

# POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník XII Číslo 3

Září 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

 SV 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 nemusí 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.

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

- *Terapeutické možnosti u polycystické choroby ledvin*..... 32

## KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

- *Titř protilátek proti receptoru pro fosfolipázu A<sub>2</sub> – marker prognózy a odpovědi na terapii u pacientů s primární membranózní nefropatií* ..... 35
- *Vztah mezi způsobem peritoneální dialýzy a rizikem vzniku peritonitidy*..... 36
- *Podávání perorálního intradialyzačního suplementu a mortalita u hemodialyzovaných pacientů*..... 37
- *Je intermitentní hemodialýza u otrav metanolem účinnější než CVVHD/CVVHDF?* ..... 39
- *Dlouhodobé důsledky intermitentních a kontinuálních metod náhrady funkce ledvin u kriticky nemocných* ..... 41
- *Použití metforminu u nemocných léčených peritoneální dialýzou* ..... 42
- *Je spojitost s teplotou dialyzačního roztoku a morfologickým poškozením mozku? Zřejmě ano.* ..... 43

## KASUISTIKA

- *Fatální mykotická peritonitida jako komplikace bakteriální peritonitidy u peritoneálně dialyzovaného pacienta*..... 44



www.nefrol.cz

Vydávají:

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

MEDONET partner 

Česká   
Transplantační  
Společnost

www.transplant.cz

## Terapeutické možnosti u polycystické choroby ledvin

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

### Výskyt onemocnění

Polycystická choroba ledvin autosomálně dominantního typu (PCHLAD) je nejčastější dědičné onemocnění ledvin vyskytující se v populaci s četností 1 : 400 až 1 : 1 000 živě narozených dětí. V Evropě je okolo 800 000 pacientů s PCHLAD. U poloviny pacientů s PCHLAD dochází v šesté dekádě života k selhání ledvin, což má mnoho ekonomických a sociálních důsledků. Pacienti s PCHLAD představují 8–10 % dialyzované populace v Evropě. PCHLAD je čtvrtou nejčastější příčinou chronického selhání ledvin u dospělých pacientů. Roční incidence renálního selhání u pacientů s PCHLAD je pro muže 7,8 na milion a u žen 6,0 na milion obyvatel Evropy. Obdobná incidence je i v USA, v Asii je nižší (5,6 u mužů a 4,0 u žen).

### Patogeneze onemocnění

Množství cyst je pravděpodobně dáno již po narození, i když ještě nejsou běžnými metodami detekovatelné. Počet založených cyst je větší u pacientů s mutacemi *PKD1* (udává se až dvojnásobně větší). Ledviny s cystami se zvětšují v průměru o 5,3 % ročně (0–15 %), a to stejně rychle u pacientů s mutacemi *PKD1* i *PKD2*. Rychlost růstu pak koreluje s prognózou onemocnění. V posledních letech umožnila magnetická rezonance sledování změn objemu cyst a ledvin v krátkém časovém horizontu (šest měsíců). Objem polycystických ledvin negativně koreluje s renální funkcí. Chronickou renální insuficienci stadia 1 a 2 mají pacienti desetiletí, přesto je parenchym ledvin ničen zvětšujícími se cystami. Hyperfiltrace ve zbylých hypertrofických nefronech dlouho udržuje prakticky normální renální funkci. Pacienti s objemem polycystických ledvin nad 600 ml na 1 m výšky dospějí do 3. stadia chronické renální insuficience v průměru během osmi let.

Z buněčných a animálních modelů vyplývá, že cysty se začínají vyvíjet při snížené expresi funkčního polycystinu. Cysty v časném stadiu vývoje vznikají dilatací jakékoli části nefronu (neporušených tubulů i sběrných kanálků). Zpočátku se cysty plní glomerulární filtrací, později ztrácejí napojení na nefron a další růst cyst je způsoben sekrecí tekutiny hyperplastickou epiteliální výstelkou cyst. Zásadní roli v sekreci tekutiny do cyst hraje stimulovaná sekrece cyklickým adenosin monofosfátem (cAMP) a snížení koncentrace kalcia, které je možné ovlivnit terapeuticky.

### Symptomatická opatření

Rodičům dětí s PCHLAD by se mělo zdůrazňovat, aby děti dodržovaly zdravý životní styl, pravidelně cvičily (aerobní aktivita), aby při pohybu průběžně pily, hlavně v teplém počasí, aby omezily příjem soli (méně než 5 g soli denně) a lehce omezily příjem bílkovin (okolo 1 g/kg tělesné hmotnosti/den).

Příjem tekutin u dospělých s chronickou renální insuficiencí do stadia 3 se doporučuje okolo 3–4 litrů denně. Orientačně lze změřit osmolaritu moči, která by měla klesnout pod 300 mosm/kg, aby došlo k útlumu sekrece vasopresinu. U pacientů s PCHLAD je i ve stadiu normální renální funkce koncentrační schopnost ledvin již snížena a byla zjištěna i porucha centrální sekrece vasopresinu. Je otázkou, zda nejde o určitý kompenzační mechanismus. Na druhé straně byla letos publikována jediná malá studie o příjmu vody

u 34 pacientů s PCHLAD, kdy u 18 pacientů s příjmem vody 50 ml/kg/den došlo během roku k rychlejšímu poklesu odhadované glomerulární filtrace (eGF), což by mohlo být vysvětleno poklesem hyperfiltrace v přetížených glomerulech. Současně ale i na magnetické rezonanci byl větší nárůst objemu polycystických ledvin (Higashihara et al., 2014). Měly by následovat další rozsáhlejší a déle trvající studie zabývající se příjmem tekutin.

Tekutiny obsahující kofein a metylxantiny by měly být výrazně omezeny, protože blokadou fosfodiesterázy přispívají ke zvýšení cAMP. V jediné větší brazilské studii se však objem ledvin vyšetřený orientačně ultrazvukem u 34 pacientů s PCHLAD požívajících nejvíce kofeinu nelišil od objemu ledvin 34 pacientů požívajících kofein minimálně (Vendramini et al., 2012).

### Terapie hypertenze

Hypertenze je časným projevem PCHLAD, vyskytuje se v 50–70 % případů před výraznějším poklesem glomerulární filtrace. U 30 % pacientů je hypertenze prvním projevem PCHLAD. Hypertenze u mužů začíná v průměru ve 32 letech, u žen ve 34 letech. Až u 20 % pacientů s PCHLAD se rozvine arteriální hypertenze do dvaceti let.

Expanze cyst vede k intrarenální ischemii, aktivaci systému renin-angiotensin-aldosteron a vzniku a udržování hypertenze u PCHLAD. Zvětšování cyst je u dospělých pacientů spojeno s aktivací cirkulujícího i intrarenálního systému renin-angiotensin-aldosteron. Dále jsou popisovány vlivy aktivace endotelinového systému, sympatického nervového systému a zvýšené koncentrace atrálního natriuretického hormonu. Polycystiny jsou exprimovány přímo v hladkých svalech cév a v endoteliálních buňkách.

Na prvním místě se v léčbě hypertenze u pacientů s PCHLAD používají inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (inhibitory ACE), event. blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II (ARB). U méně než 5 % pacientů s PCHLAD dochází k přechodnému poklesu GF se vzestupem kreatininu, zvláště při současné terapii diuretiky. Tento jev je způsoben vaskulární intrarenální sklerózou. Z uvedených důvodů je nutná pečlivá monitorace renálních funkcí po zahájení terapie inhibitory ACE, ale i po krvácení do cyst nebo jiné ztrátě tekutin u pacientů inhibitory ACE již léčených. Při srovnání antihypertenzní terapie inhibitory ACE s blokátory kalciového kanálu došlo během pětiletého sledování k poklesu proteinurie a výraznější regresi hypertrofie levé komory pouze při terapii inhibitory ACE. Pokles GF nebyl ovlivněn ani jedním antihypertenzivem a obě látky vedly k uspokojivému krevnímu tlaku. Při sedmiletém sledování 75 pacientů s PCHLAD, hypertenzí a hypertrofií levé komory byla zjištěna statisticky významná regrese hypertrofie levé komory (35 % vs. 21 %) při přísné antihypertenzní terapii (TK < 120/70 mm Hg) ve srovnání se standardní kontrolou krevního tlaku (TK < 130/85 mm Hg) (Schrier et al., 2002). Dvě prospektivní studie porovnávaly vliv inhibitorů ACE a beta-blokátorů. Nejdůležitější vliv na rychlost poklesu GF měla přísná kontrola krevního tlaku (průměrná hodnota TK < 97 mm Hg). Při porovnání diuretik s inhibitory ACE byl v pětileté prospektivní studii zjištěn významně menší pokles GF a významně větší pokles proteinurie/mikroalbuminurie při podávání inhibitoru ACE.

Přínos inhibice systému renin-angiotensin-aldosteron na zpomalení progresu chronické renální insuficience není zatím jednoznačný. Nyní probíhá od roku 2006 mezinárodní studie HALT PKD zahrnující 1 020 pacientů, která srovnává kombinaci inhibitoru ACE s ARB (lisinopril + telmisartan) s kombinací inhibitoru ACE a placebo. Bude hodnocen vliv dalšího snížení krevního tlaku (cílová hodnota je 95–110/65–75 mm Hg) po 4–8 letech sledování. Odhadovanou glomerulární filtraci > 60 ml/min/1,76 m<sup>2</sup> má 558 pacientů a eGF v rozmezí 25–60 ml/min/1,76 m<sup>2</sup> má 486 pacientů. Výsledky studie sledující, zda by pacienti s PCHLAD měli prospěch z dalšího snížení krevního tlaku, budou dostupné v listopadu 2014. U pacientů s PCHLAD nebývá problém s hyperkalémií (na rozdíl od diabetiků), protože často mají i určitý tubulární defekt a vyšší odpady kalia do moči. Proto je zatím u nich možno zvažovat i kombinaci inhibitorů ACE a ARB.

Inhibitory ACE jsou tedy u hypertenzních pacientů s PCHLAD lékem volby, minimálně z hlediska ovlivnění rizika kardiovaskulárních komplikací, zejména vývoje hypertrofie levé komory. Mohou se podávat již dětem starším než šest let s hraničním krevním tlakem dle 24hodinové monitorace a glomerulární hyperfiltrací. Cílový krevní tlak je u pacientů s PCHLAD nyní doporučován do 130/80 mm Hg. Nižší cílové hodnoty krevního tlaku bude možno doporučovat až podle výsledků studie HALT PKD, především asi u mladých pacientů bez chronické renální insuficience.

Obtížnější je doporučení, které další antihypertenzivum má být k léčbě inhibitory ACE přidáno, není-li kontrola krevního tlaku při monoterapii inhibitory ACE dostatečná. Vzhledem k nepříznivým hemodynamickým účinkům blokátorů vápníkových kanálů dihydropyridinového typu (zvyšují glomerulární tlak) doporučují někteří autoři beta-blokátory. Vzhledem k aktivaci sympatického nervového systému jsou do kombinace jistě vhodná i centrální antihypertenziva ze skupiny agonistů imidazolových receptorů. Diuretika jsou indikována zejména u pacientů se známkami volumové expanze, nejčastěji ale přítomné až ve fázi pokročilé chronické renální insuficience.

### Kauzální terapeutické možnosti

Probíhá řada klinických studií s látkami, které by mohly zpomalit progresi cystogeneze, zvláště jsou-li podávány již mladým pacientům s PCHLAD. V klinických studiích byly zkušeny např. blokátory vasopresinových receptorů V<sub>2</sub> (především tolvaptan) snižující sekreci cAMP do cyst, dále somatostatin inhibující také akumulaci cAMP a antiproliferační látky typu sirolimu.

### Tolvaptan

Vasopresin po vazbě na receptory V<sub>2</sub> ve sběrných kanálcích a ve vzestupné části Henleyho kličky je silným aktivátorem sekrece cAMP. Tolvaptan blokuje receptory V<sub>2</sub> pro vasopresin. Tolvaptan a jeho deriváty zpomalují cystogenezi u myších modelů. U myších modelů autosomálně recesivní polycystózy, pokud mají mutované obě alely pro tvorbu vasopresinu, se cysty vůbec nevyvinou. Ke zmenšení objemu polycystických ledvin dochází již za několik týdnů, což je dáno nižší sekrecí tekutiny do cyst (3–4% redukce objemu je patrna již za 1–3 týdny). Tolvaptan dále inhibuje proliferaci buněk v cystách, proto ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace dochází až po delším čase. Již dříve proběhla tříletá studie s tolvaptanem u pacientů s PCHLAD (Higashihara et al., 2011), v níž tolvaptan významně snížil nárůst objemu polycystických ledvin a zpomalil pokles GF. Těto studie se však zúčastnilo pouze 63 pacientů s PCHLAD a jako kontrolní skupina byla použita skupina historických pacientů s PCHLAD.

Následovala velká klinická studie TEMPO 3:4 s tolvaptanem u 1 445 pacientů ve věku 18–50 let, kteří měli PCHLAD a objem ledvin hodnocený MR > 750 ml (Torres et al., 2012). Odhadovaná clearance kreatininu musela být > 60 ml/min. Nábor pacientů probíhal v letech 2007–2009 ve 129 různých centrech po celém světě. Pacienti byli náhodně randomizováni k užívání tolvaptanu nebo placebo v poměru 2 : 1 (961 pacientů na tolvaptanu, 484 pacientů na placebo). Tolvaptan užívali dvakrát denně v postupně se zvyšujících dávkách (po týdnu) dle tolerance (ráno 45–90 mg, odpoledne 15–30 mg). Nejvyšší dávku pak užívali dle tolerance 36 měsíců. MR ledvin byla provedena na začátku a poté každých 12 měsíců. Primárním sledovaným ukazatelem byly změny objemu ledvin, sekundární ukazatele hodnotily renální funkce, výskyt bolestí beder, hypertenze, albuminurie. Studii dokončilo 1 157 pacientů, 77 % pacientů na tolvaptanu a 86,2 % pacientů na placebo. Nejvyšší dávku 120 mg tolvaptanu užívalo 55 % pacientů, 21 % užívalo 90 mg a 24 % dávku 60 mg. U pacientů se významně zpomalil nárůst objemu polycystických ledvin (2,8 % na tolvaptanu vs. 5,5 % na placebo) a zpomalil pokles glomerulární filtrace (–2,72 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok vs. –3,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok u kontrol). Největší účinek byl zjištěn po prvním roce užívání tolvaptanu. U pacientů na tolvaptanu se dále významně méně často vyskytovaly komplikace vázané na výskyt PCHLAD (tj. bolesti v bedrech, hematurie, infekce, nefrolitiáza). Vliv na hypertenzi a albuminurii zjištěn nebyl. Výskyt nežádoucích účinků byl obdobný v obou větvích studie (97,9 % na tolvaptanu a 97,1 % na placebo). Pacienti na tolvaptanu si častěji stěžovali na žízeň, polyurii, nykturii a polydipsii (u 4 % pacientů se vyskytla hypernatrémie > 150 mmol/l). U několika pacientů na tolvaptanu došlo ke zvýšení jaterních testů (u 4,9 % vzestup ALT více než 2,5krát) a k významné hyperurikémii (dna u 2,9 % na tolvaptanu vs. 1,4 % na placebo). Z terapie měli největší přínos muži do 35 let s velkým objemem ledvin (> 1 000 ml hodnoceno MR) a pacienti, u nichž došlo k výraznému poklesu osmolality moči.

Tento lék zatím v Evropě čeká na schválení, pravděpodobně pro vybranou skupinu pacientů s PCHLAD, které by mělo proběhnout do konce roku 2014. V USA tento lék zatím schválen nebyl, probíhá studie u dalších pacientů i pacientů s již přítomnou střední a pokročilou renální insuficiencí. Dále probíhá sledování jaterních funkcí u pacientů dlouhodobě užívajících tolvaptan. V Japonsku již byl tolvaptan v indikaci léčby polycystózy ledvin schválen k použití. Tolvaptan nepůsobí na jaterní polycystózu, protože zde nejsou receptory V<sub>2</sub>.

### Deriváty somatostatinu

Dále proběhly menší studie s oktreotidem a lanreotidem. Jde o metabolicky stabilní analoga somatostatinu, která inhibují po vazbě na somatostatinové receptory 2 (SSTR<sub>2</sub>) expanzi cyst nejen v ledvinách, ale i v játrech. První studie s oktreotidem trvala šest měsíců, druhá dva roky (Ruggenenti et al., 2005; Hogan et al., 2012). Až 40 mg oktreotidu bylo aplikováno intramuskulárně jednou za 28 dnů. Druhá, šestiměsíční studie proběhla u pacientů s polycystickou chorobou jater s dalším derivátem somatostatinu – lanreotidem. U pacientů došlo ke zmenšení objemu cyst v játrech i ledvinách, objem jater byl v průměru redukován o 4–8 %. Při tomto krátkém sledování však nebyl zpomalen pokles GF. Počáteční studie byly zaměřeny především na sledování změn objemu jater. Největší zmenšení objemu polycystických jater bylo pozorováno po prvním roce sledování, ve druhém roce sledování již nebyl rozdíl oproti placebo statisticky významný. Při následném srovnání studií byl popsán nejvýznamnější účinek oktreotidu u mladších žen (pod

48 let) ve srovnání se staršími ženami s polycystózou jater (8% redukce objemu jater vs. 4,1 %) (Gevers et al., 2013).

Koncem minulého roku byly publikovány výsledky italské studie ALADIN s oktreotidem, která byla primárně zaměřena na sledování objemu a funkce polycystických ledvin (Caroli et al., 2013). Funkce ledvin byla měřena dynamickou scintigrafií. Studie proběhla v Itálii u 79 pacientů. K významnému zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin došlo po prvním roce sledování – třikrát pomalejší nárůst objemu v aktivní větvi oproti placebo (46,2 ml vs. 143,7 ml). I po třech letech byl nárůst objemu ledvin v aktivní větvi poloviční oproti placebo, i když rozdíl nebyl statisticky významný (220 ml vs. 454 ml). Při sledování GF došlo po třech letech u pacientů léčených oktreotidem k 50% zpomalení poklesu GF ve srovnání s pacienty na placebo (2,28 vs. 4,32 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok). Naopak po prvním roce byl pokles GF větší u pacientů užívajících oktreotid, což lze vysvětlit poklesem malfunkční hyperfiltrace ve zbylých přetížených glomerulech. U pacientů s pokročilou renální insuficiencí musejí být pravidelně sledovány protrombinový čas, glykémie a kalium a možný rozvoj cholelitiázy. Nyní je doporučována tato léčba u symptomatických pacientů s těžkou formou jaterní polycystózy (objem jater dle MR většinou nad 4 000 ml). Z nežádoucích účinků se může projevit nevolnost, zvracení, průjem, hypoglykémie. Nyní probíhá rozsáhlejší studie s derivát oktreotidu.

Další derivát somatostatinu – pasireotid – působí na receptory SSTR<sub>2</sub> i SSTR<sub>1</sub>. Významně větší snížení proliferace buněk a koncentrace cAMP než u oktreotidu bylo zatím prokázáno na myších modelech.

### **Sirolimus a everolimus**

Sirolimus je látka s antiproliferačním účinkem blokující mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR je aktivován i v renálních epiteliálních buňkách s mutovanými geny *PKD*, a tím může přispívat k proliferaci tubulárních buněk a expanzi cyst. Sirolimus snižuje objem cyst u zvířecích modelů s PCHLAD. Byl popsán vliv sirolimu na zmenšení objemu cystických ledvin u pacientů s PCHLAD po transplantaci štěpu a ještě výraznější účinek na zmenšení objemu cystických jater. Čtyři dokončené studie se sirolimem a jedna studie s everolimem však nedoložily předpokládané zpomalení poklesu GF. Léčba byla navíc spojena s častými nežádoucími účinky (mukositida, akné, průjem, otoky, hyperlipidémie) a s nárůstem proteinurie. Everolimus sice zpomalil nárůst objemu polycystických ledvin, byl však spojen s rychlejším poklesem odhadované GF ve srovnání s placebem.

V poslední studii se sirolimem byly nižší dávky léku spojeny nejen s nižším počtem nežádoucích účinků, ale i s pomalejším poklesem renálních funkcí (Braun et al., 2014). Glomerulární filtrace byla měřena scintigraficky. Rapamycin v dávce 2–5 ng/ml snížil GF na 7,75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> za rok, zatímco u pacientů na placebo byl pokles 11,2 ± 9,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Změny objemu ledvin zjištěny nebyly. Vzhledem k výsledkům této studie a opakovanému zjištění, že nelze použít odhadovanou GF, budou i se sirolimem probíhat další studie.

U jaterní polycystózy byla zkoušena i kombinovaná terapie everolimem a oktreotidem, která však ve srovnání s monoterapií objem polycystických jater významně nezmenšila.

### **Statiny**

Statiny zlepšují endoteliální dysfunkci, která je přítomna u pacientů s PCHLAD. Renoprotektivní účinek statinů je pravděpodobně zprostředkovan inhibicí G-proteinů.

U 110 dětí a dospělých do 22 let proběhla studie s pravastatinem (Cadnapaphornchai et al., 2014). Pacienti s vyšším krevním tlakem dle 24hodinového sledování současně užívali lisinopril. Byly hodnoceny renální funkce, mikroalbuminurie, objem polycystických ledvin hodnocený MR. Dále bylo prováděno echokardiografické sledování. Všechny parametry byly vyšetřeny na začátku studie, za 18 měsíců a po třech letech. Po třech letech byl prokázán statisticky významný vliv na objem ledvin (nárůst objemu o 20 % byl významně častější u pacientů na placebo). Nárůst masы levé komory a mikroalbuminurie byly ovlivněny statisticky nevýznamně. Studii dokončilo 83 % pacientů, tři pacientky otěhotněly. U žádného pacienta nebyly zjištěny klinicky ani laboratorně významné nežádoucí účinky (vzestup jaterních testů, kreatinémie).

Pokud pacienti s PCHLAD statin dobře tolerují, je určitě vhodné začít s jeho podáváním již u mladých pacientů, event. i u dětí. Určitě budou následovat další studie se statiny.

### **Další přípravky**

V současné době probíhají klinické studie s bosutinibem (inhibitor *src* kinázy, která je součástí signalizace receptoru EGF [epidermal growth factor]), dalším proteinkinázovým inhibitorem KD019 – triptolidem, spironolactonem (antifibrotický a natriuretický účinek) a modifikacemi tolvaptanu. Triptolid je malá molekula s protizánětlivými a protinádorovými účinky; jde vlastně o aktivní diterpen (v tradiční čínské medicíně získávaný z rostliny *Tripterygium wilfordii*). U zvířat byly nadějně testovány i agonisté PPAR (agonisté receptorů pro proliferátory peroxisomů) užívané v léčbě diabetu 2. typu. Probíhá i studie s radiofrekvenční ablací a vlivu na renální funkce u polycystických ledvin.

### **Závěr**

Co bychom tedy doporučili našim pacientům s PCHLAD? Pacienti by se měli vyhnout situacím, při nichž může dojít k úrazu břicha, měli by se snažit dodržovat zásady zdravého životního stylu. Krevní tlak by měl být ≤ 125/75 mm Hg, preferovanými antihypertenzivy jsou inhibitory ACE (event. s ARB). Doporučovaný příjem tekutin (nejlépe voda) je okolo tří až čtyř litrů denně, pacienti by měli omezit příjem tekutin s kofeinem a teinem. V léčbě by se mělo zvážit časné podání statinů.

Velmi nadějný se zdá tolvaptan, zvláště u rizikových pacientů s PCHLAD. V některých evropských zemích bude pravděpodobně schválen v indikaci léčby PCHLAD již příští rok. U nás bude limitem jeho používání určitě jeho vysoká cena. Deriváty somatostatinu jsou velmi dobře tolerovány, ale určitě jsou nutné ještě rozsáhlejší studie před jejich uvedením do praxe.

### **Literatura**

- Braun WE, Schold JD, Stephany B, et al. Low-dose rapamycin effects in autosomal dominant polycystic kidney disease: an open-label randomized controlled pilot study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:881–888.
- Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann K, et al. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:889–896.
- Caroli A, Perico N, Perna A, et al. Effect of long-acting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013;382:1485–1495.
- Gevers TJ, Inthout J, Caroli A, et al. Young women with polycystic liver disease respond best to somatostatin analogues: a pooled analysis of individual patient data. *Gastroenterol* 2013;145:357–365.
- Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years experience. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2499–2507.
- Higashihara E, Nutahara K, Tanbo M, et al. Does increased water intake prevent disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2014, doi: 10.1093/ndt/gfu093
- Hogan CM, Masyuk TV, Page L, et al. Somatostatin analog therapy for severe polycystic liver disease: results after 2 years. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3532–3539.

Ruggenti P, Remuzzi A, Onodi P, et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:206–216.

Schrier R, McFann K, Johnson A, et al. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in adpkd: results of a seven-year prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1733–1739.

Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al., for TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolipatan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407–2418.

Vendramini LC, Nishiura JL, Baxmann AC, et al. Caffeine intake by patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Braz J Med Biol Res* 2012;45:834–840.

## KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

### Titř protilátek proti receptoru pro fosfolipázu A<sub>2</sub> – marker prognózy a odpovědi na terapii u pacientů s primární membranózní nefropatií

Hoxha E, Thiele I, Zahner U, et al. *Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy*. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1357–1366.

Objev protilátek proti receptoru pro fosfolipázu A<sub>2</sub> (anti-PLA<sub>2</sub>R) u „idiopatické“ membranózní nefropatie zcela změnil náš pohled na toto onemocnění (Beck et al., 2009). Protilátky proti PLA<sub>2</sub>R se vyskytují asi u 70 % pacientů s morfolořickým obrazem membranózní nefropatie v renální biopsii, u nichž nebyly zjiřtěny řádné známky sekundarity (systémový lupus erythematos, tumory, hepatitida B, některé léky) a jsou pro tuto „idiopatickou“ membranózní nefropatii vysoce specifické. Specifita se blíží 100 %, anti-PLA<sub>2</sub>R protilátky se vyskytují jen ojedinele u pacientů se sekundární membranózní nefropatií a i zde může jít o koincidence (Svobodová et al., 2013). Podskupina pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií, kteří mají pozitivní anti-PLA<sub>2</sub>R protilátky v séru (nebo v renální biopsii), by měla být nově označována jako podskupina s *anti-PLA<sub>2</sub>R-pozitivní membranózní nefropatií*.

Vztah titru anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek k prognóze pacientů a jejich odpovědi na terapii není dosud zcela vyjasněn. Teoreticky by např. perzistence vysokého titru anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek u pacientů s nedostatečnou odpovědí na terapii mohla signalizovat přetrvávající imunologickou aktivitu s nutností další imunosupresivní terapie, nízký nebo negativní titr anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek by mohl spíše naznačovat, že další imunosupresivní léčba již nemá smysl.

V komentované studii byly anti-PLA<sub>2</sub>R protilátky vyřetřeny u 163 pacientů s biopťicky prokázanou membranózní nefropatií. Všichni pacienti byli sledováni dva roky po zařazení do studie. Větřina pacientů (75,9 %) byli muži, průměrný věk zařazených pacientů byl 54,4 ± 15,2 roku. Doba od renální biopsie do prvního měření anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek (zařazení do studie) byla 1,2 ± 1,5 měsíce. Téměř všichni (127 ze 133) pacienti byli léčeni inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II. Velká část pacientů byla léčena diuretiky (114/133), hypolipidemiky (87/133) a antikoagulancii (61/133), 101 pacientů bylo v době zařazení do studie léčeno imunosupresivy, větřina z nich (53 pacientů, 40 z nich v kombinaci s kortikosteroidy) cyklosporinem A, jeden pacient byl léčen tacrolimem, 34 pacientů cyklofosfamidem (32 z nich v kombinaci s kortikosteroidy) a jeden pacient byl léčen kombinací chlorambucilu a kortikosteroidů. Devět pacientů bylo léčeno rituximabem, tři pouze kortikosteroidy a 32 pacientů dostávalo pouze podpůrnou léčbu.

Pokles titru anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek koreloval s poklesem proteinurie, ale v daném časovém okamřiku titr protilátek s proteinurií (ani sérovou koncentrací kreatininu) nekoreloval. Proteinurie významně klesla (o 25 %) již tři měsíce po zařazení do studie a tento

pokles byl doprovázen vzestupem sérové koncentrace albuminu. Titr anti-PLA<sub>2</sub>R klesl po třech měsících o 45 % a tento pokles významně koreloval s poklesem proteinurie a vzestupem albuminémie. U 59 pacientů, u nichž byla imunosupresivní léčba zahájena v době zařazení do studie, klesl titr anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek po třech měsících o 82 % a proteinurie klesla o 43 %. U 74 pacientů, kteří nebyli první tři měsíce po zařazení do studie léčeni imunosupresí, se proteinurie ani titr anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek významně nezměnily. Změny titru anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek měřených metodou ELISA korelovaly se změnami titru anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek měřených imunofluorescencí. Úzce také koreloval titr celkových IgG anti-PLA<sub>2</sub>R s IgG4 anti-PLA<sub>2</sub>R.

U 101 pacientů léčených imunosupresí byla průměrná doba od prvního měření titru anti-PLA<sub>2</sub>R do zahájení imunosupresivní léčby 2,6 ± 3,2 měsíce. Titr anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek se mezi prvními měřeními a zahájením imunosupresivní terapie nezměnil. Nelíšila se ani odpověď proteinurie a titru anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek na různé imunosupresivní režimy, i když numericky protilátky nejvíce poklesly u pacientů léčených rituximabem. Pacienti léčení imunosupresí měli vstupně ve srovnání s pacienty, kteří dostávali pouze podpůrnou léčbu, vyšší proteinurii a vyšší titr anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek. Během prvními třmi měsíci imunosupresivní léčby klesl titr anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek (dle použité metody jejich stanovení) o 69–81 % a proteinurie o 38,8 %. Během dalšího sledování proteinurie konzistentně klesala o 17–21 % každé tři měsíce během prvního roku sledování a titr anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek zůstal nízký. Po relativně rychlém poklesu titru anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek docházelo tedy s odstupem k postupnému a dlouhodobému poklesu proteinurie.

Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle změny proteinurie v průběhu prvními 12 měsíců po zařazení do studie (pacienti, u nichž se vyvinula vs. nevyvinula remise). Ze 67 pacientů, u nichž byla příslušná data k dispozici, došlo k remisi u 39 pacientů a u 28 k remisi nedošlo. Pacienti v těchto dvou skupinách se významně nelíšili ani v pohlaví, věku, vstupní proteinurii, sérové koncentraci albuminu a kreatininu, a rovněž podíl pacientů léčených imunosupresí v době zařazení do studie byl v obou skupinách stejný. Pacienti, kteří nedosáhli remise, měli vstupní titr anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek významně vyšší než pacienti, kteří remise dosáhli (jak ve třídě IgG, tak v podtřídě IgG4). Pacienti, u nichž došlo k remisi, měli po 12 měsících významně nižší titr anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek ve srovnání s pacienty, u nichž k remisi nedošlo.

Pacienti byli také rozděleni podle titru anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek v době zařazení do studie. Pacienti se vstupním titrem anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek nižším než medián dosáhli remise proteinurie výrazně rychleji než pacienti, kteří měli vstupní titr anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek vyšší než medián. V Coxově regresní analýze byl titr anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek rizikovým faktorem nedosažení remise proteinurie.

Jedenáct pacientů dosáhlo pozdní remise až po 18 měsících, a šest pacientů dokonce až po 24 měsících. U všech těchto pacientů byly v době dosažení remise anti-PLA<sub>2</sub>R protilátky nedetekovatelné. Pacienti, kteří dosáhli kompletní remise, měli po 18 i 24 měsících

hodnoty anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek nižší než pacienti, kteří dosáhli jen parciální remise, a nejvyšší hodnoty protilátek měli v této době pacienti, kteří remise nedosáhli.

U 32 pacientů, kteří imunosupresí léčení nebyli, klesl titr anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek po třech měsících o 37 %. Pět z 12 pacientů sledovaných až 15 měsíců dosáhlo spontánní remise, u těchto pacientů došlo během doby sledování k významnému poklesu titru anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek, zatímco u sedmi pacientů, kteří spontánní remise nedosáhli, k poklesu titru anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek ve sledovaném období nedošlo.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.**

Možnost kvantitativního hodnocení titru anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek nám nyní dává možnost monitorovat jejich vývoj u membranózní nefropatie v průběhu onemocnění a korelovat je s klinickou aktivitou choroby.

V komentované studii došlo po zahájení imunosupresivní léčby k rychlému poklesu titru anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek, který byl často následován velmi pomalým poklesem proteinurie, jak to bylo popsáno již dříve po podání rituximabu (Beck et al., 2011). Pokles proteinurie vyžaduje snížení, ale nikoli nezbytně úplné vymizení anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek; zřejmě existuje určitá kritická koncentrace anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek, která je nezbytná pro poškození ledvin, a pokud titr protilátek klesne pod tuto hodnotu, může dojít k remisi onemocnění. Autoři nepozorovali rozdíl ve vývoji koncentrací celkových IgG anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek a IgG4 anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek, což svědčí proti představě, že právě IgG4 subtyp těchto protilátek je více patogenní a titr protilátek v rámci tohoto subtypu může být lepším parametrem aktivity onemocnění (Hofstra et al., 2012; Kanigicherla et al., 2013). U pacientů léčených imunosupresivou byl pokles titru anti-PLA<sub>2</sub>R po třech měsících větší než u pacientů imunosupresivou neléčených. Imunosuprese tedy zřejmě navozuje remisi onemocnění snížením titru cirkulujících anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek. Na rozdíl od jiných prací (Hofstra et al., 2012) v komentované studii titr anti-PLA<sub>2</sub>R v daném okamžiku nekoreloval s proteinurií, ale jak vstupní koncentrace anti-PLA<sub>2</sub>R, tak jejich pokles v průběhu sledování predikovaly prognózu onemocnění, tj. vývoj klinické remise. Naproti tomu vstupní proteinurie prognózu pacientů v této studii nepredikovala.

Pacienti s nízkým vstupním titrem anti-PLA<sub>2</sub>R navíc dosáhli remise onemocnění rychleji. Pacienti s vysokým titrem anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek by tak možná měli být léčení imunosupresí delší dobu než pacienti se vstupně nižším titrem anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek. S poklesem anti-PLA<sub>2</sub>R byl spojen i vývoj spontánní remise onemocnění.

Recentně publikovaná práce (Beck et al., 2014) také ukázala na rychlý a výrazný pokles titru anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek u pacientů s membranózní nefropatií po zahájení imunosupresivní léčby (mykofenolátem nebo cyklofosfamidem). Na rozdíl od komentované studie ale v této studii vstupní titr protilátek nepredikoval vstupní odpověď na terapii, ale titr anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek na konci imunosupresivní terapie predikoval dlouhodobou prognózu pacientů (dlouhodobou remisi bez relapsu).

Protilátky proti PLA<sub>2</sub>R by měly být vyšetřeny u všech pacientů s nově diagnostikovaným nefrotickým syndromem, jejich pozitivita znamená s vysokou pravděpodobností diagnózu membranózní nefropatie. Pacienti s vysokým vstupním titrem anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek (a zejména pacienti, u nichž nedojde k výraznému poklesu titru anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek po terapii), mají zřejmě horší dlouhodobou prognózu. Otevřenou otázkou je, zda by tito pacienti

měli být bez odkladu léčení imunosupresí bez ohledu např. na vyšší proteinurie. Pokles titru anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek je podmínkou vývoje spontánní i terapií indukované remise. K významnému poklesu titru dochází časně (nejpozději za 2–3 měsíce), pokles proteinurie je pomalejší a pokračuje u pacientů se stabilně nízkým titrem protilátek minimálně dalších devět měsíců. Pokud došlo po terapii k poklesu titru anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek a přetrvává vyšší proteinurie, není nutno terapii měnit; lze očekávat, že k poklesu proteinurie dojde během dalšího sledování. Absence významného poklesu titru anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek naopak ukazuje na rezistenci na léčbu a je spojena se špatnou dlouhodobou prognózou. Pacienti s přetrvávajícím vysokým titrem anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek by zřejmě měli být léčení alternativní imunosupresivní léčbou. Další klinické studie jistě dále zpřesní (a event. modifikují) naše představy o významu stanovení titru anti-PLA<sub>2</sub>R u pacientů s membranózní terapií, dostupná data ale ukazují, že již nyní došlo k významnému posunu našeho pohledu na toto onemocnění.

## Literatura

- Beck L, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11–21.
- Beck LH, jr., Fervenza FC, Beck DM, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1543–1550.
- Beck AP, Hofstra JM, Brenchley PE, et al. Association of anti-PLA2R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1386–1392.
- Hofstra JM, Debiec H, Short CD, et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1735–1743.
- Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2013;83:940–948.
- Svobodová B, Honsová E, Ronco P, et al. Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1839–1844.

## Vztah mezi způsobem peritoneální dialýzy a rizikem vzniku peritonitidy

Lan PG, Johnson DW, McDonald SP, et al. The association between peritoneal dialysis modality and peritonitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1091–1097.

Přestože se incidence peritonitidy při peritoneální dialýze (PD) v posledních dekádách podstatně snížila, zůstává závažnou příčinou morbidit a nepřímou i mortality. Peritonitida je příčinou „technického“ selhání PD a vynuceného převedení na hemodialýzu (HD) až ve 22 % případů (Brown, 2011) a zvyšuje pravděpodobnost úmrtí (Boudville, 2012). Byla identifikována řada faktorů, které zvyšují riziko peritonitidy, např. diabetes mellitus, hypalbuminémie, nasální nosičství zlatého stafylokoka, nízký socioekonomický status, věk (s protichůdnými nálezy) a další. Stále však není jasné, zda se riziko peritonitidy liší mezi pacienty léčenými kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou (CAPD) a přístrojovou, automatickou peritoneální dialýzou (APD). V literatuře existují v tomto ohledu rozporuplné zprávy – ve studiích byla zjištěna nižší, podobná i vyšší incidence peritonitidy při APD ve srovnání s CAPD. Většina studií byla observačních, pouze dvě menší byly randomizované (de Fijter, 1994; Bro, 1999), jedna byla metaanalýzou všech těchto studií (Rabindranath, 2007).

Některé tyto studie však užívaly přístroje, které zastaraly a v dnešní době se už nepoužívají (de Fijter, 1994). Studie z jednoho centra mohly být ovlivněny faktory specifickými pro příslušné centrum. Dalším problémem je, že studie pocházejí z různého období, a nemohou být proto zevšeobecněny na současnou klinickou praxi.

Předkládaná studie se kromě asociace mezi rizikem peritonitidy a modalitou PD (APD vs. CAPD) zabývala i mikrobiologií a klinickými výsledky peritonitid ve vztahu ke způsobu provádění PD. Vycházela z dat v registru Austrálie a Nového Zélandu. Velkou předností této studie je, že sledovala prospektivně incidentní pacienty, zahrnovala velký soubor nemocných (2 761 pacientů na CAPD, 4 198 na APD) a tento soubor byl sledován dlouhou dobu (od roku 2003 do roku 2011).

Při srovnání souboru pacientů léčených CAPD a APD bylo zjištěno, že pacienti na APD byli statisticky významně mladší (60 vs. 64 let), bylo mezi nimi zastoupeno více mužů (59 % vs. 54 %), méně diabetiků (40 % vs. 44 %) a vykazovali méně často kardiovaskulární komorbiditu (ischemickou chorobu dolních končetin, ischemickou chorobu srdeční, cerebrovaskulární cévní onemocnění). Soubory se nelišily v permeabilitě peritonea.

Průměrné „technické přežívání“ metody PD v celém souboru bylo 1,9 roku.

**Výsledky:** Interval bez peritonitidy: incidence první epizody peritonitidy činila u skupiny CAPD 0,43 infekce na rok a pacienta, u APD 0,36 a rozdíl nebyl statisticky významný. Celková průměrná doba do první epizody peritonitidy byla 1,8 roku. Významnými prediktory zvýšeného rizika peritonitidy byly vyšší BMI, přítomnost diabetu, cerebrovaskulárního cévního onemocnění a nikotinismus (v současnosti nebo v minulosti).

Co se týče mikrobiálních nálezů u první epizody peritonitidy, bylo riziko gram-pozitivní peritonitidy při APD nižší než při CAPD, tento rozdíl dosáhl hraniční statistické významnosti ( $p = 0,05$ ).

Klinické výsledky při léčení peritonitidy se mezi pacienty na CAPD a APD významně nelišily, přestože při APD byla nesignifikantně vyšší pravděpodobnost 30denní mortality a hospitalizace.

Pokud byly analyzovány všechny epizody peritonitid, byla incidence 0,58 na pacienta a rok při CAPD a 0,52 na pacienta a rok při APD. Po adjustaci nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi oběma podskupinami nemocných. Při APD však byla zjištěna vyšší incidence kultivačně negativních peritonitid ( $p = 0,002$ ) a vyšší incidence gram-negativních peritonitid ( $p = 0,01$ ).

Autoři této největší studie zabývající se danou problematikou studii uzavírají prohlášením, že způsob provádění PD obecně neovlivňuje riziko peritonitidy.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.**

*Původními důvody pro zavádění cycleru pro peritoneální dialýzu do klinické praxe byla mj. snaha snížit výskyt infekčních komplikací peritoneální dialýzy, zejména peritonitidy. Bylo zjištěno, že počet výměn roztoku při CAPD koreluje s rizikem peritonitidy. Předpokládalo se tedy, že pokud se manipulace s napojováním vaku omezí pouze na dvě denně (napojení k cycleru v noci, odpojení ráno), výskyt peritonitidy se ještě sníží. Některé studie to potvrzovaly, jiné však nikoli. Tato studie je největší, zahrnuje téměř 7 000 pacientů, a proto je její výsledky třeba přijmout. Podobně vyšla data z registru ve Skotsku a Kanadě, taktéž observační, tyto údaje jsou ale o dekádu starší a registry zahrnovaly menší soubory pacientů.*

*Pouze dvě observační studie zjistily vyšší incidenci infekcí při APD než při CAPD – relativní riziko při APD bylo o 28 %, resp. o 12 % vyšší než při CAPD.*

*APD byla spojena s vyšším rizikem gram-negativních peritonitid, pravděpodobně na úkor peritonitid gram-pozitivních. Tyto výsledky bylo možné očekávat. Gram-pozitivní peritonitida vzniká*

*nejčastěji kontaminací při výměně, a těch je u APD méně než při CAPD. Otázkou je, zda vyšší riziko gram-negativních peritonitid může být způsobeno metodou APD jako takovou. Objevovaly se názory, že při vypouštění roztoku z peritoneální dutiny pomocí cycleru vzniká v břišní dutině podtlak, který může vést k translokaci bakterií přes střevní stěnu do volné peritoneální dutiny, a tudíž i ke vzniku peritonitidy. Uvedená studie nebyla navržena k objasnění této otázky, takže ta zůstává nadále nezodpovězená.*

*Přestože skupina pacientů léčená APD měla vyšší incidenci gram-negativních peritonitid, které mívají závažnější průběh s vyšším rizikem úmrtí (Troidle et al., 1998), výsledky léčení peritonitid se ve skupinách APD a CAPD nelišily. V této oblasti bylo tedy dosaženo pokroku, pravděpodobně i díky pravidelně aktualizovaným doporučením pro empirickou a následnou léčbu peritonitidy při CAPD a APD. Na druhé straně je nutno zmínit fakt, že skupina pacientů na APD měla vyšší pravděpodobnost hospitalizace i úmrtí. V žádných dalších aspektech léčby (nutnost odstranění peritoneálního katétru, dočasné nebo trvalé převedení na HD) se obě podskupiny nelišily.*

*Studie identifikovala další faktory, které zvyšují riziko peritonitidy – v soulase s řadou předchozích studií, a to např. vysoký BMI při zahajování peritoneální dialýzy, nutnost léčení HD před definitivním zajištěním peritoneální dialýzy, přítomnost diabetu, kouření cigaret. Další faktory, které jsou známy, avšak nebyly v této studii sledovány, jsou například socioekonomický status a úroveň dosaženého vzdělání (Chow et al., 2005; Martin et al., 2011).*

*Vedlejším nálezem studie byla skutečnost, že průměrná doba „přežívání techniky“ peritoneální dialýzy byla 1,9–2,0 roku, což je ve srovnání s řadou pracovišť v našem státě velmi krátká doba. Autoři se tomuto nálezu více nevěnují, nediskutují o příčinách, protože to nebylo cílem studie. Příčinou nejspíše nebyla transplantace ledviny, ale spíše selhání PD s nutností převedení na HD. Určitě by stálo za to, tyto příčiny dále analyzovat, aby bylo možné účinně intervenovat a „přežívání techniky“ peritoneální dialýzy zlepšit.*

## Literatura

- Brown F, Gulyani A, Dent H, et al. Peritoneal dialysis. In: McDonald SP (ed). 34<sup>th</sup> Annual Report 2011. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, 2011, 623–632.
- Boudville N, Kemp A, Clayton P, et al. Recent peritonitis associates with mortality among patients treated with peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1398–1405.
- Chow KM, Szeto CC, Leung CT, et al. Impact of social factors on patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2504–2510.
- Martin LC, Caramori JCT, Fernandes N, et al. Geographic and educational factors and risk of the first peritonitis episode in Brazilian Peritoneal Dialysis study patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1944–1951.
- Troidle L, Gorban-Brennan N, Klinger A, et al. Differing outcomes of gram-positive and gram-negative peritonitis. *Am J Kidney Dis* 1998;32:623–628.

## Podávání perorálního intradialyzačního suplementu a mortalita u hemodialyzovaných pacientů

Weiner DE, Tighiouart H, Ladik V, et al. Oral intradialytic nutritional supplement use and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2014;63:276–285.

**U** dialyzovaných pacientů je významné riziko malnutrice a mortalita těchto nemocných může v prvních třech letech od zahájení dialyzační léčby dosahovat až 50 % (prevalence v rozmezí 18–75 %). Významným prediktorem nutričního stavu je sérová koncentrace albuminu, která informuje i o zvýšené

zánětlivé aktivitě. Současně může odrážet kauzalitu vzniku malnutrice v důsledku anorexie či poruchy chuti k jídlu, a podílet se tak na rozvoji progredujícího katabolismu. Na druhé straně, v kontrastu k hypalbuminémii a úbytku tělesné hmotnosti, jsou u těchto pacientů vyšší hodnoty BMI (bez známek retence tekutin) s větším zastoupením tukové-svalového depa a vyšší koncentrací kreatininu jakožto markeru tvorby svalového kreatinfosfátu (při adekvátní dialyzační taktice).

Multicentrická retrospektivní studie zahrnující celkem 6 453 nemocných ve 101 dialyzačních centrech měla demonstrovat význam perorálního nutričního příjmu (suplementu) ve výši 15 g mléčného proteinu podávaného třikrát týdně během hemodialyzační léčby, a to po dobu minimálně 14 měsíců. Na základě kritérií protokolu bylo vybráno k intervenci celkem 2 700 pacientů, z nichž 1 278 nemocných ze 47 center bylo přiřazeno k 1 278 pacientům bez intervence v kontrolní skupině z 38 center. Průměrný věk této skupiny činil  $61 \pm 15$  roků, 53 % představovali muži, 46 % bylo Afroameričanů a diabetes mellitus byl příčinou ledvinového selhání ve 44 %. Primárním sledovaným ukazatelem byla celková mortalita sledovaných souborů. Pacienti byli cenzorováni s ohledem na skutečnou transplantaci ledviny, změnu způsobu dialýzy a přesun do jiného dialyzačního střediska. Ukončení dialyzační léčby bylo klasifikováno jako úmrtí s datem sedm dní po poslední dialýze. Primární statistická analýza srovnávala jedince s předepsaným nutričním protokolem ze střediska, v němž bylo zařazeno více než 10 % nemocných, s pacienty ze středisek s počtem zařazených pod 10 %, a to s ohledem na zkušenost a compliance. Proměnné hodnotícího skórovacího modelu zahrnovaly region, věk, pohlaví, rasu, příčinu renálního selhání, typ napojení k dialýze, účinnost a délku dialyzační léčby, BMI, TK, albumin, kreatinin, hemoglobin, Kt/V, nPCR, feritin, saturaci Fe, KO, podávání Fe a ESA. Ke statistickému hodnocení byl užít Coxův proporční rizikový model. Uvedený dialyzační protokol limitoval zařazení do studie hodnotou albuminu  $\leq 35$  g/l. Při této zjištěné hodnotě byla užívána nutriční substituce formou sippingu obsahující 15 g mléčného proteinu s redukováným množstvím fosfátu a kalia třikrát týdně v průběhu dialyzačního léčení. Ze studie byli vyřazeni všichni nemocní vykazující non-compliance, pacienti s floridním zánětem, nedostatečně dialyzovaní nemocní s poměrem  $KT/V_{urea} < 1,2$  a hodnotou hemoglobinu  $< 100$  g/l. Vyřazeni byli také pacienti vybraní k transplantaci ledviny. Primární hodnocení spárovaných kohort bylo provedeno s ohledem na Coxův proporční model mortalitního rizika. Při hodnocení byli nemocní znovu rozděleni do pěti podskupin: skupina 1 – zařazení podle základních kritérií protokolu, skupina 2 – adjustace pacientů dle věku, pohlaví, rasy a sérového albuminu, skupina 3 – adjustace dle modelu 2 s doplněním základního renálního onemocnění, typu cévního přístupu a délky dialýzy, skupina 4 – adjustace dle modelu 3 s doplněním léčby o recentní hospitalizaci, sérovou koncentraci kreatininu, hemoglobinu,  $KT/V_{urea}$ , nPCR, leukocytů, koncentraci feritinu, saturaci železa, BMI a hodnotu TK, skupina 5 – adjustovaná dle skupiny 4 s doplněním léčby erythropoetinem.

Při statistickém hodnocení bylo zjištěno snížení rizika celkové mortality o 29 % v intervenované skupině a také skutečně zaznamenané počty úmrtí byly signifikantně nižší. Vedle významného snížení procenta dialyzační mortality u suplementovaných nemocných byla prokázána lineární korelace ke koncentracím albuminu u všech sledovaných skupin bez jednoznačného dalšího signifikantního rozdílu. Analogické nálezy s použitím podobného protokolu byly prokázány v recentní studii Lacsona prokazující 9%–34% redukcí mortalitního rizika.

## ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

*Proteino-energetická malnutrice doprovází dlouhodobou dialyzační léčbu a zvyšuje riziko úmrtí vyšších věkových skupin. Fyziologický příjem perorálního nutričního suplementu nahrazuje intradialyzační ztráty aminokyselin a doplňuje energetickou potřebu pacientů. Podmínkou je adekvátní digesce s metabolickým využitím poskytnutých živin. Dříve doporučená parenterální substituce krátkodobě zvyšuje koncentrace především rozvětvených aminokyselin, avšak jejich finální využití k proteosyntéze může být limitováno nerovnováhou vnitřního prostředí (především metabolickou acidózou) a vyšší prozánětlivých cytokinů. Také účinnost dialyzační léčby a přidružené metabolické choroby, především diabetes mellitus, významně ovlivní nutriční stav nemocných. Během dialyzační léčby dochází velmi často k úbytku svalové hmoty spojenému nejenom s proteino-energetickou malnutricí, ale také se svalovou inaktivitou. Parenterální substituce nutričními roztoky může ovlivnit prostřednictvím změněných koncentrací ghrelinu chuť k jídlu, takže aminokyselinový a proteinový příjem může paradoxně vést k úbytku perorálního příjmu proteinu a energie. Ve snaze ovlivnit chuť k jídlu, a tím podpořit perorální příjem jsou nyní užívána i farmakostimulancia, např. megestrol acetát, dronabinol, ciproheptadin, melatonin, thalidomid či ghrelin, s cílem ovlivnit především prozánětlivé cytokiny (IL-6, TNF $\alpha$  apod.) Velmi významnou roli může hrát i rezistentní aerobní cvičení, které ovlivňuje vedle svalové atrofie též nutriční antioxidanty, jako  $\omega$ -3 mastné kyseliny a cholekalciferol. Byly popsány příznivé protizánětlivé účinky některých složek potravy, např. katechinů v extraktu ze zeleného čaje, resveratrolu, curcuminu či šťávy z granátových jablek (tyto účinky popisované v jednotlivých studiích musejí být dále ověřeny). Také role rekombinantního růstového hormonu a anabolických steroidů, původně užitých k podpoře proteosyntézy, vyžadují vzhledem k možnému riziku stimulace růstu nádorových buněk dlouhodobější klinické ověření. Krátkodobé užití rekombinantního růstového hormonu může mít významný přínos ke stimulaci růstu v dětské populaci, podobně jako anabolické steroidy spolu se zvýšeným příjmem proteinů u nemocných s významným úbytkem svalové hmoty. Je nepochybné, že adekvátní proteinový a energetický příjem respektující chronický katabolický stav spolu s pravidelnými ztrátami aminokyselin během užití hemodialyzační techniky vyžadují individuální zhodnocení nutričního stavu s upraveným nutričním protokolem. Velký význam pro udržení svalové síly má pravidelné tělesné cvičení, které zvyšuje obsah IGF I a IGF II mRNA, oxidační kapacitu a zvyšuje počet satelitních buněk nezbytných pro stabilizaci svalových vláken.*

*Komentovaná studie se snaží objektivizovat účinek perorální suplementace 15 g mléčného proteinu na celkovou mortalitu dlouhodobě dialyzovaných nemocných s koncentrací albuminu  $\leq 35$  g/l. I když je hodnocení ve studii retrospektivní, jde o multicentrickou cenzorovanou studii spárovaného souboru trvající minimálně 14 měsíců (z toho první tři měsíce testující compliance k suplementované dietě). Rozdělení do pěti podskupin s adjustací k jednotlivým významným proměnným podílejícím se na celkovém nutričním stavu – s cílem posoudit rozdílnou statistickou váhu daných faktorů – však nebylo průkazné. Malnutrice, a tím i zvýšené riziko morbidit a mortality nemocných je výsledkem více faktorů probíhajících většinou současně a tyto jednotlivé složky je třeba současně upravovat. Je nepochybné, že jednoduchá technika podání (sipping) a nízká cena perorální suplementace činí uvedenou metodu dostupnou pro indikovanou*

skupinu dialyzovaných pacientů. Výhodou by bylo začít již před projevy malnutrice a také respektovat základní složení stravy nemocných (posouzení nutriční terapeutkou). Nevýhodou podávaného mléčného proteinu je možná laktózová intolerance či neoblíbenost mléčných proteinů u některých pacientů.

#### Literatura

Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr* 2013;23:77–90.

Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, et al. Prevention and treatment energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int* 2013;84:1096–1107.

Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA. Let them eat during dialysis: an overlooked opportunity to improve outcomes maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2013;23:157–163.

Lacson E, Wang W, Zebrowski B, et al. Outcomes associated with intradialytic oral nutritional supplements in patients undergoing maintenance hemodialysis: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis* 2012;60:591–600.

## Je intermitentní hemodialýza u otrav metanolem účinnější než CVVHD/CVVHDF?

Zakharov S, Pelcova D, Navratil T, et al. Intermittent hemodialysis is superior to continuous veno-venous hemodialysis/hemodiafiltration to eliminate methanol and formate during treatment for methanol poisoning. *Kidney Int* 2014;86:199–207.

**I**ntoxikace metanolem (metylalkoholem) patří v medicíně mezi emergentní stavy, kdy je nemocnému potřeba poskytnout adekvátní pomoc ve formě eliminace metanolu a jeho metabolitů během několika málo hodin, jinak může dojít k těžkému orgánovému poškození či smrti. Metanol se v organismu metabolizuje na formaldehyd, následně na kyselinu mravenčí a její metabolity (mravenčany), přičemž obě látky jsou cytotoxické a vedou k poruše buněčného dýchání v mitochondriích. Za toxicitu metanolu je rozhodujícím způsobem zodpovědná zejména kyselina mravenčí (cca šestkrát jedovatější než metanol), méně formaldehyd, který je sice mnohem toxičtější, ale má velmi krátký biologický poločas a v organismu se nekumuluje. Hromadění kyseliny mravenčí v těle vede ke vzniku metabolické acidózy se zvýšením anionového gapu, k poškození zraku (inhibuje cytochromoxidázu v očním nervu) a bazálních ganglií. Nebezpečné jsou zejména koncentrace kyseliny mravenčí vyšší než 9–11 mmol/l. Metanol se po perorálním požití prakticky stoprocentně vstřebává a maximální koncentrace v séru dosahuje za 30–90 min (vyšší koncentrace dosahuje v cerebrospinnálním moku a oční tekutině, proto je toxický zejména pro tyto orgány). Biologický poločas pak je kolem 8–28 h (průměr 12 h). Biologický poločas formaldehydu je jen 1–2 min, zatímco maximální koncentrace kyseliny mravenčí v krvi a moči jsou dosahovány druhý až třetí den po požití. Metabolismus metanolu je 5–7krát pomalejší než u etanolu, čehož se využívá i terapeuticky (podaný etanol vytěšňuje metanol z vazby na alkoholdehydrogenázu, a tím se ho méně zmetabolizuje na formaldehyd). Malá část metanolu se vylučuje nezměněná plícemi a močí.

Hemoeliminační metody (ať již intermitentní, či kontinuální) rychle odstraňují jak metanol, tak kyselinu mravenčí a mravenčany, současně také velmi dobře korigují metabolickou acidózu. Přímé srovnávací studie obou těchto metod nebyly dosud ve světě provedeny, jelikož se používají v závislosti na řadě faktorů. Jejich použití závisí jak na zvyklostech daného pracoviště, na oběhovém stavu nemocného, možnosti podat antidotum (fomepizol, ale třeba i alkohol u vyznavačů islámu), tak samozřejmě na socioekonomické situaci nemocných a pracovišť (řada těchto otrav proběhla v rozvo-

jových zemích s omezeným přístupem k eliminačním metodám). Epidemie otrav metanolem v roce 2012 v ČR byla v moderní historii jednou z těch větších (121 intoxikovaných nemocných bylo hospitalizováno a celkem 41 z nich zemřelo) a umožnila srovnat účinnost léčby pomocí intermitentní hemodialýzy (IHD) s kontinuální veno-venózní hemodialýzou či hemodiafiltrací (CVVHD/CVVHDF) z pohledu rychlosti a účinnosti odstranění metanolu a kyseliny mravenčí/mravenčanu.

Šlo o prospektivní, observační, nekontrolovanou studii, do které bylo zařazeno celkem 24 nemocných intoxikovaných metanolem (vstupní sérová koncentrace metanolu > 6,3 mmol/l), kteří vyžadovali hemoeliminační metodu a u nichž byla dostupná potřebná vstupní laboratorní data. Nemocní byli léčeni celkem v deseti českých nemocnicích mezi zářím a prosincem 2012; 11 z nich pomocí IHD, 13 pak pomocí kontinuálních metod (8× CVVHD a 5× CVVHDF). Rozhodování o typu metody záviselo na řadě faktorů; k IHD byli indikováni zejména jedinci s vyššími koncentracemi metanolu (> 15,8 mmol/l), s těžkou metabolickou acidózou či očním postižením. Rozhodující ale byl i hemodynamický stav nemocných (všichni nemocní na IHD měli střední arteriální tlak [MAP] > 70 mm Hg, zatímco polovina na CVVHD měla MAP ≤ 70 mm Hg) a dále stav vědomí (8/13 nemocných na CVVHD bylo v kómatu, zatímco na IHD to byli jen dva pacienti). Zásadní roli v rozhodování o léčebné modalitě také hrálo vybavení jednotlivých pracovišť (oddělení ARO menších nemocnic často neměla vybavení a zkušenosti s prováděním IHD, proto zde byly indikovány kontinuální metody). Všichni nemocní byli alkalizováni, hydratováni a dostávali dle možností antidota: 7/11 nemocných na IHD a 9/13 na CVVHD/CVVHDF dostávalo etanol, fomepizol obdrželi (samotný či následovaný etanolem) čtyři nemocní v každé skupině. Šest z 11 nemocných na IHD a 11 ze 13 na CVVHD/CVVHDF dostávalo substituci kyselinou listovou. První IHD byla u skupiny léčené touto metodou v průměru zahájena do dvou hodin od přijetí do nemocnice a medián trvání byl 8 hodin. CVVHD/CVVHDF se podařilo zahájit v průměru do 3,5 hodiny od přijetí (0,5–12 h) a medián trvání byl 44 hodin.

Vzorky venózní krve na stanovení metanolu a mravenčanu byly odebírány před zahájením dialýzy a každé 2–4 hodiny v jejím průběhu a poté po skončení výkonu. U kontinuálních metod se odebíraly vzorky průběžně, sérum se stočilo a zamrazilo a vzorky se pak dodatečně analyzovaly hromadně. Z výsledků byl stanovován poločas odstraňování metanolu a mravenčanu a velikost jejich odstraňování za časovou jednotku.

Nejmłodšímu nemocnému bylo 30 let, nejstaršímu 79. Zajímavé je, že ve skupině léčené IHD bylo pět mužů a šest žen, zatímco ve skupině léčené kontinuálními metodami byly jen dvě ženy a 11 mužů. Možným vysvětlením může být fakt, že celkový stav nemocných ve skupině s IHD byl o něco lepší (méně komatózních stavů a vyšší průměrné hodnoty MAP než u nemocných na CVVHD/CVVHDF) v důsledku požití menšího množství metanolu (proto více žen, kde předpokládáme menší spotřebu alkoholu), a tedy s mírnějším stupněm intoxikace (průměrné koncentrace metanolu vstupně 58 mmol/l [95% interval spolehlivosti 26,7–88,9] vs. 66 mmol/l [95% IS 30,5–102,4] u skupiny CVVHD/CVVHDF). Skupina léčená kontinuálními metodami měla také významnější metabolickou acidózu (průměr 6,9 ± 0,1 vs. 7,1 ± 0,1 u IHD; p = 0,04) a vyšší koncentrace laktátu (p = 0,04). U dvou nemocných bylo dokonce naměřeno vstupní pH 6,65.

Poločas eliminace metanolu byl u IHD 3,7 ± 1,4 h a u CVVHD/CVVHDF 8,1 ± 1,2 h (p < 0,001); poločas eliminace mravenčanu byl 1,6 ± 0,4 h u IHD a 3,6 ± 1,0 h

u CVVHD/CVVHDF ( $p < 0,001$ ). Eliminační časy obou toxických látek tedy byly výrazně kratší u IHD a byly ovlivněny těmito faktory: průtokem krve během IHD (čím vyšší průtok krve krevní pumpou, tím rychlejší eliminace;  $p = 0,015$ ), rychlostí průtoku dialyzátu a plochou dialyzátoru u CVVHD/CVVHDF (čím vyšší průtok dialyzátu a větší membrána, tím vyšší eliminace obou látek;  $p < 0,05$ ). Signifikantní korelace nebyla nalezena mezi poločasem eliminace metanolu a mravenčanu v závislosti na vstupních koncentracích obou látek, ani na koncentraci etanolu, bikarbonátu či laktátu; významně delší poločas eliminace obou látek ale měli nemocní se vstupní těžkou metabolickou acidózou a nízkou hodnotou MAP ( $p = 0,038$ ). Podávání kyseliny listové, etanolu či fomepizolu neovlivnilo eliminaci metanolu či mravenčanu. Celkové přežívání ani morbidita (trvalé oční či neurologické postižení) mezi skupinami se nelišily, i když zde byl trend k lepším výsledkům u nemocných léčených IHD. V mnohohozměrné regresní analýze se pak ukázalo, že zkrácení eliminačního času o 54 % pro metanol a o 56 % pro mravenčan lze dosáhnout zejména dostatečně vysokým průtokem krve krevní pumpou (250–260 ml/min) u IHD a dostatečným průtokem dialyzátu u CVVHD/CVVHDF (4 000–5 000 ml/h).

Závěrem autoři tedy konstatují, že během intoxikace metanolem je IHD lepší metodou než kontinuální eliminační metody, jelikož metanol a jeho deriváty rychleji a účinněji odstraňuje. Efektivitu kontinuálních metod lze zlepšit zvýšením rychlosti průtoku dialyzátu a částečně i použitím kapilár o větším povrchu.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**

První vlna masových otrav metanolem proběhla ve světě hned na začátku 20. století poté, co se koncem 90. let 19. století objevil účinný způsob jeho purifikace. O jeho toxicitě se nejprve pochybovalo, ale další masové otravy v roce 1923 již nenechaly nikoho na pochybách, že metanol je velmi toxický (Tephly, 1991). Až do začátku 21. století proběhlo několik epidemií, zejména v rozvojových zemích, ale i v Evropě, kdy se metanol začal přidávat jako levnější náhražka etanolu do alkoholických nápojů. Rizikem byly a jsou i malé, často domácí či regionální palírny, kde během destilace nedojde k dostatečnému vyčištění alkoholu od metanolu a jeho koncentrace v nich se zvyšuje. Mezi jedny z nejvýznamnějších hromadných otrav v Evropě patřily ty z Estonska z roku 2001 (190 případů s 36% mortalitou) a Norska z let 2002–2004 (59 případů s 29% mortalitou) (Hovda et al., 2005; Paasma et al., 2007). V tomto ohledu jsou údaje z české epidemie srovnatelné (121 nemocných a 32,5% mortalita). Počet nemocných v ČR se do roku 2014 ještě zvýšil a počet úmrtí dosáhl čísla 50 (poměrně velké množství pančovaného alkoholu z roku 2012 ještě bylo mezi obyvatelstvem a u malých obchodníků a spotřebovávalo se opožděně). Tato epidemie významným způsobem prověřila připravenost ČR na podobné situace a ukázala poměrně rychlou a dobrou koordinaci akcí a léčebných postupů podle doporučení Toxikologického informačního střediska. Díky ní se také v Česku poprvé použil fomepizol, který byl v rámci specifického léčebného programu schválen MZ ČR a dovezen z Norska a v rámci spolupráce s Norskem byla také zavedena rychlá detekce mravenčanu v krvi, jelikož stanovení kyseliny mravenčí nebylo k dispozici ve všech laboratořích.

Jen asi pětina intoxikovaných nemocných neměla žádné symptomy otravy. Ostatní si stěžovali na gastrointestinální obtíže (zvracení, bolesti břicha, abdominální křeče, průjem), poruchy zraku, dyspnoe, bolesti na hrudníku anebo byli v kómatu. Intoxikace metanolem může být zrádná i proto, že nízké nebo nulové

koncentrace metanolu v krvi po latenci od požití nevyklučují u pacienta s příznaky otravy (metanol již může být zmetabolizován), a také proto, že většina studií (včetně té komentované) neprokázala korelaci mezi koncentrací metanolu a závažností otravy. Pro potvrzení otravy a její závažnosti je proto spolehlivější stanovení koncentrace kyseliny mravenčí (či mravenčanu) v krvi. Významným vodítkem k odhadu závažnosti otravy také může být závažnost metabolické acidózy.

Zásadní role dialýzy v eliminaci metanolu je známa již dlouho a je dána zejména tím, že jak metanol, tak mravenčany jsou malé molekuly bez vazby na bílkoviny, a jsou tudíž ideálním objektem pro odstraňování pomocí dialýzy. Literární data o kinetice odstraňování kyseliny mravenčí a mravenčanu jsou ale podstatně chudší, a proto má tato studie velký klinický význam pro případné další epidemie intoxikací. Ukázala, že poločas eliminace metanolu při použití jakékoli dialyzační metody (IHD či kontinuální) je podstatně kratší než endogenní eliminace metanolu plicemi a ledvinami během terapie antidoty (průměrně 43–52 h). Zkracuje také eliminační čas u mravenčanu v porovnání s jeho endogenním vylučováním, a to téměř o polovinu (2,3–6,1 h dle různých studií). Ukázala také dokonalejší eliminaci metanolu při IHD oproti CVVHD/CVVHDF, proto by se měli intoxikovaní indikovat spíše k IHD než ke kontinuálním metodám. Častým argumentem pro použití kontinuálních metod bývá, že nemocní jsou ve špatném hemodynamickém stavu s nízkou hodnotou MAP, a tudíž IHD nezávládnou. Vzhledem k tomu, že u většiny nemocných není nutné dosáhnout velkého tekutinového obrátu a nepotřebují ultrafiltraci (naopak mohou být často dehydratováni), je u nich IHD často dobře tolerována, a naopak z důvodu rychlejší clearance metanolu a úpravy pH se jejich stav během procedury spíše zlepšuje. V jedné z mála dřívějších studií, které srovnávaly rozdíl eliminačních poločasů metanolu v závislosti na typu metody, byl rozdíl mezi IHD a kontinuálními metodami podstatně větší (pětkrát rychlejší eliminace metanolu u IHD v porovnání s CVVHD), což lze vysvětlit tím, že rychlost průtoku dialyzátu v české práci byla u CVVHD/CVVHDF více než dvojnásobná (2,5 l/h vs. 1,0 l/h ve studii Kana a spol.), a tudíž eliminace metanolu kontinuálními metodami byla v české práci účinnější (Kan, 2003).

Na základě výsledků této studie se odborníci snažili vytvořit doporučení pro léčebný postup u intoxikace metanolem. Pokud bychom chtěli odstranit 100 % metanolu, pak by nemocní museli být léčeni IHD po dobu 18 hodin či CVVHD/CVVHDF po dobu 40 hodin. Pokud ale nastane epidemie s vysokým počtem nemocných a omezenou dialyzační kapacitou, pak se za dostačující (zajišťující skoro 100% odstranění mravenčanu a 80% odstranění metanolu) považuje IHD trvající 8 hodin či CVVHD/CVVHDF trvající 18 hodin (s co největším průtokem dialyzátu), po nichž následuje pokračující terapie antidoty (etanolem či fomepizolem) po dobu 12–24 h od ukončení eliminační metody.

Největším nedostatkem studie je, že nebyla randomizovaná, ale že nemocní byli indikováni k jednotlivým procedurám na základě hemodynamického stavu a možnosti pracoviště provádět danou proceduru. Přesto ale ukazuje lepší pozici IHD v léčbě intoxikace metanolem.

## Literatura

- Hovda KE, Hunderi OH, Tafjord AB, et al. Methanol outbreak in Norway 2002–2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs. *J Intern Med* 2005;258:181–190.
- Kan G, Jenkins I, Rangan G, et al. Continuous haemodiafiltration compared with intermittent haemodialysis in the treatment of methanol poisoning. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2665–2667.
- Paasma R, Hovda KE, Tikkerberi A, et al. Methanol mass poisoning in Estonia: outbreak in 154 patients. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45:152–157.
- Tephly TR. The toxicity of methanol. *Life Science* 1991;48:1031–1041.

## Dlouhodobé důsledky intermitentních a kontinuálních metod náhrady funkce ledvin u kriticky nemocných

Wald R, Shariff SZ, Adhikari NK, et al. The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury: a retrospective cohort study. *Crit Care Med* 2014;42:868–877.

V léčbě pacientů s akutním poškozením ledvin (AKI) vyžadujícím mimotělní náhradu jejich funkce máme v klinické praxi dostupné dvě základní modalit: intermitentní (IHD) a kontinuální (CRRT). Jejich volba je v nefrologii kritických stavů předmětem kontroverzních diskusí déle než dvacet let (Vanholder et al., 2011). Intermitentním procedurám se obvykle dává přednost u nemocných s těžkou symptomatikou a konzervativními prostředky nezvládnutelnou hyperkalémií a u život ohrožujících intoxikací dialyzovatelným jedem, kde je nezbytné docílit co nejrychlejší eliminace toxinu. Intermitentní dialýza se též často používá jako náhrada funkce ledvin po ukončení CRRT po stabilizaci kriticky nemocného, pokud nedojde k dostatečné reparaci renálních funkcí a není přítomna významná pozitivní kumulativní bilance tekutin. Kontinuální metody jsou fyziologicky výhodnější a lépe tolerované u stavů s hemodynamickou nestabilitou (šokové stavy). Měly by také být preferovány u pacientů s akutním poraněním mozku (především ve spojitosti se zvýšeným nitrolebním tlakem), těžkým dekompenzovaným srdečním selháním, u nemocných s fulminantním selháním jater či syndromem akutní respirační tísně dospělých (ARDS). Kontinuálními metodami dosažitelná nepřetržitá a aktuální potřebám pacientů snadno přizpůsobitelná kontrola volémie, elektrolytů, acidobazické rovnováhy a případně teploty se více přibližuje funkci nativních ledvin a brání prudkým změnám homeostázy. Je však nutné si připustit, že neexistují definitivní důkazy o prospěšnosti té které metody v podobě velkých randomizovaných, vysoce kvalitních klinických studií.

V posledních letech je značná pozornost věnována dlouhodobým důsledkům AKI (Chawla et al., 2014). Ukazuje se, že u značného procenta pacientů nedojde k plné reparaci renálních funkcí, tj. dochází k rozvoji chronického onemocnění ledvin (CKD), z nichž nemalá část progreduje do pokročilých stadií CKD. V některých případech se funkce ledvin po prodělaném AKI neobnoví vůbec a nemocní se stávají závislími na chronické náhradě funkce ledvin. Intenzivně se proto hledají mechanismy, které do složitých procesů zotavení funkce ledvin z AKI zasahují. Zda a jakým způsobem jednotlivé metody náhrady funkce ledvin ovlivňují reparaci renálních funkcí u nemocných po prodělaném AKI, není známo, nicméně sílí signály o vztahu metody k dlouhodobému osudu ledvin. Jedním z nich je i komentovaná, retrospektivní práce kanadských autorů, kteří analyzovali data více než 13 000 pacientů, kteří byli pro AKI v době přijetí na jednotku intenzivní péče (JIP) léčeni pomocí IHD (7 706; 57 %) nebo CRRT (5 771; 43 %). Poté mimořádně extenzivní a komplexní analýzou (robustní propensity skóre) vybrali k další analýze dvě zcela srovnatelné skupiny nemocných (více než 40 demografických a klinických charakteristik, zahrnujících chronické i akutní diagnózy, komplikace); první čítala 2 004 pacientů na IHD a druhá 2 004 pacientů na CRRT. Medián sledování byl 3,1 roku. Primárním cílem bylo porovnat potřebu chronické náhrady funkce ledvin mezi pacienty v úvodu léčenými IHD a nemocnými v úvodu léčenými CRRT. Po 90 dnech od prvního zahájení IHD bylo 20,8 % pacientů stále závislých na dialýze ve srovnání se 16,4 % léčenými

CRRT ( $p < 0,0003$ ). Po třech letech byla prevalence chronické dialýzy u nemocných léčených iniciálně CRRT 6,5 na 100 pacientů-roků, ve skupině léčených IHD 8,2 ( $p < 0,0001$ ; hazard ratio 0,75). Tento rozdíl byl nejsilnější u pacientů s preexistujícím CKD a srdečním selháním. Mezi skupinami nebyly rozdíly v mortalitě.

### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Od roku 2008 několik observačních studií ukázalo silný vztah mezi AKI (včetně mírných forem) a následným rozvojem CKD (Chawla et al., 2014). Akutní poškození ledvin, zejména opakované epizody, mohou vést k rozvoji CKD, progresi již existujícího CKD, zvýšenému riziku konečných stadií CKD (ESRD) a v neposlední řadě ke zvýšení mortality. Platí i opačný vztah, tj. CKD je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů pro vznik AKI. Znalost modifikovatelných faktorů, které ovlivňují zotavení renálních funkcí z AKI, je proto jednou z klíčových oblastí v akutní nefrologii. Komentovaná práce se zařazuje k několika dalším, které ukazují, že volba dialyzační metody (IHD versus CRRT) by mohla být jedním z těchto klinicky ovlivnitelných faktorů, které mají vliv na zotavení funkce ledvin a dlouhodobou potřebu jejich náhrady. Ke stejným závěrům došla například recentní metaanalýza z roku 2013, která se zaměřila na všechny studie od roku 2000 ( $n = 50$ ). Výsledky kombinované kohorty pacientů (1 716 nemocných léčených IHD a 2 255 nemocných léčených CRRT) byly identické: zahájení léčby kriticky nemocných pomocí IHD bylo spojeno s významně nižší pravděpodobností reparace renálních funkcí (Schneider et al., 2013). Existuje přijatelné fyziologické zdůvodnění pro uvedené výsledky? Používáním CRRT u nestabilních kriticky nemocných pacientů je dosaženo lepší hemodynamické tolerance, kdy méně epizod hypotenze snižuje přídatné trauma ledvinové tkáni v terénu AKI. Metody CRRT jsou rovněž šetrnější k ledvinám v podobě lepší kontroly tekutinové bilance. Nekontrovaná pozitivní tekutinová bilance negativně ovlivňuje funkce ledvin, včetně procesu zotavení z AKI, především mechanismem tkáňového otoku opouzředeného orgánu (renální kompartmentový syndrom) (Prowle et al., 2014). Je však nutno upozornit, že žádná ze studií nedokládá přímý vztah svých výsledků k hemodynamickým datům (krevní tlak, potřeba vazopresorů apod.). Podobně všechny současně dostupné studie předkládají pouhou, byť silnou asociaci, nikoli však kauzální vztah mezi volbou metody a dlouhodobou závislostí na dialyzační léčbě. Měli bychom tedy s interpretací výsledků směrem ke klinické praxi počkat na výsledky řádných randomizovaných klinických studií? Taková studie by vyžadovala randomizaci více než 2 600 pacientů k detekci stejného rozdílu jako v komentované studii při velikosti síly testu 0,9. Největší dosud provedená studie zaměřená na krátkodobé srovnání IHD a CRRT trvala 3,5 let a zahrnuje 1 200 pacientů. Jinými slovy, studie zaměřená na porovnání vlivu dvou metod náhrady funkce ledvin na dlouhodobý osud funkce ledvin po prodělaném AKI by vyžadovala neméně 10 let k úspěšnému dokončení (Bellomo a Schneider, 2014). Je proto velmi pravděpodobné, že k takové studii v blízké budoucnosti nedojde. Rozhodnutí o volbě konkrétní metody tak nadále zůstává v rukou ošetřujícího lékaře, resp. celého týmu. Volba musí být přizpůsobena klinické situaci, dostupnosti metod a v neposlední řadě i zkušenostem pracoviště.

### Literatura

Bellomo R, Schneider AG. The real cost of conventional hemodialysis in critically ill patients. *Crit Care Med* 2014;42:990–991.  
Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014;371:58–66.

Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:37–47.  
Schneider AG, Bagshaw SM. Renal recovery after acute kidney injury: choice of initial renal replacement therapy modality still matters. *Crit Care* 2014;18:154.  
Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013;39:987–997.  
Vanholder R, Van Biesen W, Hoste E, Lameire N. Pro/con debate: continuous versus intermittent dialysis for acute kidney injury: a never-ending story yet approaching the finish? *Crit Care* 2011;15:204.

## Použití metforminu u nemocných léčených peritoneální dialýzou

*Al-Hwiesh AK, Abdul-Rahman IS, El-Deen MA, et al. Metformin in peritoneal dialysis: a pilot experience. Perit Dial Int* 2014;34:368–375.

**D**iabetes mellitus (DM) je celosvětově nejčastější příčinou chronického selhání ledvin. Přestože je DM spojen s vyšší morbiditou a mortalitou pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD), pouze několik studií zkoumalo možnosti léčby DM v této skupině nemocných.

Jako lék volby při léčení DM 2. typu se doporučuje metformin. Jeho preskripce nemocným s chronickým selháním ledvin je spojena s obavami z nežádoucích účinků, zejména vzniku laktátové acidózy. Laktátová acidóza spojená s užíváním metforminu je vzácná komplikace, její incidence je odhadována na tři případy na 100 000 paciento-roků. Nedávná analýza z Cochrane Library dospěla k závěru, že neexistují důkazy, které by dokládaly, že metformin je spojen s vyšším rizikem laktátové acidózy (Salpeter et al., 2010). Důkazy citované ve spojitosti se zvýšeným rizikem laktátové acidózy se odvíjejí zejména od kasuistik nebo hlášení o nežádoucím účinku léku úřadům sledujícím bezpečnost léčby (Lalau et al., 2001). Nedávná studie publikovaná v roce 2012 srovnávala účinnost metforminu a derivátů sulfonylurey a její závěry podporují doporučení užívat metformin jako lék první linie při DM 2. typu pro jeho pozitivní účinky na kardiovaskulární systém.

Další překážkou, která brání širšímu užití metforminu, je obava z hypoglykémie. Nedávno však bylo zjištěno (podle údajů z databáze pro praxi všeobecného lékařství ve Velké Británii), že riziko hypoglykémie u pacientů s CKD je větší při léčbě inzulinem než riziko komplikací v důsledku podání metforminu (Bodmer et al., 2008).

Údaje ohledně užívání metforminu u nemocných léčených peritoneální dialýzou jsou velmi omezené a prakticky v žádných studiích nebyla měřena koncentrace metforminu v plazmě ani v dialyzátu. Z pionýrských dob peritoneální dialýzy (PD) se datuje studie, že pomocí PD je možné „léčit“ laktátovou acidózu, protože laktát může kontinuálně přecházet do dialyzátu a být kontinuálně oddialyzován (Hayat, 1974). Lze tedy spekulovat, že PD může laktátové acidóze trvalým odstraňováním laktátu z organismu do dialyzátu předcházet.

Autoři připomínají metabolismus/farmakokinetiku metforminu: při rutinním dávkování 500–1 500 mg denně je po perorálním podání biologická dostupnost 50–60 %. Metformin není vázán na proteiny, a proto má velký distribuční objem, s maximální akumulací ve stěně tenkého střeva. Metformin není v organismu metabolizován a je rychle eliminován v nezměněné formě ledvinami (glomerulární filtrací a pravděpodobně i tubulární sekrecí). Porucha funkce ledvin vede ke zpomalení eliminace a k akumulaci metforminu v organismu, a tedy i ke zvýšení rizika laktátové acidózy.

S myšlenkou objasnit účinnost a bezpečnost metforminu u nemocných se selháním ledvin na automatické peritoneální dialýze byla provedena předkládaná studie. Zahrnovala 35 pacientů se selháním ledvin průměrného věku 54 (47–59) let léčených automatickou peritoneální dialýzou. Preskripce PD zahrnovala na noc 1,36 % a 2,28 % roztok s následným plněním na den 7,5 % icodextrinem, noční prodleva byla 9 hodin. Všichni pacienti užívali inzulin. Netrpěli žádným dalším onemocněním zvyšujícím riziko laktátové acidózy (srdeční selhání, věk nad 70 let, CHOPN, sepse, hepatopatie, užívání alkoholu). Metformin byl přidán v dávce 0,5–1 g denně, koncentrace metforminu v plazmě a dialyzátu byly měřeny při zahájení léčby metforminem a při ukončení studie. Laktát v séru byl měřen jednou týdně.

**Výsledky:** Při zahajování studie byl průměrný HbA<sub>1c</sub> 6,8 %. Dále při zahájení studie byl anionový gap 11 mmol/l, při ukončení 12 mmol/l ( $p < 0,05$ ), pH 7,33 vs. 7,34 ( $p < 0,05$ ). Koncentrace metforminu v plazmě byla 2,57 mg/l a v dialyzátu 2,83 mg/l.

V průběhu studie se koncentrace HbA<sub>1c</sub> ani glykémie neměnila, dávka inzulinu mohla být snížena a pokles spotřebovaných jednotek dosáhl statistické významnosti, stejně tak poklesl u účastníků studie body mass index z hodnoty 29,8 na 28,3, tedy na stejnou hladinu statistické významnosti jako pokles spotřeby inzulinu.

Průměrná dávka metforminu činila 0,84 g denně. U tří pacientů došlo k epizodě hypoglykémie, všechny tyto epizody byly zvládnuty konzervativně.

Zvýšená koncentrace laktátu (2–5 mmol/l) byla nalezena ve čtyřech vzorcích plazmy z celkem 525 měření (0,76 %), ale pacienti byli asymptomatictí. Žádný z pacientů neměl hodnotu laktátu vyšší než 5 mmol/l. Koncentrace metforminu v plazmě a dialyzátu spolu vzájemně nekorelovaly.

Autoři ukončili studii prohlášením, že metformin může být s opatrností podáván nemocným s DM 2. typu na automatické peritoneální dialýze. Současně však upozorňují, že studie nebyla dostatečně velká, aby prokázala bezpečnost tohoto postupu, a doporučují proto provedení velké prospektivní kontrolované studie.

### ■ KOMENTÁŘ Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

*Hlavním problémem při léčení metforminem je riziko laktátové acidózy, která je definována jako koncentrace laktátu > 5 mmol/l a pH < 7,35. Rozlišují se dva typy laktátové acidózy. Anaerobní je způsoben nadprodukcí laktátu ve snaze regenerovat ATP při chybění kyslíku, což bývá obvykle při srdečním selhání, sepsi a šoku. Aerobní typ je způsoben nedostatečným využitím laktátu zhoršeným odstraňováním oxidací nebo glukoneogenezí a tento typ se objevuje při onemocnění jater, diabetu, nádorovém onemocnění a intoxikaci alkoholem a metforminem. Kombinace obou těchto typů laktátové acidózy je možná.*

*Pragmatická horní terapeutická koncentrace metforminu je 5 mg/l (Lalau et al., 2011). Není pochyb o tom, že toxické koncentrace metforminu zapříčiňují laktátovou acidózu, která může být při hodnotách nad 50 mg/l fatální (Dell Aglio et al., 2009). Průvodním příznakem intoxikace metforminem je zvracení a průjem. Vzhledem k jeho dominantně renálnímu vylučování existují dvě situace, kdy může dojít k intoxikaci metforminem: akutní selhání ledvin nebo nedostatečná redukce dávky metforminu při chronickém selhání ledvin. Proto byl metformin při poruše funkce ledvin kontraindikován. Toto omezení bylo v posledních letech uvolněno, takže redukovaná dávka metforminu je povolena při clearance kreatininu > 0,5 ml/s.*

Medicínskými výhodami metforminu je, že zvyšuje citlivost tkání na inzulín, snižuje vstřebávání glukózy ze střeva, snižuje jaterní glukoneogenezi a vede ke snížení tělesné hmotnosti a to vše je u pacientů s DM 2. typu velmi žádoucí. K dalším výhodám patří snížení krevního tlaku, lipidů, inhibitoru aktivátoru plasminogenu, inzulínu a zvýšení fibrinolytické aktivity. Hypoglykémie je komplikací spíše výjimečnou, na rozdíl od derivátů sulfonylurey. Navíc metformin významně snižuje riziko mortality a infarktu myokardu u obézních bez CKD, nezávisle na kontrole glykémie. Proto je metformin lékem první volby u obézních nemocných s DM 2. typu.

V minulosti byl metformin kontraindikován u nemocných se srdečním selháním. Metaanalýza provedených studií však prokázala významně snížené riziko úmrtí a hospitalizace při léčbě metforminem, bez rizika vzniku laktátové acidózy (Eurich et al., 2007). Podání metforminu při srdečním selhání je nyní tak rozšířené, že existuje názor, že randomizovaná kontrolovaná studie už není v současné době možná (Eurich et al., 2009).

Neočekávaným nálezem jsou výsledky Cochranovy analýzy 347 kontrolovaných studií zahrnujících 70 490 pacientů-roků při léčbě metforminem – nebyly odhaleny žádné případy laktátové acidózy ani významné změny plazmatické koncentrace laktátu.

Otázkou je, zda – obdobně jako v případě srdečního selhání – nastává čas přehodnotit kontraindikaci metforminu při CKD? Není žádný důvod domnívat se, že výhody z hlediska kardiovaskulárního systému prokázané u jinak zdravých diabetiků (a osob se srdečním selháním) by se nenašly u pacientů s CKD, u nichž je riziko kardiovaskulárního onemocnění velmi zvýšeno. Hlavním úskalím podání metforminu pacientům s CKD je riziko předávkování a intoxikace. Proto byly nedávno publikovány směrnice pro dávkování metforminu při CKD, které vztahují maximální denní dávku ke clearance kreatininu (Duong et al., 2013). Eventuální preskripce metforminu při CKD stupně 4–5 je off-label. Pacienti s clearance kreatininu < 45 ml/min by měli přerušit užívání metforminu před podáním kontrastní látky a po něm (vždy na 48 h), aby se riziko akutního selhání ledvin nezvyšovalo. Kontraindikace metforminu pro graviditu a hepatopatii zůstává.

Zdá se, že randomizovaná kontrolovaná studie metforminu při CKD je indikována.

#### Literatura

- Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, et al. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetic drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008;31:2086–2091.
- Dell Aglio DM, Perino LJ, Kazzi Z, et al. Acute metformin overdose: examining serum pH, lactate level, and metformin concentrations in survivors versus nonsurvivors: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 2009;54:818–823.
- Duong JK, Kumar SS, Kirkpatrick CM, et al. Population pharmacokinetics of metformin in healthy subjects and patients with type 2 DM: simulation of doses according to renal function. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:373–384.
- Eurich DG, McAlister FA, Blackburn DF, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *Br Med J* 2007;335:497.
- Eurich DT, Tsuyuki RT, Majumdar SR, et al. Metformin treatment in diabetes and heart failure: when academic equipoise meets clinical reality. *Trials* 2009;10:12.
- Hayat JC. The treatment of lactic acidosis in the diabetic patient by peritoneal dialysis using sodium acetate: a report of two cases. *Diaetologie* 1974;10:485–487.
- Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis and metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Obes Metab* 2001;3:195–201.
- Lalau JD, Lemaire-Hurtel AS, Lacroix C. Establishment of a database of metformin plasma concentrations and erythrocyte levels in normal and emergency situations. *Clin Drug Investig* 2011;31:435–438.
- Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;157:601–610.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GE, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD002967.

## Je spojitost s teplotou dialyzačního roztoku a morfologickým poškozením mozku? Zřejmě ano.

Eldehni MT, Odudu A, McIntyre CW. Randomized clinical trial of dialysate cooling and effects on brain white matter. *J Am Soc Nephrol* 2014. doi: 10.1681/ASN.2013101086

Mozkové poškození a jeho klinické důsledky jsou u hemodialyzovaných pacientů velmi časté. Multiinfarktová demence je více než sedmkrát častější než u běžné populace a porucha kognitivních funkcí se s délkou dialyzačního léčení stupňuje. Není však jasné, zdali některý z dialyzačních parametrů může výskyt a intenzitu těchto komplikací ovlivnit. Autoři se zaměřili na mikromorfologické změny mozkové tkáně ve vztahu k hemodialyzační proceduře.

Tématem této studie bylo zjistit vztah mezi tepelnou bilancí hemodialyzační procedury a možnými změnami mozkové tkáně. Byla testována hypotéza, že hemodialýza je spojena s progresivním strukturálním poškozením bílé mozkové hmoty a že těmto změnám lze zamezit redukcí teploty dialyzačního roztoku

Studie byla prospektivní a randomizovaná a bylo do ní zařazeno 73 incidentních hemodialyzovaných pacientů. Ti byli rozděleni do dvou skupin, které se lišily teplotou dialyzačního roztoku (37 °C nebo 0,5 °C nižší než pacientova tělesná teplota). Vstupně a po jednom roce pravidelné hemodialyzační léčby proběhlo vyšetření mozku magnetickou rezonancí. Byla použita specifická modifikace tohoto vyšetření, umožňující detekci mikrostrukturálních změn bílé mozkové hmoty. Metoda je označována jako DTI (diffusion tensor imaging), studuje integritu bílé mozkové hmoty a umožňuje detekovat známky ischemického mozkového poškození (nárůst frakční anizotropie a redukce radiální difuzivity, bližší viz text práce).

Po celou dobu studie byla monitorována hemodynamická stabilita, a to rovněž velmi citlivou metodou (viz text práce). Epizoda hemodynamické nestability byla definována jako pokles krevního tlaku o více než 10 mm Hg během hemodialýzy.

Poměrně velká část pacientů studii nedokončila z různých důvodů (transplantace či jiné důvody přerušení léčby ve studijním centru, zrušení informovaného souhlasu). K závěrečnému vyhodnocení bylo k dispozici celkem 38 párových vyšetření magnetickou rezonancí. V této výsledné kohortě se žádný z demografických ukazatelů (věk, zastoupení žen, zastoupení diabetiků, anamnéza ischemické choroby srdeční apod.) mezi oběma sledovanými podskupinami nelišil, což zesiluje interpretaci získaných dat.

Pacienti, kteří byli dialyzováni s použitím roztoku o teplotě 0,5 °C nižší, než byla jejich tělesná teplota, byli kompletně chráněni proti mikrostrukturálním změnám mozkové tkáně. Toto je hlavní zjištění studie a je jisté, že jeho klinická relevance je velmi významná. Chladnější dialyzační roztok je nejen spojen s lepší hemodynamickou stabilitou (Maggiore et al., 2002), ale dokonce i ochranou mozku před poškozením! Připomeňme též, že chladnější dialyzační roztok je výhodný i z hlediska mikrostrukturálních změn myokardu (Selby et al., 2006; McIntyre et al., 2010).

Autoři uzavírají, že nižší teplota dialyzačního roztoku je spojena nejen s lepší hemodynamickou stabilitou, ale i s protektivním efektem na mozkovou tkáň. Při chladnějším dialyzačním roztoku nedochází k indukci ischemického poškození, které naopak provází používání teplého dialyzačního roztoku. V závěru autoři zdůraz-

ňují potřebu věnovat velkou pozornost technickým aspektům dialyzačních předpisů.

## ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Přestože porušené kognitivní funkce a jejich progresy u hemodialyzovaných pacientů jsou dobře známy, existují jen ojedinělé studie, které dokumentují strukturální změny mozkové tkáně. Žádná z nich však dosud nehodnotila longitudinální vývoj u incidentních hemodialyzovaných pacientů (tj. nepotvrdila ani nevyvrátila roli vlastní hemodialyzační léčby v indukci těchto změn). A navíc neexistují žádná data o možné roli teploty dialyzačního roztoku, resp. tepelné bilance procedury.

Nejprestižnější nefrologický časopis (*Journal of American Society of Nephrology*) právem otiskl tuto práci přesto, že je limitována malým počtem pacientů. Je však metodicky zcela precizní (moderní statistické metody, nejmodernější přístrojové metody k posouzení jak hemodynamické stability, tak i molekulárních změn mozkové tkáně), tematicky vysoce aktuální (riziko mozkového poškození je u hemodialyzovaných pacientů až sedmkrát vyšší ve srovnání s běžnou populací) a je z pracoviště, kterému patří autorství průkopnických prací v oblasti orgánových změn vyvolaných hemodialyzační procedurou (*myocardial stunning*) (Selby et al., 2006; McIntyre et al., 2010). Vedoucí pracoviště, prof. McIntyre, není našim nefrologům neznámý – přednášel u nás právě o mikrocirkulačních orgánových změnách indukovaných hemodialýzou, klinicky latentních a nedetekovatelných běžným posuzováním hemodynamické stability.

Hemodialyzační procedura vlivem ultrafiltrace klade nároky na kardiiovaskulární regulační odpověď. Hemodynamickou stabilitu běžně posuzujeme měřením krevního tlaku, a pokud při ultrafiltraci nenastane hypotenze, považujeme proceduru za dobře tolerovanou. S tímto přístupem však do budoucna nemůžeme vystačit, neboť zavíráme oči před tím, že i takzvané nekomplikovaná dialýza vede za určitých okolností k poškození pacienta. Hemodynamická stabilita na úrovni makrocirkulace totiž nic nevypovídá o změnách periferní kožní mikrocirkulace či mikrocirkulaci v myokardu (Selby et al., 2006).

Již před více než 10 lety byl doložen příznivý efekt chladnějšího dialyzačního roztoku na hemodynamickou stabilitu (Maggiore et al., 2002). K minimalizaci hypotenzních příhod byla volena izotermická hemodialýza, kdy se na principu zpětné vazby automaticky upravuje teplota dialyzačního roztoku, aby byla udržena konstantní tělesná teplota. Měli jsme možnost se uvedené studie

účastnit a pozorovali jsme, že při izotermickém principu se teplota dialyzačního roztoku snižuje až na 35,5 °C, což pacienti velmi dobře tolerovali. Chladnější dialyzační roztok je podle stávajících evropských doporučení základem pro prevenci hemodynamické nestability (Kooman et al., 2007).

Bohužel v praxi se teplotě dialyzačního roztoku věnuje málo pozornosti. Situace, kdy je cíleně teplota dialyzačního roztoku zvyšována s představou, že se tím upraví intradialyzační hypertenze, jsou našťástí vzácné, jde totiž o postup zcela chybný. Avšak optimalizace teploty dialyzačního předpisu si zaslouží více pozornosti a paušální předpis teploty roztoku není správný.

Výsledky studie je vhodné připomenout i v širším kontextu. Potvrzují totiž klinicky známou skutečnost, že léčebné intervence ověřené na nedialyzované populaci pro hemodialyzované pacienty prostě neplatí. K těmto intervencím přistupuje zásah do vnitřního prostředí, vyvolaný hemodialyzační procedurou. Tento zásah může být natolik intenzivní, že ostatní intervence jsou negovány.

Existuje spousta variant pro nastavení nejrůznějších parametrů hemodialyzační procedury. Rozdíly jsou na první pohled nevýznamné. Avšak v dlouhodobých důsledcích může být klíč k pacientovu osudu. Jsme zodpovědní nejen za to, aby pacient dialýzu přežil bez komplikací, ale i za to, že mu poskytneme i dlouhodobou ochranu a bezpečnost. Komentovaná práce byla vybrána pro komentář v *Postgraduální nefrologii* proto, aby připomněla, že pacientům při volbě tak banálního parametru, jakým je teplota dialyzačního roztoku, můžeme prospět, nebo také uškodit. Toto poškození není akutní, ale plíživé. O to je však nebezpečnější!

Nastavení teploty dialyzačního roztoku je základním parametrem dialyzačního předpisu. Postup je technicky zcela jednoduchý a finanční dopady jsou nulové. Klinická relevance je však mimořádně důležitá. Musíme však o klinické relevanci tohoto parametru vědět!

## Literatura

- Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, et al. EBP guidelines on haemodialysis instability. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(Suppl 2):ii22–ii44.
- Maggiore Q, Pizzarelli F, Santoro A. The effects of control of thermal balance on vascular stability in hemodialysis patients: results of the European randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2002;40:280–290.
- McIntyre CW. Haemodialysis-induced myocardial stunning in chronic kidney disease – a new aspect of cardiovascular disease. *Blood Purif* 2010;29:105–110.
- Selby NM, Burton JO, Chesterton LJ, McIntyre CW. Dialysis-induced regional left ventricular dysfunction is ameliorated by cooling the dialysate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1216–1225.
- Sulková S, Lopot F, Ságová M, et al. Klinický význam individualizace tepelné bilance během hemodialýzy. *Aktuality v nefrologii* 2001;7(1):19–29.

## KASUISTIKA

### Fatální mykotická peritonitida jako komplikace bakteriální peritonitidy u peritoneálně dialyzovaného pacienta

MUDr. Kristýna Michalíčková

Klinika nefrologie IKEM, Praha

Čtyřiašedesátiletý pacient s chronickým selháním ledvin na podkladě diabetické nefropatie byl dlouhodobě sledován na našem pracovišti, od roku 2010 byl léčen peritoneální dialý-

zou. Během léčby kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou (CAPD) prodělal jednu ataku kultivačně negativní akutní peritonitidy. Z komorbidit nutno zmínit diabetes mellitus 2. typu léčený inzulinem s mnohočetnými komplikacemi včetně generalizované aterosklerózy, stav po ischemické cévní mozkové příhodě s lehkou pravostrannou hemiparézou. Pacient trpěl ischemickou chorobou srdeční, prodělal infarkt myokardu, byl po opakovaných koronárních intervencích, podstoupil čtyřnásobný aortokoronární bypass s resekci aneurysmatu levé srdeční komory. V červenci 2013 bylo koronarograficky prokázáno nerekonstruovatelné poškození koronárních tepen včetně graftů.

V únoru 2014 byl nemocný přijat pro akutní peritonitidu s těžkou alterací stavu. Vzhledem k předchozím kultivačním

nálezům koaguláza-negativního stafylokoka ve výstupu katétru byla empiricky zahájena antibiotická terapie intraperitoneálním podáváním kombinace vancomycinu a gentamicinu. Během následujících dní došlo k promptní úpravě klinického stavu, poklesu CRP (710...70 mg/l) a poklesu leukocytů v dialyzátu (235/μl). Pacient byl propuštěn do domácí péče. Při následné ambulantní kontrole byl pacientův klinický stav uspokojivý, cítil se dobře, byl afebrilní, bez bolestí břicha. Byl patrný další pokles leukocytů v dialyzátu (92/μl), ale mírný vzestup CRP (130 mg/l) a přetrvávající leukocytóza ( $14...18 \times 10^9/l$ ) s výraznou neutrofilii. Na základě kultivačního nálezu z dialyzátu a výstupu (*Staphylococcus* koaguláza-negativní a *Corynebacterium* sp.) byla ukončena léčba gentamicinem a do terapie přidán rifampicin. Dialyzát byl odeslán na kontrolní kultivaci. Čtvrtý den po kontrole v odpoledních hodinách mikrobiologické centrum ohlásilo nález *Candida albicans* v dialyzátu. Pacient byl neprodleně telefonicky kontaktován. Jeho stav byl beze změny, cítil se dobře, bolesti břicha neměl, dialyzát byl čirý. Bylo naplánováno přijetí k hospitalizaci následující den ráno a domluvena extrakce peritoneálního katétru tentýž den. Ráno se pacient dostavil již s difúzními bolestmi břicha se zachovalou peristaltikou a zkaleným dialyzátem (3 493/μl). Byl oběhově stabilní, afebrilní, kardiopulmonálně kompenzovaný. Laboratorně byla zjištěna elevace zánětlivých parametrů (leukocytóza  $19 \times 10^9/l$ , CRP 288 mg/l). Vyšetření moči prokazovalo nález leukocytů v sedimentu a kvasinky, kultivační nález moči ze dne přijetí posléze potvrdil nález *Candida albicans*. Ultrasonografie břicha byla bez výraznější patologie. K zavedené antibiotické léčbě kombinací vancomycinu a rifampicinu byl přidán fluconazol, v den přijetí byla provedena extrakce PD katétru. Došlo ke klinickému (ustupující bolestivost břicha) i laboratornímu (CRP 149 mg/l) zlepšení stavu. Leukocytóza v krevním obraze přetrvávala. Kultivační nález z extrahovaného katétru CAPD potvrdil nález *Candida albicans*. U pacienta byla zahájena pravidelná hemodialyzační léčba cestou dočasněho centrálního žilního katétru. Vzhledem ke kardiální anamnéze bylo současně doplněno echokardiografické vyšetření, které prokázalo normální systolickou funkci levé komory s ejekční frakcí 55–60 %, bez dilatace srdečních oddílů. Po šesti dnech léčby byla laboratorně zjištěna opětovná elevace zánětlivých parametrů (CRP 195 mg/l) bez doprovodné klinické symptomatologie. V moči přetrvával v menším množství kultivační nález *Candida albicans*. Doplňli jsme CT břicha a vyloučili absces v dutině břišní či jiná patologická ložiska. Dále jsme posílili antimykotickou terapii (změna fluconazolu i.v. za micafungin i.v.) i antibiotickou terapii (přidán meropenem i.v. a metronidazol p.o). Pacient byl i nadále afebrilní, hemodynamicky stabilní s minimální symptomatologií. Zhruba do 10. dne hospitalizace došlo k laboratorní regresi zánětlivých parametrů až na hodnotu CRP 80 mg/l. K výrazné změně stavu došlo 13. den hospitalizace při pravidelné hemodialýze, kdy se u pacienta vyvinul febrilní stav, posléze stenokardie s dušností a oběhovou nestabilitou. Na EKG se objevily nově deprese úseků ST diafragmaticky v terénu chronické blokády pravého Tawarova raménka a laboratorně elevace hs-troponinu na hodnotu 730 ng/l. Stav jsme hodnotili jako infarkt myokardu bez elevací úseku ST a pro oběhovou nestabilitu jsme pacienta přeložili k další péči na JIP kardiopulmonologického oddělení. V další péči kardiologové doporučili opakovanou selektivní koronarografii po stabilizaci stavu. Druhý den se celkový stav pacienta zlepšil, byla nutná pouze minimální vasopresorická podpora. Laboratorně došlo k dalšímu vzestupu hs-troponinu na hodnotu 6 888 ng/l a echokardiograficky byla nově zjištěna hypokineze anterolaterálně s poklesem ejekční frakce levé komory srdeční na 35–40 %. Za dalších 24 hodin se kli-

nický stav pacienta opět zhoršil, došlo k oběhové nestabilitě s akutním levostranným srdečním selháním a AV blokádu 3. stupně. Urgentně byla provedena echokardiografie, která ukázala kritickou dysfunkci levé srdeční komory a téměř akinezi celé levé komory, hs-troponin byl zvýšen nad 10 000 ng/l. Před zavedením dočasné kardiostimulace stav pacienta zprogredoval do kardiopulmonálního selhání s nutností zahájení kardiopulmonální resuscitace, která skončila neúspěšně.

Otázkou zůstává, zda febrilní špička ve spojitosti s relativním poklesem intravaskulárního objemu při extrakorporální metodě mohla vést u pacienta ve fragilním kardiálním terénu k rozvoji sekundárního koronárního syndromu, nebo zda k hypoperfuzi srdečního svalu s vyústěním v infarkt myokardu se srdečním selháním došlo vlivem protrahované sepse při dlouhodobě léčené mykotické peritonitidě. Na fatální komplikaci se nejspíše podílela kombinace obou zmíněných faktorů.

## ■ KOMENTÁŘ

MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Klinika nefrologie IKEM, Praha

*Mykotická peritonitida je vzácnou, ale velmi vážnou komplikací chronické léčby peritoneální dialýzou (PD). U dospělých tvoří mykotické peritonitidy 3–6 % z celkového počtu peritonitid, nicméně v některých oblastech je incidence mnohem vyšší (15 %). Mortalita dosahuje až 50 %. Není-li tato komplikace fatální, zánětlivý proces ve většině případů způsobí ireverzibilní poškození peritonea s následnou nutností definitivní konverze pacienta na hemodialýzu. Nejčastějšími patogeny jsou kandidy, zejména *Candida albicans*, *C. parapsilosis* a *C. glabrata*. Vláknité houby bývají původcem peritonitidy vzácně.*

*Za nejvýznamnější rizikový faktor je považována antibiotická léčba. Retrospektivní data ukazují, že 50–80 % pacientů bylo v průběhu tří měsíců před vývojem mykotické peritonitidy léčeno antibiotiky. Potlačení střevní flóry je podpořena kolonizace střeva a urogenitálního traktu houbami s následnou invazí přes mukózu do peritoneální dutiny. Probíhající zánět navíc snižuje obranyschopnost peritonea. Mezi další rizikové faktory patří imunosuprese, malnutrice, perforace střeva, divertikulitida, diabetes mellitus, neoplazie a u žen vaginální mykóza. Peritonitida způsobená gram-negativními bakteriemi je rizikovější pro následný vývoj mykotické peritonitidy než gram-pozitivní infekce, což je pravděpodobně zapříčiněno větším poškozením střevní flóry při použití antibiotik s citlivostí vůči gram-negativním mikroorganismům. Logickým přístupem se zdá být antimykotická profylaxe v průběhu antibiotické léčby, která se dříve prováděla rutinně. Nicméně vzhledem k rozporuplným výsledkům studií zabývajících se účinností profylaktické léčby nystatinem nebo fluconazolem v průběhu antibiotické terapie a vzhledem ke stoupající rezistenci se povšechná profylaktická antimykotická léčba doporučuje pouze v centrech s vysokým výskytem mykotických peritonitid (ISPD guidelines, 2011). Každé centrum by mělo vyhodnotit incidenci mykotických peritonitid, programy s nízkým výskytem by měly profylaxi individuálně uvážit u jednotlivých pacientů.*

*Jak již bylo zmíněno, mortalita následkem mykotických peritonitid je vysoká. Umírá až polovina postižených pacientů. Přežití zlepšuje časné odstranění peritoneálního katétru. Uvádí se, že odstranění katétru s odstupem větším než 24 hodin po identifikaci patologického agens zvyšuje riziko smrti. Recentní studie zkoumající prediktory přežití u pacientů s mykotickou peritonitidou v severoamerické populaci však zjistila, že při srovnání přeživších a nepřeživších pacientů, i přes snahu časného odstranění*

katétru, se průměrná doba od stanovení původce peritonitidy k explantaci katétru mezi oběma skupinami nelišila a činila 3,5 a 3 dny. Pacienti nejvíce ohrožení fatální komplikací byli diabetici. Dalším faktorem zvyšujícím riziko smrti byla přítomnost více než 3 000 leukocytů/mm<sup>3</sup> ve vstupním dialyzátu. Pacienti, kteří zemřeli, měli více komorbidit, byli déle léčeni peritoneální dialýzou a měli nižší reziduální funkci než pacienti přeživší. Je u nich známa vyšší prevalence diabetu, ischemické choroby srdeční a ischemické choroby periferních tepen. Příčinou úmrtí není většinou septický šok, ale komplikace přidružených chorob. Jsou zaznamenány případy úmrtí i několik týdnů po zaléčení peritonitidy. I v případě našeho pacienta šlo o fatální komplikaci do té doby němé ischemické choroby srdeční.

Léčba mykotických peritonitid a její délka není úplně jasně definována. Antimykotika mohou být podávána intraperitoneálně, intravenózně i perorálně. Po odstranění katétru je nutná verze na systémovou terapii. Preferováno je zahájení léčby fluconazolem podávaným intraperitoneálně (200 mg do jedné výměny každých 24–48 hodin) nebo intravenózně či perorálně (100–200 mg/den). Fluconazol se dobře vstřebává z gastrointestinálního traktu a má dobrou intraperitoneální penetraci. Vzhledem k popularitě je však jeho užití limitováno rezistencí. Dále není vhodný k léčbě nekandidových mykóz. V těchto případech je nutno volit amphotericin nebo nové azoly. Role nové generace širokospektrých azolů a echinokandinů není v léčbě mykotických peritonitid dosud jasně definována. Zkušenosti s triazolou (voriconazol, po-

saconazol) jsou malé. Echinokandiny (caspofungin, micafungin) představují novou generaci léčiv se širokým spektrem, vysokou účinností a nízkou četností nežádoucích účinků. Měly by se používat u pacientů s aspergillovou peritonitidou, kandidovou peritonitidou refrakterní k léčbě nebo u pacientů netolerujících běžná antimykotika. Léčba mykotické peritonitidy by měla trvat nejméně 10 dní po odstranění katétru, většinou trvá 4–6 týdnů.

**Závěr:** U pacientů s těžkým průběhem peritonitid, zvláště peritonitid způsobených gram-negativními bakteriemi, u pacientů na dlouhodobé antibiotické terapii pro chronické infekce (diabetická noha, recidivující infekce exit-site), u diabetiků či polymorbidních pacientů by měla být zvažena k antibiotické léčbě současně profylaktická antimykotická terapie, i v případě nízké incidence mykotických peritonitid v centru. Polymorbidní pacienti mají větší riziko vzniku fatálních komplikací. Vysoká mortalita asociovaná s mykotickými peritonitidami je spíše ovlivněna významností komorbidit než samotnou infekcí.

#### Literatura

- Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. ISPD guidelines. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int* 2010;30:393–423.
- Matuszkiewicz-Rowinska J. Update on fungal peritonitis and its treatment. *Perit Dial Int* 2009;29(S2):161–165.
- Nadeau-Fredette AC, Bargman JM. Characteristics and outcomes of fungal peritonitis in a modern North American cohort. *Perit Dial Int* 2014;34:245–247.
- Piraino B, Bernardini J, Brown E, et al. ISPD position statement on reducing the risk of peritoneal dialysis-related infections. *Perit Dial Int* 2011;31:614–630.
- Wong PN, Lo K, Tong G, et al. Treatment of fungal peritonitis with a combination of intravenous amphotericin B and oral flucytosine, and delayed catheter replacement in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2008;28:155–162.