z podání cefalosporinu 1. generace a přidání gentamicinu, pokud pacient vykazoval alteraci celkového stavu. Tento protokol nebyl za dobu trvání studie měněn. Změna antibiotik v průběhu léčeni peritonitidy však byla poměrně častá, v prvním období se týkala 30 % epizod peritonitidy (bylo to tedy v době, kdy převažoval výskyt peritonitidy vyvolané grampozitivními mikroorganismy), později se antibiotika v průběhu léčeni peritonitidy měnila až u 70 % pacientů. Souvisí to zřejmě i s narůstající rezistencí, což autoři vyšetřili a doložili u koaguláza-negativních stafylokoků. Co se týče *Staphylococcus aureus*, studie disponuje pouze obecnějšími daty, a to že četnost rezistence k methicilinu se v průběhu let neměnila. Autoři uvádějí, že po tomto detailnějším prozkoumání výsledku citlivosti je namístě uvažovat o změně empirického protokolu pro podávání antibiotik v jejich centru.

Toto centrum pozorovalo mykotickou peritonitidu v 1 % případů. Na rozdíl od doporučení Mezinárodní společnosti pro peritoneální dialýzu neodstraňují katétr primárně ihned po sta-

novení diagnózy mykotické peritonitidy, ale pokoušejí se o léčbu antimykotiky intraperitoneálním podáním amfotericinu a flucytosinu, což je v případě *Candida albicans* účinné ve 40 % případů (a peritonitidy vyvolané jiným agens k léčbě intraperitoneálním podáním antibiotika indikovány nejsou). Katétr bylo přesto nutno odstranit ve 38 % případů.

V roce 2004 přešlo centrum plošně na užívání roztoku s vyšším stupněm biokompatibility; od té doby pozorovali další snížení incidence peritonitidy vyvolané *Escherichia coli* a grampozitivními organismy. Výsledky studií zkoumajících vliv biokompatibilních roztoků na incidenci peritonitid jsou zatím nejednoznačné. Autoři své nálezy interpretují jako nepřímý důkaz toho, že biokompatibilní roztoky mohou mít jistý protektivní účinek proti některým, ale ne všem mikroorganismům.

Za dobu fungování tohoto amsterodamského centra pro PD se změnilo také procento pacientů, kteří byli léčeni APD. V 1. skupině to byl jeden pacient, ve 4. skupině to bylo přes 70 % pacientů. Existuje řada studií, které srovnávaly incidenci peritonitid při kontinuální ambulantní peritoneální dialýze (CAPD) vs. APD s výsledky ne zcela jednoznačnými, ale přesto svědčícími spíše pro nižší incidenci peritonitidy při APD (Oo et al., 2005). Autoři prezentované studie nenašli vztah mezi typem PD (CAPD vs. APD) a incidencí peritonitid.

Přes vše výše uvedené je hlavní poselství této studie zřejmé – incidence peritonitidy při peritoneální dialýze se v posledních desetiletích snížila, navíc je možné je ve většině případů vyléčit bez nutnosti odstranění peritoneálního katétru a bez dalších komplikací. Obava z peritonitidy by proto neměla limitovat přístup pacientů k této metodě.

Ve shodě s doporučeními Mezinárodní společnosti pro peritoneální dialýzu a výsledky této studie by každé centrum mělo sledovat spektrum patogenů vyvolávajících peritonitidu a jejich citlivost k antibiotikům a dle toho sestavovat své protokoly nejen pro empirickou antibiotickou léčbu.

Literatura

- Davenport A. Peritonitis remains the major clinical complication of peritoneal dialysis: the London, UK, peritonitis audit 2002–2003. *Perit Dial Int* 2009;29:297–302.
- Kolesnyk I, Dekker FW, Boeschoten EW, et al. Time-dependent reasons for peritoneal dialysis technique failure and mortality. *Perit Dial Int* 2010;30:170–177.
- Oo TN, Roberts TL, Collins AJ. A comparison of peritonitis rates from the United States Renal Data System database: CAPD versus continuous cycling peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:372–380.
- Piraino B, Bernardini J, Brown E, et al. ISPD position statement on reducing the risks of peritoneal dialysis-related infections. *Perit Dial Int* 2011;31:614–630.
- Rotellar C, Black J, Winchester JE, et al. Ten years experience with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1991;17:158–164.
- Szeto CC, Leung CB, Chow KM, et al. Change in bacterial aetiology of peritoneal dialysis-related peritonitis over 10 years: experience from a centre in South-East Asia. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:837–839.

Rekviem pro vyšetření eosinofilů v moči?

Muriithi AK, Nasr SH, Leung N. Utility of urine eosinophils in the diagnosis of acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1857–1862.

Akutní tubulointericiální nefritida (ATIN) způsobená léky je třetí nejčastější příčinou akutního poškození ledvin (AKI) vzniklého za hospitalizace (tzv. hospital-acquired AKI – HA-AKI). Rozlišení jednotlivých příčin HA-AKI má vzhledem k odlišným léčebným postupům zásadní význam. Diagnostické minimum u všech pacientů zahrnuje pečlivé klinické vyšetření včetně vyhodnocení stavu volémie/hydratace, dosavadní léčby, biochemické vyšetření moči a močového sedimentu, případně renální morfolo-

gie s vyloučením postrenální příčiny. Vyšetření eosinofilů v moči bylo po léta používáno jako biomarker ATIN. Předpokladem pro užitečnost tohoto vyšetření v diagnostice ATIN je konzistentní přítomnost eosinofilů v moči u pacientů s ATIN a naopak jejich nepřítomnost u jiných forem AKI. Tyto podmínky však nebyly v minulosti klinickými studiemi jednoznačně doloženy. Přesto vyšetření eosinofilurie bylo obecně akceptováno v diagnostice ATIN. Je pozoruhodné, že od 80. let minulého století bylo publikováno na toto téma jen velmi málo prací. Jednou ze základních limitací všech podstatných klinických studií z té doby byla skutečnost, že data nebyla srovnávána s biotickými nálezy, které představují „zlatý standard“ v diagnostice ATIN. Komentovaná studie je snahou autorů oživit kontroverzní téma a přinést do této oblasti více informací umožňujících na principech správné vědecké interpretace formulovat přínos jinak neinvazivního a jednoduchého vyšetření.

Autoři z Mayo Clinic provedli retrospektivní analýzu 566 pacientů z let 1994–2011, u kterých byla diagnóza bioticky ověřena. Kontrolní populací byla skupina pacientů, kteří měli jinou histologickou diagnózu AKI. Za eosinofilurii považovali autoři přítomnost více než 1 % eosinofilů z celkového počtu leukocytů v moči. Biotická kritéria pro ATIN splnilo 133 pacientů z celého souboru. Jednadvadesát z těchto 133 nemocných bylo finálně analyzováno, protože měli současně s biopsií provedenu analýzu eosinofilů v moči. Biopsie i vyšetření moči byly u všech těchto pacientů provedeny v rozsahu jednoho týdne. Z nich 80 % mělo stanovenou diagnózu polékové ATIN. Ta byla ve 43 % způsobena antibiotiky, v 11 % nesteroidními antirevmatiky a v 8 % inhibitory protonové pumpy. V 17 % případů konkrétní lékovou příčinu určit nešlo, protože nemocní užívali současně více léků. Zbývající příčiny ATIN zahrnovaly autoimunitní choroby, s malignitou asociované ATIN nebo příčina nebyla objasněna. Přibližně dvě třetiny pacientů s biotickou diagnózou ATIN měly negativní nález eosinofilů v moči. Použití hraniční hodnoty eosinofilů v moči $> 1\%$ identifikovalo pouze 31 % pacientů s bioticky prokázanou ATIN. Rovněž 30 % pacientů s primární diagnózou akutní tubulární nekrózy překročilo stejnou hraniční hodnotu eosinofilů v moči. Zvýšení hraniční hodnoty na $> 5\%$ jen nepatrně zlepšilo specifitu, ale za cenu současného snížení senzitivity. Nález eosinofilů v moči se vyskytoval napříč širokým spektrem příčin AKI (akutní tubulární nekróza, glomerulonefritidy, ateroembolie, odliktová nefropatie). Přítomnost eosinofilurie v podskupině polékové ATIN se nelišila dle jednotlivých vyvolavatelů.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Práce přesvědčivě ukazuje, že přítomnost eosinofilů v moči provází řadu onemocnění, která způsobují AKI. Stejně tak ukazuje, že izolované spoléhání se na vyšetření eosinofilurie může být v klinické praxi velmi zavádějící. Jejich přítomnost může mylně vést k přerušování jinak potřebné farmakoterapie, či dokonce k neindikovanému podávání kortikoidů. Naopak nepřítomnost eosinofilů v moči může svádět k chybnému závěru, že o ATIN nejde. Důsledkem je nesprávná diagnóza, případně opožděná biopsie a léčba. Limitací studie je selekční bias plynoucí ze samotné kohorty pacientů vybraných k analýze na základě biotického nálezu. Biopsie jsou obvykle u ATIN prováděny, pokud není diagnóza zcela jasná nebo je pravděpodobná, ale histologické potvrzení je vyžadováno před volbou terapie (kortikoidy). Teoreticky lze tedy připustit, že značné množství pacientů s ATIN a nálezem eosinofilů v moči analýze uniklo. Zajímavou analýzu příčin nízké senzitivity přináší doprovodný editorial (Perazella a Bomback, 2013). V něm

autoři spekulují, že možným vysvětlením je: 1) že eosinofily nejsou konstantně vylučovány do moči v takové intenzitě, která by dosáhla $> 1\%$ z celkového počtu leukocytů; 2) lýza eosinofilů ještě před jejich vizualizací; 3) pro konkrétní příčinu ATIN není eosinofilní infiltrát charakteristický. Poslední z úvah je charakteristická pro řadu systémových chorob, jakými jsou sarkoidóza, Sjögrenův syndrom či některé infekce. I v případě polékových forem ATIN nejsou histologické nálezy identické – pouze u 60 % pacientů je nalezen významný eosinofilní infiltrát (častěji u beta-laktamových antibiotik, méně u nesteroidních antirevmatik). V každém případě je z pohledu správné klinické praxe možné uzavřít, že používání testu s nedostatečnou senzitivitou a nízkou pozitivní prediktivní hodnotou není odůvodnitelné (Fletcher, 2008).

Literatura

Fletcher A. Eosinophiluria and acute interstitial nephritis. *N Engl J Med* 2008;358:1760–1761.

Perazella MA, Bomback AS. Urinary eosinophils in AIN: farewell to an old biomarker? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1841–1843.

Je solubilní receptor pro plasminogen urokinázového typu (suPAR) klinický marker FSGS?

Meijers B, Maas RJ, Sprangers B, et al. The soluble urokinase receptor is not a clinical marker for focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2014;85:636–640.

Primární fokálně segmentální glomeruloskleróza (FSGS) je častou příčinou těžkého nefrotického syndromu. Fokálně segmentální glomeruloskleróza často recidivuje velmi rychle po transplantaci štěpu, což vedlo k intenzivnímu hledání cirkulujícího faktoru v séru těchto pacientů. Roli permeabilního faktoru podporoval i fakt, že sérum pacientů s FSGS vedlo k nefrotickému syndromu u myši a plazmaferézy po transplantaci byly účinné. U plodu matky s FSGS byl popsán přechodný nefrotický syndrom u novorozence. Solubilní receptor pro plasminogen urokinázového typu (suPAR) je zvažován jako biomarker FSGS od roku 2011 (Wei et al., 2011).

V prospektivní studii nizozemských autorů bylo vyšetřeno 476 pacientů s chronickou renální insuficiencí různého stupně (odhadnutá glomerulární filtrace [eGF] 22,8–53,8 ml/min/1,73 m²) na podkladě jiných diagnóz než FSGS (non-FSGS), 44 pacientů s aktivní primární FSGS (eGF 36,8–98,7 ml/min/1,73 m²) a 10 pacientů s primární FSGS v remisi (eGF 47,2–92,4 ml/min/1,73 m²). Průměrný věk pacientů s chronickou renální insuficiencí byl vyšší (64 let) než u pacientů s FSGS (47 let – aktivní FSGS, 43 let – FSGS v remisi). Pacienti s FSGS měli vyšší eGF. U pacientů byl stanovován albumin, kreatinin a CRP v séru, proteinurie a koncentrace suPAR. Albumin byl nižší u pacientů s nefrotickým syndromem s FSGS než u ostatních pacientů (23 g/l versus 44 g/l).

Koncentrace suPAR byly u všech pacientů stanovovány komerčně dostupným ELISA kitem. Významně se nelišily mezi non-FSGS pacienty (2 772–4 692 pg/ml, průměr 3 684 pg/ml) a pacienty s FSGS (2 622–4 422 pg/ml, průměr 3 772 pg/ml). Ani mezi pacienty s nefrotickým syndromem a pacienty s FSGS v remisi nebyl významný rozdíl v koncentracích suPAR. Nejvýznamnější determinantou suPAR byla eGF. Jako mezník byla brána hodnota suPAR 3 000 pg/ml, která byla v původní práci Weie a spol. (2011) zjištěna u 75 % pacientů s FSGS. Sedmnáct procent pacientů s eGF > 60 ml/min/1,73 m² dosáhlo hodnoty suPAR $> 3 000$ pg/ml, 39 % pacientů s eGF 45–60 ml/min/1,73 m² a až 88 % pacientů

s eGF 30–45 ml/min/1,73 m². Pacienti ve 4. stadiu chronické renální insuficience přesáhli tento mezník v 95 %. I při srovnávání pacientů s obdobnou renální funkcí nebylo možno na podkladě suPAR odlišit pacienty s primární FSGS a jinými onemocněními ledvin ani odlišit pacienty s nefrotickým syndromem a v remisi.

V mnohorozměrné analýze byly koncentrace suPAR vyšší u žen ($p = 0,003$). Přímá asociace byla zjištěna mezi věkem pacientů a koncentracemi suPAR ($p < 0,0001$) a dále mezi CRP v séru a koncentracemi suPAR ($p = 0,0009$). Koncentrace suPAR negativně korelovaly s renální funkcí bez ohledu na základní diagnózu ($p < 0,0001$). Při porovnání pacientů s obdobnou eGF nebylo možno odlišit pacienty s FSGS od pacientů non-FSGS na podkladě koncentrace suPAR. Fokálně segmentální glomeruloskleróza nebyla nezávislou determinantou hodnot suPAR $> 3\,000$ pg/ml. Negativní korelace byla popsána také mezi koncentrací albuminu v séru a suPAR ($p < 0,0001$).

Tato studie vylučuje možnost používat suPAR jako biomarker FSGS. Koncentrace suPAR v plazmě nemohou odlišit primární FSGS od jiných nefropatií ani nemohou odlišit FSGS pacienty s nefrotickým syndromem a v remisi. Renální funkce je tedy hlavní determinantou koncentrace suPAR. Role suPAR u pacientů s renální insuficíencí je však nejasná. Jejich vliv na podocyty přes β_3 -integrin by mohl přispívat k proteinurii u pacientů s renální insuficíencí.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Primární FSGS je příčinou nefrotického syndromu u více než 20 % mladých pacientů. Pokud pacienti nereagují na léčbu kortikoidy ani jinými imunosupresivy, dochází asi u 50 % z nich během osmi až deseti let k selhání ledvin. Dále u více než 30 % z nich dochází k relapsu FSGS ve štěpu. Odlišení primární FSGS od sekundárních forem a od minimálních změn nemusí být na počátku diagnózy jednoznačné ani po provedení renální biopsie. Stanovení prognózy onemocnění na počátku je obtížné. Proto byl intenzivně hledán patogenetický faktor způsobující a ovlivňující primární FSGS.

V roce 2011 Wei a spol. identifikovali suPAR jako cirkulující faktor způsobující primární FSGS. Urokinázový receptor (uPAR) je receptor ovlivňující migraci, adhezi, diferenciaci a proliferaci buněk. Receptor se vyskytuje i v solubilní formě (suPAR). Solubilní receptor pro plasminogen urokinázového typu je produkován neutrofily, makrofágy i T-buňkami, v podocytech aktivuje β_3 -integrin, což způsobuje fúzi pedicel podocytů a následně proteinurii. Zvýšené koncentrace suPAR byly popsány i u pacientů s nádory, sepsí, jaterním postižením, aterosklerózou.

V této první práci byly popsány myší modely se zvýšenou expresí suPAR, které rozvinuly rychle nefrotický syndrom, a naopak „knock-out“ modely pro suPAR, které po aplikaci lipopolysacharidu nevyvinuly FSGS. Dále zde bylo zjištěno zvýšení suPAR u 75 % pacientů s primární FSGS, které nebylo u pacientů s jinou glomerulopatií. Jako rozhodující byla stanovena koncentrace suPAR $> 3\,000$ pg/ml. Vyšší koncentrace suPAR byly spojeny i s vyšším rizikem relapsu FSGS po transplantaci. U analyzovaných pacientů v této studii byla však již pokročilá renální insuficience. V následujícím roce tato skupina publikovala analýzu suPAR u 70 pacientů s primární FSGS z amerického registru (CT) a u 95 pacientů s evropského registru (PodoNet) (Wei et al., 2012). Koncentrace suPAR $> 3\,000$ pg/ml byly zjištěny u 84,3 % amerických pacientů a u 55,3 % evropských pacientů. Nižší koncentrace suPAR byly asociovány s vyšší eGF, mužským pohlavím a léčbou mykofenolátem. Vyšší koncentrace suPAR byly zjištěny

u pacientů s mutacemi v genu pro podocin, což je v rozporu s tím, že tito pacienti prakticky nemají rekurenci FSGS ve štěpu. Dále zde byly zjištěny výrazné etnické rozdíly. Ještě nižší hodnoty suPAR byly nalezeny u Asiatů. Začátkem roku 2014 byly publikovány dvě menší španělské práce, které stanovily vyšší rozhodující hodnotu suPAR (3 531 pg/ml). Tato hodnota vedla k rozlišení FSGS a minimálních změn s 99% senzitivitou. Významně vyšší hodnoty suPAR byly zjištěny u primární FSGS ve srovnání se sekundární FSGS. Hodnoty suPAR byly však obdobné u pacientů s nefrotickým syndromem i u pacientů v remisi.

Následně pak byly publikovány tři práce v *Kidney International*, které význam suPAR jako biomarkeru jednoznačně zpochybňují. V komentované studii nizozemských autorů byl sice významně nižší počet pacientů s FSGS (54) ve srovnání s pacienty s jinými diagnózami (476), ale šlo o pacienty s obdobnými demografickými a biochemickými ukazateli. Obdobná negativní korelace mezi eGF a suPAR byla nalezena u japonských autorů analyzujících 69 pacientů (Wada et al., 2014) a u indických autorů analyzujících 469 dětí (Sinha et al., 2014). V těchto studiích zároveň byla potvrzena pozitivní korelace mezi koncentracemi CRP a suPAR.

V jedné práci byla zjištěna pozitivní korelace mezi koncentrací suPAR v moči a relapsy FSGS po transplantaci (5 239 pg/mg u relabujících forem versus 1 598 pg/ml). Solubilní receptor pro plasminogen urokinázového typu má molekulovou hmotnost 20–50 kDa podle stupně glykosylace. Je volně filtrován v glomerulech a pravděpodobně i produkován a upravován v tubulech. Koncentrace suPAR v séru nekoreluje s močovou koncentrací suPAR. Role močového suPAR určitě bude potřebovat další analýzy.

Nyní tedy není možné použít suPAR jako biomarker k diagnostice a k predikci prognózy u primární FSGS. Současná metoda ELISA ke stanovení suPAR může stanovovat odlišné formy suPAR, než které jsou zodpovědné za proteinurii. Metoda je ovlivněna i stupněm glykosylace suPAR. Solubilní receptor pro plasminogen urokinázového typu negativně koreluje s renální funkcí, jeho role při renální insuficíenci však musí být ještě vyjasněna.

Literatura

- Sinha A, Bajpai J, Saini S, et al. Su-PAR levels do not distinguish focal segmental glomerulosclerosis from other causes of nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 2014;85:649–668.
- Wada T, Nanguku M, Maruyama S, et al. A multicentric cross-sectional study of circulating soluble urokinase receptor in Japanese patients with glomerular disease. *Kidney Int* 2014;85:641–648.
- Wei C, El Hindi S, Li J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011;17:952–960.
- Wei C, Trachtman H, Li J, et al. Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:2051–2059.

Metabolické změny během letní aktivity a zimní anurické hibernace u volně žijících hnědých medvědů

Stenvinkel P, Fröbet O, Anderstam B, et al. Metabolic changes in summer active and anuric hibernating free-ranging brown bears (*Ursus arctos*). *PLoS One* 2013;8:e72934.

Stenvinkel P, Jani AH, Johnson RJ. Hibernating bears (*Ursidae*): metabolic magicians of definite interest for the nephrologist. *Kidney Int* 2013;83:207–212.

Hnědý medvěd (*Ursus arctos*) přezimuje formou hibernace pět až šest měsíců každou zimu a během této doby nepřijímá potravu ani vodu, je anurický a bez pohybu. Přes tyto extrémní podmínky se u něj nevyvíjí hyperazotémie ani se nemění svalová aktivita a kostní denzita. Dosud byla většina renálních metabolických

studií u těchto zvířat limitována jejich malým počtem, navíc byla zvířata většinou chována v zajetí. Ve švédské studii bylo vyšetřeno 16 volně žijících hnědých medvědů a odběry krve byly uskutečněny jak během zimního spánku (hibernace) v únoru a v březnu, tak během letní aktivity v červnu. Vzorky byly odebrány po předchozí anestezii zvířat lokalizovaných GPS navigací a bezprostředně zpracovány. Byly zjištěny významné biochemické rozdíly ve srovnání s lidskou populací. Pokud se týká renálních funkcí, v zimě byly koncentrace kreatininu v séru u medvědů 2,5krát zvýšeny oproti normě (z 80 na 240 μmol), zatímco hodnota močoviny v séru byla dvakrát snížena. Koncentrace kalcia zůstaly nezměněné, koncentrace fosfátů se snížily, přestože hodnota FGF-23 (fibroblast growth factor-23) vzrostla. Přes výrazně sníženou renální funkci (snížení na 20 % ve srovnání s letním obdobím, odhadovaný výpočet dle koncentrace kreatininu v séru) nebyly přítomny známky aktivace zánětlivých parametrů, naopak byla zvýšena antioxidační aktivita. Nutriční analýza ukázala zvýšené zásoby tuku (včetně tzv. hnědého tuku), stabilizovanou hodnotu základních aminokyselin a lehkou hyperglykémii. Přes dlouhodobou anorexii nebyly pozorovány významné změny esenciálních, neesenciálních a rozvětvených aminokyselin. Změny byly zachyceny v individuálních aminokyselinách ureového cyklu (malý Krebsův cyklus), a sice v ornitinu, citrulinu a argininu, ukazující na aktivovaný a modifikovaný cyklus tvorby močoviny a recyklace dusíku do proteinu. Koncentrace kyseliny močové a fruktózy v séru byly zvýšené v létě a změny ve srovnání se zimním obdobím pozitivně korelovaly. Je tedy nepochybné, že metabolická odpověď hnědého medvěda se zásadně liší od nemocných s dlouhodobě sníženou renální funkcí (chronickým selháním ledvin – CKD).

Vyšetření hnědých medvědů se uskutečnilo na základě sdruženého grantového projektu včetně oficiálního schválení etické komise univerzity v Uppsale. Z 16 sledovaných ve volné přírodě žijících mladých hnědých medvědů (stáří dva až tři roky) bylo 11 samic a 5 samců s průměrnou hmotností 53 kg. Po zjištění místa zimoviště byla zvířata z helikoptéry nejprve anestezována (tiletamin-zolazepam, medetomidin a ketamin v zimním období, v létě byla použita směs bez ketaminu). Vzorky krve byly nabrány z jugulární žíly 20 minut po anestezii a následně do jedné hodiny zpracovány a zmrazeny na -70°C . Vedle zjištěného zvýšení kreatininu a snížení močoviny byl poměr urea/kreatinin významně zvýšen během aktivního období. Mechanismus zodpovědný za snížení koncentrace močoviny během hibernace pravděpodobně zahrnuje několik faktorů:

1. Celkové snížení metabolické aktivity vede k snížení syntézy močoviny v játrech. Během zimy hnědý medvěd získává většinu svojí energie metabolismem tukových zásob, vedoucí k produkci CO_2 a H_2O .
2. Malé množství již vytvořené urey je recyklováno zpět do kosterních svalů a ostatních tělesných bílkovin. Uvažuje se také o tom, zda podobně jako u přežvýkavců není urea hydrolyzována ureázou obsaženou ve střevních bakteriích na konečné produkty amoniak a CO_2 . Amoniak je pak dále využit enterocyty k syntéze glutaminu, který může být inkorporován do proteinů. Analogický ureový transportér byl také zjištěn v tlustém střevě některých savců včetně lidí, což je předpokládáno v intenzivnější formě u hnědých medvědů. Také glycerol vznikající metabolismem tuku může snižovat azotémii během zimního období. Dle studií Nelsona a spol. bylo zjištěno, že koncentrace močoviny klesá již na podzim, kdy je ještě dostatek potravy, což předpokládá přítomnost metabolických adaptačních změn již před samotnou hibernací. Velkou roli zřejmě hraje také zvýšený přívod ovoce a lesních plodů, jako jsou severské borůvky, které obsahují velké

množství sacharidů, minimálně proteinů, a redukuje tak tvorbu a vylučování močoviny. U přezimujících zvířat byl také potvrzen menší stupeň inzulinové rezistence, což bylo doloženo lehce zvýšenou glykemií. Mozek přezimujících zvířat může využívat také ketony ve formě kyseliny β -hydroxymáselné místo glukózy. Zvýšení koncentrace kyseliny močové v letním období souvisí zřejmě s velkým příjmem lesních plodů obsahujících fruktózu. Hnědý medvěd během letního období přijímá lesní plody, především borůvky, v množství až několik kilogramů denně, v nichž je vedle energie spojené s příjmem fruktózy obsažen též významný resveratrol, ovlivňující metabolismus tubulárních buněk ledviny.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Problematika tzv. biomimikry je opakovaně diskutována a publikována (naposledy přednesena prof. Stenvinkellem z Karolinska Institutet jako úvodní čestná přednáška na XVII. mezinárodním kongresu o metabolismu a výživě u chorob ledvin ve Würzburgu). První významné Nelsonovy studie u medvědů pocházejí již ze 70. let a předpokládá se účinek tzv. hibernačního hormonu, obsaženého v hnědém tuku divokých zvířat (u člověka v malém množství jako vývojový rudiment u novorozence), který však nebyl dosud identifikován a který by mohl řídit vedle procesu hibernace i metabolické adaptace související s hibernací. Vzhledem k výrazně snížené renální funkci – dle lidské terminologie KDIGO CKD 3–4 – bez větší metabolické odezvy i z hlediska katabolismu, úbytku svalové a kostní hmoty je tento zvířecí model velmi atraktivní při hledání nových postupů léčby chorob se sníženou renální funkcí.

Stadium CKD 4–5 je charakterizováno častým úbytkem svalové hmoty, rozvojem kardiovaskulárních onemocnění, osteoporózou, známkami chronického zánětu a oxidačního stresu. Je proto přínosné zjistit rozdíly v patofyziologii odpovědi na metabolický stres u přezimujících zvířat a pacientů s renálním onemocněním. Hnědý medvěd si během zimního spánku zachovává základní atributy buněčného metabolismu, udržuje tělesnou teplotu mezi 30 a 35°C , ale je anurický, neboť malé množství vytvořené moči je kompletně vstřebáno zpět z močového měchýře.

Studie potvrdila výjimečnou schopnost hnědého medvěda utlizovat dusík močoviny během hibernační periody. Savci obecně nemohou hydrolyzovat močovinu (nemají enzym ureázu, a proto urea musí být vylučována ledvinami do moči). Protože glomerulární filtrace (GF) během periody hibernace klesá na jednu čtvrtinu normálních hodnot (ze 122 na 37 ml/min) a hnědý medvěd je anurický, je nepochybné, že sliznice močového měchýře slouží jako transportní filtr pro reabsorpci vody elektrolytů a produktů dusíkatého metabolismu, které se následně vracejí do oběhu, aniž by docházelo k jejich laboratorně prokazatelné retenci. Na rozdíl od reutilizace dusíku močoviny, kreatinin jakožto metabolit kreatinu (konečný produkt dusíkatého metabolismu) stoupá, není přítomna jeho reutilizace, ale na druhé straně stupeň svalové devastace je minimální, spojený pouze s 2,5násobným zvýšením jeho sérové hodnoty.

Metabolismus aminokyselin je u hibernujících hnědých medvědů spojen s vyššími koncentracemi celkových aminokyselin, esenciálních i neesenciálních, v letním období (ve srovnání s normami v lidské populaci). Jsou však přítomny změny jednotlivých aminokyselin. Je zvýšena až trojnásobně koncentrace taurinu, což může být spojeno s jeho klíčovou rolí v konjugaci kyseliny ursodeoxycholové během letní periody. U medvědů chovaných

v zajetí bez zimního spánku může deficit taurinu vést k poruše resorpce vitamínu D, a tím k rozvoji metabolické renální osteopatie. Pokud se týká období hibernace, literární data týkající se koncentrací jednotlivých aminokyselin jsou různorodá (od zvýšených až k výrazně sníženým). V této švédské studii nebyly demonstrovány žádné signifikantní změny včetně aminogramu rozvětvených aminokyselin. Na rozdíl od lidské populace, kde déle trvající odnětí potravy je spojeno se zásadními změnami aminogramu, je u hnědého medvěda aminogram dlouhodobě stabilní přes měsíce trvající anorexii a hibernaci. Na tomto faktu se podílejí velmi nízké koncentrace zánětlivých parametrů a vysoké koncentrace prooxidačních činitelů. Protože ani u hnědého medvěda nemohou být esenciální aminokyseliny resyntetizovány z aminokyselin neesenciálních, je zřejmé, že stupeň degradace esenciálních aminokyselin, především rozvětvených (leucin, izoleucin a valin), je extrémně malý a k obnově je používán i metabolický zdroj ve svalu a v ledvině. Popsané snížení methioninu a aminokyselin obsahujících síru, stejně jako zvýšení lysinu a histidinu, mohou souviset se změnami v proteinovém metabolismu a pravděpodobně dochází i k syntéze aminokyselin ve střevní mikroflóře. Pokud se týká neesenciálních aminokyselin, zde byly zachyceny největší změny v aminokyselinách ureového

cyklu v období hibernace a současně až 50% zvýšení glutaminu v období letní aktivity. Glutamin je tvořen z glutamátu a amonného radikálu, na jehož tvorbě se významně účastní trávicí ústrojí a bakteriální mikroflóra.

Výhody a limity studie jsou spojeny s největším dosud publikovaným sledováním volně žijících hnědých medvědů, i když 16 jedinců představuje z hlediska metabolického relativně malý soubor. Protože nejsou známy biochemické normy řady hodnot v populaci medvědů, byly výsledky vztaženy k normám lidské populace. Dále, vzhledem k obtížnosti odběrů nebylo možno vždy bezprostředně provést u všech sledovaných zvířat všechna vyšetření a nebyly také provedeny přesné sběry moči (byla předpokládána anurie, což nemusí znamenat absolutní zástavu diurézy). Také strava jednotlivých medvědů se mohla lišit.

Literatura

- Fedorov VB, Goropashnaya AV, Toien O, et al. Preservation of bone mass and structure in hibernating black bears through elevated expression of anabolic genes. *Funct Integr Genomics* 2012;12:357–365.
- Nelson RA. Winter sleep in the black bear. A physiologic and metabolic marvel. *Mayo Clin Proc* 1973;48:733–737.
- Nelson RA, Beck TD, Steiger DL. Ratio of serum urea to serum kreatinine in wild black bears. *Science* 1984;226:841–842.
- Rimando AM, Kalt W, Magee JB, et al. Resveratrol, pterostilbene and piceatannol in vaccinium berries. *J Agric Food Chem* 2004;52:4713–4719.