Nezávislý informační bulletin

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník XIII Číslo 1 *Březen 2015*

Řídí redakční rada:

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

Členové:
Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

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

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

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

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

Informační bulletin Postgraduální nefrologie

Vydává 4× ročně

MEDICAL TRIBUNE CZ
ČLEN SKUPINY Süddeutscher Verlag

Redakce:
Bc. Jitka Štěrbová

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

Zástupce:
PharmDr. Martin Veselý

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

Copyright © 2015

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.

Přehledové články

■ *Biomarkery u glomerulopatií – současný stav a perspektivy* 2

Komentované články

■ *Význam biomarkerů sRAGE a S100A12* 4

■ *Akutní poškození ledvin u pacientů s cirhózou: revidovaná mezinárodní doporučení ICA-AKI* 6

■ *Vztah mezi převodněním organismu, kardiovaskulární morbiditou a celkovou mortalitou u pacientů s CKD 4 a 5* 7

■ *Krevní tlak v časných stadiích autosomálně dominantního polycystického onemocnění ledvin* 9

■ *Příjem bílkovin a cvičení pro optimální funkci svalů s ohledem na věk: doporučení expertní skupiny ESPEN* 10

■ *Warfarin a jeho rizika u dialyzovaných nemocných s fibrilací síní* 13

■ *Každá hodina studené ischémie se počítá* 15

ČESKÁ NEFROLOGICKÁ SPOLEČNOST · CZECH SOCIETY OF NEPHROLOGY ·
www.nefrol.cz

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

MEDONET partner Roche

Česká Transplantační Společnost
www.transplant.cz

Biomarkery u glomerulopatií – současný stav a perspektivy

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Úvod

Na rozdíl od nemocí jiných orgánů, např. jater nebo srdce, máme u nemocí ledvin trvalý a neinvazivní přístup k tekutině, která vzniká jako produkt činnosti glomerulů a tubulů, moči. Využití potenciální informace obsažené v moči je přitom stále velmi nedostatečné, v klinické praxi se obvykle spokojujeme jen s vyšetřením proteinurie a hematurie. Proteinurie (albuminurie) a/nebo hematurie je u aktivní glomerulopatie prakticky vždy přítomna, neumožňuje ale spolehlivě rozlišit mezi různými typy glomerulopatií (neumožňuje neinvazivní diagnostiku) a je jen relativně nepřesným parametrem aktivity onemocnění. Hematurie často přetrvává i u neaktivního onemocnění a proteinurie s poklesem aktivity obvykle klesá, její pokles je ale často (zejména u zánětlivých lézí) opožděný a může být spíše známkou hojení. Obtížná je i interpretace reziduální proteinurie a/nebo malých vzestupů proteinurie, které mohou být způsobeny např. jen zhoršenou kontrolou krevního tlaku. Stejná úroveň proteinurie má navíc u různých glomerulopatií zcela rozdílný význam. Reziduální proteinurie 2 g/24 hodin může znamenat u idiopatické membranózní nefropatie nebo fokálně segmentární glomerulosklerózy parciální remisi a příznivou dlouhodobou prognózu, stejná úroveň proteinurie ale znamená u IgA nefropatie velké riziko pomalé progrese do stadia terminálního selhání ledvin.

Sekundární glomerulopatie (lupusová nefritida, ANCA-asociovaná vaskulitida), ale i některé „primární" glomerulopatie (membranózní nefropatie, IgA nefropatie) mají primárně systémové příčiny a některé sérové markery (zejména, ale nikoli výhradně autoprotilátky) lze využít v jejich diagnostice i monitoraci aktivity onemocnění.

V následujícím textu se budu zabývat jen vybranými glomerulopatiemi, u kterých jsou sérové nebo močové markery využitelné (nebo snad brzy využitelné budou) v klinické praxi.

ANCA-asociovaná vaskulitida

Objev asociace protilátek proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů (ANCA) se segmentární nekrotizující vaskulitidou malých tepen (van der Woude et al., 1985) vedl k definici nové skupiny systémových chorob – ANCA-asociovaných vaskulitid (AAV).

Pozitivita ANCA je pro aktivní AAV vysoce specifická a přispívá k rychlému stanovení diagnózy, někdy i bez nutnosti renální biopsie (např. u pacientů s alveolárním krvácením, ORL postižením a akutní renální insuficiencí s erytrocyturií). Je proto důležité, aby byly dostupné během 24 hodin v režimu statim a aby byl stanoven jejich titr (nikoli jen pozitivita/negativita). Rychlá diagnostika umožní rychlé zahájení léčby a snižuje riziko závažného život ohrožujícího a ireverzibilního poškození zejména plic a ledvin.

Protilátky proti proteináze 3 (anti-PR3 protilátky) jsou častěji asociovány s granulomatózou s polyangiitidou, zatímco protilátky proti myeloperoxidáze (anti-MPO protilátky) s mikroskopickou polyangiitidou nebo eosinofilní granulomatózou s polyangiitidou, ale typ protilátky neumožňuje klinickou klasifikaci onemocnění (existuje např. anti-MPO pozitivní granulomatóza s polyangiitidou nebo anti-PR3 pozitivní mikroskopická polyangiitida).

Typ protilátky je však pro prognózu pacienta s AAV (z hlediska rizika relapsu i mortality) důležitější než klinická diagnóza (Lionaki et al., 2012). Pacienti s pozitivitou anti-PR3 protilátek mají obvykle aktivnější onemocnění, více extrarenálních projevů, často lepší odpověď na léčbu, ale větší riziko relapsů. U pacientů s anti-MPO protilátkami bývají více přítomny chronické změny, obtížně terapeuticky ovlivnitelné, a riziko relapsů je podstatně nižší. Pozitivita ANCA, resp. vzestup titru ANCA je často spojen s aktivitou AAV, vzestup koncentrace protilátek je ale nespolehlivým prediktorem relapsu, a není proto sám o sobě důvodem k akcentaci imunosupresivní léčby, pacienti by měli být pouze intenzivněji sledováni.

ANCA jsou tedy velmi důležité pro rychlé stanovení diagnózy onemocnění a pomáhají nám také v monitoraci aktivity nemoci. Po zahájení léčby titr protilátek zpravidla rychle klesá, u značné části nemocných se protilátky zcela negativizují. Pacienti s přetrvávající (slabou) pozitivitou ANCA jsou ohroženi vyšším rizikem relapsu a měli by být pečlivě monitorováni (častější klinické a laboratorní kontroly, prodloužená udržovací léčba). Znovuobjevení se protilátek nebo vzestup jejich titru může znamenat vyšší riziko relapsu onemocnění. I u pacientů léčených rituximabem nejen znovuobjevení B-lymfocytů, ale i opětovná pozitivita nebo vzestup titru ANCA většinou předcházejí relapsy onemocnění.

Lupusová nefritida

Systémový lupus erythematodes (SLE) je charakterizován přítomností širokého spektra desítek dosud popsaných různých autoprotilátek. Jen některé z nich jsou ale klinicky významné a jen malá část z nich má jednoznačný vztah k přítomnosti nebo aktivitě lupusové nefritidy.

Postižení ledvin provázející SLE je mnohem častější u pacientů s pozitivitou anti-ds-DNA, antinukleosomových a anti-C1q protilátek a s poklesem hodnot C3 složky komplementu. Současný pokles C3 složky komplementu a pozitivita anti-ds-DNA a anti-C1 protilátek jsou spojeny ve srovnání s negativitou těchto protilátek a normální hodnotou C3 s patnáctkrát vyšším rizikem rozvoje lupusové nefritidy (Orbai et al., 2015).

Anti-C1q protilátky jsou nejspolehlivějším ukazatelem aktivity lupusové nefritidy. V naší studii (Trendelenburg et al., 2006) byly anti-C1q protilátky pozitivní u 97 % pacientů s aktivní lupusovou nefritidou a jen u 35 % pacientů s lupusovou nefritidou v remisi, senzitivita pro zachycení aktivity je cca 95 %, specificita je ale relativně nízká, cca 65 %, pacient s negativními anti-C1q protilátkami tedy s vysokou pravděpodobností aktivní lupusovou nefritidu nemá, u pacienta s pozitivitou anti-C1q protilátek je aktivita onemocnění nejistá.

S aktivitou lupusové nefritidy jsou také asociovány protilátky proti CRP. Anti-CRP protilátky navíc klesají po léčbě lupusové nefritidy v souvislosti s rozvojem remise onemocnění (Sjöwall et al., 2009). Zkušenosti s anti-CRP protilátkami jsou však zatím nedostatečné, a proto je nelze doporučit pro použití v klinické praxi.

Antifosfolipidové protilátky zvyšují nejen riziko vzniku arteriálních i žilních trombóz, ale zvyšují u pacientů s lupusovou nefritidou riziko vývoje terminálního selhání ledvin (Moroni et al., 2004), jsou tedy významným negativním prognostickým faktorem.

Kromě autoprotilátek byla u lupusové nefritidy testována celá řada dalších biomarkerů, žádný z nich však nebyl validován a nelze jej zatím pro klinickou praxi doporučit. Mezi nadějné poten-

ciální biomarkery aktivity lupusové nefritidy patří močová exkrece chemokinu MCP-1 (CCL2 – Wada et al., 1996), cytokinu TWEAK (TNF-like weak inducer of apoptosis – Schwarz et al., 2009) nebo hepcidinu (Zhang et al., 2012).

V současné době lze pro klinickou praxi doporučit pro monitorování aktivity lupusové nefritidy pravidelné sledování (ve tří- až šestiměsíčních intervalech) koncentrací C3 a titrů anti-ds-DNA, antinukleosomových (antichromatinových) a anti-C1q protilátek.

Membranózní nefropatie

Membranózní nefropatie byla dlouho pokládána za systémové onemocnění způsobené protilátkami proti antigenům exprimovaným na povrchu podocytů. Hlavní lidský podocytární antigen vyvolávající autoimunitní reakci byl ale hledán marně až do roku 2009, kdy bylo prokázáno, že u cca 75 % pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií jsou přítomny cirkulující protilátky proti M-typu receptoru pro fosfolipázu A_2 (anti-PLA_2R protilátky – Beck et al., 2009). Tento typ protilátek nyní vymezuje specifickou podskupinu membranózní nefropatie, tzv. anti-PLA_2R pozitivní membranózní nefropatii. Sérové anti-PLA_2R protilátky mohou být negativní u části pacientů s vysokou aviditou anti-PLA_2R protilátek (protilátky mohou být vyvázány v glomerulech), přesto však zůstává asi 20 % pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií, u kterých bude teprve třeba identifikovat cílový podocytární antigen. Jedním z takových zcela nedávno identifikovaných antigenů může být „thrombospondin type-1 domain-containing 7A" (THSD7A). Protilátky proti THSD7A byly prokázány u 10 % pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií, kteří byli všichni anti-PLA_2R negativní (Tomas et al., 2014).

Pozitivita anti-PLA_2R protilátek u pacienta s nefrotickým syndromem umožňuje s vysokou pravděpodobností neinvazivní diagnózu membranózní nefropatie. Pozitivita anti-PLA_2R protilátek po transplantaci ledvin výrazně zvyšuje riziko rekurence membranózní nefropatie. Titr anti-PLA_2R protilátek klesá u membranózní nefropatie s rozvojem spontánní nebo terapií navozené remise nefrotického syndromu (Kanigicherla et al., 2013; Hoxha et al., 2014). Přibližně 80% pokles titru anti-PLA_2R protilátek je spojen se zhruba 40% poklesem proteinurie (Hoxha et al., 2014). Pacienti v remisi mají významně nižší titr anti-PLA_2R protilátek ve srovnání s pacienty, kteří remisi nevyvinuli. Vysoký titr anti-PLA_2R protilátek koreluje nejen s aktivitou onemocnění, ale je i prediktorem vyššího rizika vývoje renální insuficience během sledování (Kanigicherla et al., 2013).

Kvantitativní vyšetření titru anti-PLA_2R by se dnes mělo stát rutinní součástí vyšetření u pacientů s nefrotickým syndromem. Monitorace koncentrací může pomoci v predikci terapeutické odpovědi, dlouhodobé prognózy renální funkce a rizika rekurence membranózní nefropatie po transplantaci ledviny.

IgA nefropatie

IgA nefropatie je asociována s přítomností nedostatečně galaktosylovaných forem IgA1 v cirkulaci (Moldoveanu et al., 2007), pravděpodobně střevního původu. Relativně nedávno bylo ukázáno, že koncentrace těchto hypogalaktosylovaných forem IgA v séru je prediktorem progrese IgA nefropatie (Zhao et al., 2012). V séru jsou rovněž přítomny protilátky proti hypogalaktosylovanému IgA (třídy IgA i IgG) a také tyto autoprotilátky korelují s rizikem progrese IgA nefropatie (Berthoux et al., 2012). S rizikem progrese IgA nefropatie také korelují sérové koncentrace solubilního CD 89 (receptoru pro IgA – Vuong et al., 2010) a močová exkrece solubilního transferinového receptoru (Delanghe et al., 2013).

Existuje tedy celá řada nadějných biomarkerů tohoto častého a závažného onemocnění, které by nám měly v době, kdy se objevují i nové potenciální možnosti léčby (lokální léčba kortikosteroidy, systémová léčba modulující aktivitu B-lymfocytů), umožnit monitorovat aktivitu IgA nefropatie a její odpověď na léčbu.

Žádný z uvedených potenciálních biomarkerů ale nebyl dosud validován v klinické studii dostatečného rozsahu a ani stanovení hypogalaktosylovaného IgA, ani protilátek proti hypogalaktosylovanému IgA není zatím rutinně dostupné.

Závěr

V posledních letech došlo v hledání biomarkerů u systémových i „primárních" glomerulopatií ke značnému pokroku. Autoprotilátky jsou nyní rutinně používány v diagnostice a monitoraci aktivity ANCA-asociované vaskulitidy a lupusové nefritidy, anti-PLA_2R protilátky se stávají rutinním vyšetřením u idiopatické membranózní nefropatie. U IgA nefropatie nebyl zatím žádný z potenciálních nadějných biomarkerů validován a nelze zatím doporučit jejich klinické použití.

U pacientů s nefrotickým syndromem s minimálními změnami glomerulů a fokálně segmentární glomerulosklerózou zatím nemáme žádný z potenciálních biomarkerů k dispozici; naděje vkládané do stanovení koncentrací solubilního receptoru pro receptor aktivátoru plasminogenu (suPAR) se bohužel nenaplnily.

Literatura

Beck Jr. LH, 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.

Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L, et al. Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2012;23:1579–1587.

Delanghe SE, Speeckaert MM, Segers H, et al. Soluble transferrin receptor in urine, a new biomarker for IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. Clin Biochem 2013;46:591–597.

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

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.

Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides. The role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. Arthritis Rheum 2012;64:3452–3462.

Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee J, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. Kidney Int 2007;71:1148–1154.

Moroni G, Ventura D, Riva P, et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. Am J Kidney Dis 2004;43:28–36.

Nowack R, Grab I, Flores-Suarez LF, et al. ANCA titres, even of IgG subclasses, and soluble CD14 fail to predict relapses in patients with ANCA-associated vasculitis. Nephrol Dial Transplant 2001;17:1631–1637.

Orbai AM, Truedsson L, Sturfelt G, et al. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. Lupus 2015;24:42–49.

Schwartz N, Rubinstein T, Burkly LC, et al. Urinary TWEAK as a biomarker of lupus nephritis: a multicenter cohort study. Arthritis Res Ther 2009;11:R143.

Sjöwall C, Zickert A, Skogh T, et al. Serum levels of autoantibodies against C-reactive protein correlate with renal disease activity and response to therapy in lupus nephritis. Arthritis Res Ther 2009;11:R188.

Tomas NM, Beck Jr. LH, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 2014;371:2277–2287.

Trendelenburg M, Lopez-Trascasa M, Potlukova E, et al. High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy-proven active lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant 2006;21:3115–3121.

van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. Lancet 1985;8426:425–429.

Vuong MT, Hahn-Zoric M, Lundberg S, et al. Association of soluble CD89 levels with disease progression but not susceptibility in IgA nephropathy. Kidney Int 2010;78:1281–1287.

Wada T, Yokoyama H, Su SB, et al. Monitoring urinary levels of monocyte chemotactic and activating factor reflects disease activity of lupus nephritis. Kidney Int 1996;49:761–767.

Zhang X, Nagaraja HN, Nadasdy T, et al. A composite urine biomarker reflects interstitial inflammation in lupus nephritis kidney biopsies. Kidney Int 2012;81:401–406.

Zhao N, Hou P, Lv J, et al. The level of galactose-deficient IgA1 in the sera of patients with IgA nephropathy is associated with disease progression. Kidney Int 2012;82:790–796.

Význam biomarkerů sRAGE a S100A12

Isoyama N, Leurs P, Qureshi AR, et al. Plasma S100A12 and soluble receptor of advanced glycation end product levels and mortality in chronic kidney disease stage 5 patients. Nephrol Dial Transplant 2015;30:84–91.

Kardiovaskulární mortalita nemocných s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) je oproti běžné populaci zvýšena. Zvýšené kardiovaskulární riziko souvisí mj. se zánětem, oxidačním stresem a endoteliální dysfunkcí. V centru pozornosti je receptor pro konečné produkty pokročilé glykace (RAGE) a jeho ligandy. Jedním z ligandů je EN-RAGE (extracellular newly identified RAGE ligand – extracelulární nově identifikovaný ligand RAGE), rovněž známý jako protein S100A12. Tento protein je exprimován řadou buněčných typů v místě zánětu, cestou RAGE ovlivňuje zánětlivou odpověď a může popisovat aktivitu choroby. Naopak sRAGE (solubilní RAGE, extracelulární doména RAGE) je potenciálně protektivním faktorem pro rozvoj aterosklerózy a v prozánětlivých podmínkách je jeho koncentrace oproti S100A12 spíše snížena. Jinak je tomu ale u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, především u pacientů dlouhodobě léčených hemodialýzou, kde jsou oba parametry, S100A12 i sRAGE, významně zvýšeny. Protein S100A12 je navíc v této populaci spojen s kardiovaskulární mortalitou, nicméně toto zjištění v různých studiích není zcela jednoznačné. Cílem studie bylo zaměřit se na nemocné s CKD 5, kteří zahajují pravidelnou dialyzační léčbu, a na roli proteinu S100A12 a receptoru sRAGE pro predikci mortality.

Jde o post hoc analýzu prospektivní studie zahrnující nemocné s CKD 5, kteří zahajují dialyzační léčbu v Univerzitní nemocnici Karolinska ve Stockholmu ve Švédsku. Pacientů bylo celkem 200, medián věku dosahoval 56 let, medián glomerulární filtrace (GF) 6,2 ml/min/1,73 m^2; 56 z těchto nemocných již bylo dialyzováno (medián 9 dní, rozmezí 2–47 dní), ale protože se jejich plazmatické koncentrace sRAGE a S100A12 nelišily od zbylých 144 nemocných, kteří ještě dialyzováni nebyli, byli do studie zahrnuti všichni nemocní. Třetinu nemocných tvořili diabetici, 39 % z nich mělo v anamnéze kardiovaskulární onemocnění, 96 % užívalo antihypertenziva. Pacienti byli sledováni po dobu pěti let, v případě transplantace byla analýza přežití ukončena. Medián sledování tak dosahoval 23 měsíců. Pro srovnání byla koncentrace sRAGE a S100A12 v plazmě stanovena také u 58 nemocných pravidelně léčených hemodialýzou (HD) a u 78 nemocných léčených peritoneální dialýzou (PD) po jednom roce léčby, u 56 nemocných s CKD 3–4 a u 50 náhodně vybraných kontrol (oba imunochemicky metodou ELISA). U všech subjektů byly změřeny také zánětlivé a nutriční parametry a další laboratorní charakteristiky a u vybrané podskupiny také další ligand RAGE – HMGB1 (high mobility group box protein-1) – metodou western blot. Pro statistickou analýzu byly použity standardní testy včetně mnohorozměrové Coxovy regresní analýzy.

Plazmatické koncentrace proteinu S100A12 byly čtyřikrát vyšší u nemocných s CKD 5 ve srovnání s kontrolami. Podobné plazmatické koncentrace S100A12 byly pozorovány i u pacientů s CKD 3–4 a nemocných léčených HD a PD. Plazmatická koncentrace sRAGE byla 2,4krát vyšší u pacientů s CKD 5 ve srovnání s kontrolami, ale bez rozdílu oproti nemocným léčeným HD a PD. Plazmatické koncentrace sRAGE byly zvýšeny i u pacientů s CKD 3–4 proti kontrolám, ale byly nižší než u nemocných s CKD 5. Poměr S100A12/sRAGE byl 2,27krát vyšší u CKD 5 než u zdravých kontrol. V případě pacientů s CKD 5 byly plazmatické koncentrace S100A12 vyšší u diabetiků a u nemocných s pozitivní kardiovaskulární anamnézou a korelovaly s hodnotami vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (hsCRP; $p = 0,53$; $p < 0,001$). Hodnoty sRAGE u CKD 5 korelovaly negativně s GF ($p = –0,26$; $p < 0,01$), ale ne s CRP ani s komorbiditami. Protein HMGB1 byl stanoven jen ve vybraných podskupinách a vykazoval různé vztahy k sRAGE a S100A12 v závislosti na přítomnosti zánětu, především negativní korelaci s receptorem sRAGE pouze u pacientů s CKD 5 se zvýšeným CRP. V průběhu sledování 27 % nemocných ve skupině CKD 5 zemřelo, u 42 % z nich byla příčina úmrtí kardiovaskulární a u 25 % byla příčinou infekce. Protein S100A12 byl asociován s celkovou mortalitou – v modelu s adjustací na věk a komorbidity (diabetes mellitus a kardiovaskulární onemocnění), subjektivní stav, koncentrace albuminu a hsCRP bylo HR (hazard ratio, relativní riziko) 1,32 (95% interval spolehlivosti [confidence interval, CI]: 1,01–1,73); $p = 0,044$. Vztah ke kardiovaskulární mortalitě nebyl statisticky významný, ale byl pozorován pozitivní trend směrem ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku. Naopak sRAGE neměl vztah k celkové mortalitě.

Studie popisuje významné zvýšení koncentrací S100A12 i sRAGE ve stadiu s CKD 5 a též s CKD 3–4 u dlouhodobě dialyzovaných nemocných (HD i PD) a shrnuje, že tyto změny jsou typické pro onemocnění ledvin. U pacientů s CKD 5 má protein S100A12 vztah k zánětu, komorbiditám a zvýšené mortalitě. Tyto vztahy ovšem nebyly pozorovány v případě sRAGE, který proto autoři považují za nevhodný marker pro určení rizika v této populaci nemocných.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

Práce Isoyamy a spol. se věnuje receptoru RAGE, jeho solubilní formě a jeho ligandům především u nemocných s CKD 5, u kterých na rozdíl od nemocných léčených dialýzou podrobnější data dosud chyběla. Receptor RAGE je znám již více než dvacet let, přesto je stále předmětem studia u řady patologických stavů. I když se v článku hovoří především o onemocnění ledvin, ateroskleróze a diabetes mellitus, tento receptor se spoluúčastní též patogeneze nádorových onemocnění či Alzheimerovy choroby. RAGE byl nejprve popsán jako receptor pro konečné produkty pokročilé glykace (AGEs – advanced glycation end products), nicméně jde o receptor multiligandový, který váže též proteiny S100, HMGB1, β-amyloid, Mac-1, glykosaminoglykany či kyselinu lysofosfatidovou. Společně např. s toll-like receptorem (TLR) patří mezi PRR – pattern recognition receptors, tedy receptory pro DAMPs (damage-associated molecular patterns), a PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) a hraje roli v regulaci imunitní odpovědi, buněčné smrti a diferenciace. Kromě transmembránové formy RAGE, která má význam z hlediska signalizace (řadou cest, mj. přes volné radikály, MAP-kinázy, nukleární faktor κB), existuje také solubilní forma – sRAGE, která vzniká vlivem alternativního sestřihu nebo proteolytickým štěpením RAGE a jejíž protektivní účinky byly prokázány v experimentu. Protein S100A12, o kterém se v článku píše, stejně jako HMGB1, patří mezi DAMPs a jsou také nazývány alarminy. S100A12 je sekretován především neutrofilními granulocyty a jeho vysoké koncentrace byly popsány u zánětlivých stavů. Pro komplexnost by bylo vhodné zmínit, že RAGE je nejen receptor multiligandový, ale také ligandy RAGE se mohou vázat i na jiné receptory, jako je např. TLR, či mít další patologické účinky (modifikace proteinů prostřednictvím AGEs).

Solubilní receptor RAGE – sRAGE – je měřitelný v séru i plazmě a jeho koncentrace významně souvisí s funkcí ledvin (Kalousová et al., 2006). Asociace s renální funkcí byla potvrzena v předložené studii i v další nedávné studii na 1 218 nemocných (Rebholz et al., 2015). Zmíněná studie Rebholze a spol. (Atherosclerosis Risk in Communities study) popsala vztah vyšší koncentrace sRAGE k rozvoji CKD, nicméně tento vztah nebyl významný po adjustaci na odhadovanou glomerulární filtraci (eGF), což opět potvrzuje významný vztah sRAGE k funkci ledvin. V běžné populaci je koncentrace sRAGE u stavů spojených se zánětem či diabetes mellitus a jeho komplikacemi snížena. V populaci 261 nemocných s terminálním selháním ledvin (end-stage renal disease, ESRD) léčených hemodialýzou byla pozorována negativní korelace s reaktanty akutní fáze fibrinogenem a orosomukoidem a s počtem leukocytů a nižší sérové koncentrace u nemocných s diabetickou nefropatií (Kalousová et al., 2007). Chování sRAGE tedy bylo podobné jako v běžné populaci, i když při podstatně vyšších koncentracích, daných silným vlivem snížené funkce ledvin. Přestože tedy předložená studie nepopsala žádný vztah sRAGE k zánětu ani ke komorbiditám a nepovažuje sRAGE za významný marker, je třeba na toto zjištění pohlížet s nadhledem a vědomím, že kromě hsCRP a S100A12 žádný další marker zánětu hodnocen nebyl. Navíc významný prognostický vliv sRAGE byl popsán u akutních stavů.

Co se týče proteinu S100A12, více studií prokazuje jeho jasný vztah k zánětu a zánětlivým parametrům. U pacientů s onemocněním ledvin je popisováno různé zvýšení hodnot S100A12 – minimální či v předložené studii čtyřnásobné. I u nevýrazného zvýšení je ale patrná korelace se zánětlivými parametry. Zvýšení koncentrace S100A12 je typické pro zánětlivá onemocnění – u střevních zánětů, Kawasakiho syndromu či revmatoidní artritidy. Receptor S100A12 je hodnocen jako dobrý marker a nezávislý prediktor mortality, nicméně po adjustaci na komorbidity a CRP je význam sice signifikantní, ale hraniční (HR 1,32; 95% CI: 1,01–1,73; p = 0,044). Podobně ve studii zahrnující 184 pravidelně hemodialyzovaných nemocných ve Švédsku byl S100A12 významným prediktorem celkové a kardiovaskulární mortality, ale po adjustaci na zánět zůstala významnou pouze jeho prediktivní hodnota pro kardiovaskulární mortalitu, ale ne pro celkovou mortalitu (Nakashima et al., 2010). Podobně v naší studii na 261 pravidelně hemodialyzovaných nemocných byl S100A12 významným prediktorem pro mortalitu z důvodu zánětu, pouze pokud nebyl hodnocen současně s CRP. Určitým problémem může být standardizace výsledků – dřívější práce týkající se S100A12 používaly imunochemické metody připravené ve vlastní laboratoři, další práce používaly výzkumnou metodu ELISA (metody pro klinické použití nejsou k dispozici) a koncentrace naměřené v jednotlivých studiích u stejných skupin nemocných se do určité míry různí. Vždy je ale patrný vztah k zánětu. Doposud nejsou k dispozici bližší informace o metabolismu S100A12, jeho exkreci a intraindividuální variabilitě. Protein S100A12 je jistě velmi slibným markerem, nicméně k jeho využití je potřeba dořešit výše uvedené problémy. Do té doby nám zřejmě stále zůstane hlavním zánětlivým markerem klasický CRP.

Literatura

Kalousová M, Hodková M, Kazderová M, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products in patients with decreased renal function. Am J Kidney Dis 2006;47:406–411.

Kalousová M, Jáchymová M, Mestek O, et al. Receptor for advanced glycation end products-soluble form and gene polymorphisms in chronic haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2007;22:2020–2026.

Kalousová M, Kuběna AA, Benáková H, et al. EN-RAGE (extracellular newly identified receptor for advanced glycation end-products binding protein) and mortality of long-term hemodialysis patients: a prospective observational cohort study. Clin Biochem 2012;45:556–560.

Nakashima A, Carrero JJ, Qureshi AR, et al. Effect of circulating soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and the proinflammatory RAGE ligand (EN-RAGE, S100A12) on mortality in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:2213–2219.

Rebholz CM, Astor BC, Grams ME, et al. Association of plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products and risk of kidney disease: the Atherosclerosis Risk in Communities study. Nephrol Dial Transplant 2015;30:77–83.

MEDONET partner Roche

MIRCERA® CellCept®

NeoRecormon® Valcyte®

Rocaltrol® Cymevene®

MEDONET Pharma s.r.o.
si Vás dovoluje pozvat
na obědové symposium

ve čtvrtek **23. dubna 2015**
od 12.15 do 13.15 hodin
v rámci Brodových dnů v Ostravě
Clarion Congress Hotel Ostrava | Zkrácená 2703 | 700 30 Ostrava – Zábřeh

Rozum, zkušenosti a cit v léčbě anémie

Předsedající: Prof. MUDr. **Ivan Rychlík**, CSc., FASN, FERA

Přednášející:

Jak postupovat v léčbě anémie pomocí ESA v predialýze – výsledky studií a klinická praxe
Výhody podávání ESA s delším biologickým poločasem u nemocných v predialýze
Prof. MUDr. **Romana Ryšavá**, CSc.

Léčba anémie u dialyzovaných pacientů: znalosti a zkušenosti, ale také cit a rozum
Prof. MUDr. **Sylvie Dusilová Sulková**, DrSc.

Zvláštnosti léčby anémie po transplantaci ledvin
Prof. MUDr. **Ondřej Viklický**, CSc.

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST KÓD: MIR/03.15/069/1134

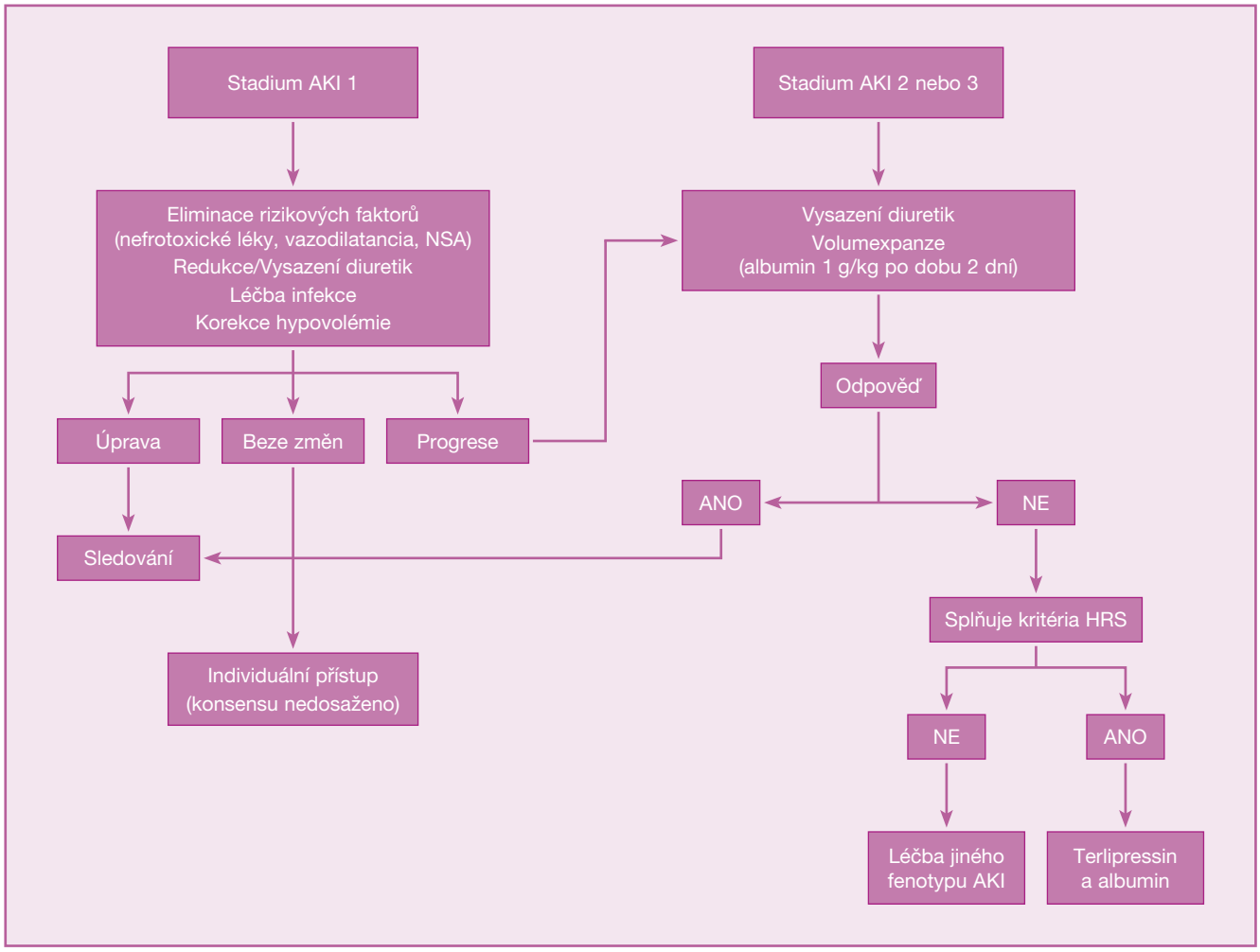
Akutní poškození ledvin u pacientů s cirhózou: revidovaná mezinárodní doporučení ICA-AKI

Angeli P, Gines P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. J Hepatol 2015 Jan 27. pii: S0168-8278(14)00958-1. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.029.

Akutní poškození ledvin (acute kidney injury, AKI) jsou mimořádně častá u pacientů s jaterní cirhózou, komplikují 20 % hospitalizací a mají silný prognostický význam. Krátkodobá mortalita této populace je 55–91 %. Náchylnost této populace nemocných k rozvoji AKI vyplývá z hemodynamických abnormalit charakteristických pro cirhózu. Konzultující nefrologové musejí pro stanovení správného klinického postupu vyhodnotit několik podstatných otázek. Jaká je etiologie AKI, zda by měla být zahájena specifická léčba (vazopresor), jakým lékem (terlipressin, midodrin, octreotid, eventuálně noradrenalin), jaká je prognóza, resp. jak postupovat v případě refrakterního či progredujícího AKI (indikace k náhradě funkce ledvin, načasování, metoda), zda může pacient mít prospěch z léčby v podmínkách intenzivní péče apod. Bohužel péče o tuto skupinu pacientů je nezřídka ztížena limitovanými nástroji k přesné identifikaci příčiny AKI a k odhadu vývoje onemocnění. Dvě prestižní gastroenterologická periodika (Gut, Journal of Hepatology) uveřejnila na počátku 2015 „position paper", ve kterém International Club of Ascites (ICA) představil revidované konsensuální stanovisko pro diagnostiku a léčbu AKI u pacientů s cirhózou. Tento článek je kompilátem nejpodstatnějších částí textu opatřeným komentářem autora se srovnáním stávajících doporučení s původními.

1. Diagnostická kritéria AKI

Stanovení koncentrace kreatininu v séru je u pacientů s cirhózou zatíženo rizikem nadhodnocení skutečné filtrační funkce ledvin. Příčinou je snížená produkce kreatininu, zvýšená tubulární sekrece, zvýšený distribuční objem vedoucí k dilučnímu efektu, interference analytických metod s často zvýšenými koncentracemi sérového bilirubinu. Inovativním prvkem v nových doporučeních je přijetí kritérií Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) pro definici AKI v podobě dynamických změn koncentrace kreatininu v séru (S-kreat). Původní definice se opírala o dosažení fixní hodnoty S-kreat 133 μmol/l. Akutní poškození ledvin u cirhózy je nově definováno jako vzestup hodnot S-kreat o více než 26,5 μmol/l v průběhu 48 hodin nebo vzestup S-kreat o více než 50 % původní hodnoty. Jako výchozí může být použita sérová hodnota kreatininu z období předchozích tří měsíců. Pokud známa není, lze vycházet z hodnoty v době přijetí do nemocnice. Na rozdíl od doporučení KDIGO nejsou do definice zahrnuta kritéria diurézy. Důvodem je skutečnost, že řada nemocných je oligurických, přesto mají normální filtrační funkci ledvin.



Obr. 1 Navržený algoritmus pro léčbu AKI u pacientů s cirhózou
AKI – akutní poškození ledvin; HRS – hepatorenální syndrom; NSA – nesteroidní antiflogistika

2. Algoritmus přístupu k AKI a jeho léčba

Algoritmus rozlišuje stadia AKI dle definice KDIGO (viz obr. 1).

U všech pacientů s cirhózou, ascitem a AKI ve stadiu 1 (viz definice výše) je doporučeno provést co nejdříve následující tři kroky:

I) Revize veškeré medikace (včetně volně prodávaných léků), snížení dávky nebo ukončení podávání diuretik, vysazení veškeré nefrotoxické medikace, vazodilatátorů a nesteroidních antiflogistik (NSA).

II) Expanze intravaskulární náplně u pacientů s klinickým podezřením na hypovolémii s využitím krystaloidů nebo albuminu nebo krve (posledně jmenovaný přístup u nemocných, kde AKI vzniká na pozadí krevních ztrát, např. do trávicího traktu).

III) Promptní rozpoznání a léčba bakteriální infekce.

Pacienti, u kterých dochází k progresi AKI navzdory uvedeným opatřením, mají být léčeni jako nemocní, kteří se iniciálně prezentují jako AKI ve stadiu 2 a 3. Léčba zahrnuje vysazení diuretik (pokud nebylo učiněno dříve) a volumexpanzi albuminem (1 g/kg/den po dva dny, maximální dávka 100 g) ke korekci prerenálních příčin. Další postup se řídí příčinou AKI (hepatorenální syndrom – HRS, postrenální AKI, primární renoparenchymové postižení).

3. Diagnostická kritéria HRS

Přijetí nové definice AKI pro pacienty s cirhózou s sebou přirozeně přineslo i otázku nutnosti revize stávajících diagnostických kritérií pro HRS-AKI typu 1 (HRS-1). Dosud platná kritéria se opírala o zdvojnásobení koncentrace S-kreat na hodnoty překračující 221 μmol/l v průběhu dvou týdnů. Takto nastavená kritéria v teoretické rovině brání časnějšímu zahájení specifické léčby (terlipressin v kombinaci s albuminem), přičemž je známo, že čím vyšší hodnoty S-kreat, tím horší odpověď na tuto terapii. Nová doporučení proto vyřadila z definice HRS-1 fixní hraniční hodnotu kreatininu, umožňující časnější a individualizovanou indikaci k vazopresorické léčbě. Ostatní diagnostická kritéria zůstávají beze změny (tabulka 1).

Tab. 1 Diagnostická kritéria pro hepatorenální syndrom typu 1

Diagnóza cirhózy a ascitu
Diagnóza AKI dle kritérií ICA-AKI
Žádná odpověď na dvoudenní léčbu (vysazení diuretik, volumexpanze albuminem 1 g/kg/den)
Absence šoku
Žádný nefrotoxický inzult (NSA, aminoglykosidy, kontrastní látky apod.)
Žádné známky strukturálního poškození ledvin definované: ■ absencí proteinurie (> 500 mg/den) ■ absencí mikrohematurie ■ normálním nálezem při ultrazvukovém vyšetření ledvin

AKI – akutní poškození ledvin; ICA – International Club of Ascites; NSA – nesteroidní antiflogistika

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Sjednocení definice AKI s využitím mírné modifikace doporučení KDIGO je pro populaci pacientů s cirhózou vítaným krokem. Původně arbitrárně predefinovaná fixní prahová hodnota S-kreat pro diagnózu AKI (133 μmol/l) je zatížena rizikem opožděné diagnózy, a tím i diagnostických a léčebných opatření. Kromě toho selhává v detekci mírných forem AKI. I studie na pacientech s cirhózou dokumentovaly silnou asociaci mezi 1. stupněm AKI, morbiditou a mortalitou. Samozřejmě, logickým důsledkem adaptace definice KDIGO bude nejen zvýšení senzitivity (pozitivní jev), ale i pokles specificity (negativní jev). Pacienti s cirhózou mohou mít relativně značné fluktuace S-kreat, především v důsledku tekutinových přesunů, změn ve splanchnické, systémové i renální hemodynamice. Nižší specificita může být tudíž u této populace problematická, vedoucí k nepřiměřeným léčebným opatřením. Jiným důsledkem snížení specificity může časem být nižší mortalita této populace ve srovnání s původními kritérii, mylně interpretovaná jako léčebný úspěch. Příčinou bude nárůst incidence AKI u této populace a detekce lehčích forem s sebou nese pravděpodobnost lepšího průměrného výsledku. V nových doporučeních je ale nutné spatřovat zejména jejich možný přínos. Snížení prahu pro diagnózu AKI by mělo zvýšit bdělost lékařů nad touto křehkou populací nemocných a umožnit včasné přehodnocení přístupu, pojmenování případných precipitujících faktorů a záchyt těžších forem AKI v časném stadiu.

Znalost etiologie AKI u pacientů s cirhózou je dalším zásadním prvkem, který se snaží nová doporučení pojmenovat. Zatímco kombinace vazopresorů s tekutinami je postupem volby u HRS-1, u čistě prerenálního AKI může léčba vazopresorem průběh AKI zhoršit. Opačně, nepřiměřeně agresivní a pokračující volumexpanze bez včasného použití vazopresorů (terlipressin) při mylně vyhodnoceném „hypovolemickém" AKI bude rovněž spojena s nepříznivým vývojem (progrese ascitu, nitrobřišní hypertenze, kongesce jater a ledvin, otoky, pleurální výpotky). Zrušení arbitrární hodnoty S-kreat pro definici HRS-1 je v tomto ohledu vítaným krokem umožňujícím včasný léčebný zásah (terlipressin, albumin) u nemocných, kteří naplňují ostatní kritéria pro HRS-1. Pokud pacient naplňuje kritéria pro AKI 2. nebo 3. stupně nebo v průběhu hospitalizace AKI do těchto stadií progreduje i přes úvodní doporučená opatření (viz výše), je v případě naplnění kritérií pro HRS-1 indikována léčba terlipressinem v kombinaci s albuminem bez ohledu na rigidní hodnotu S-kreat. Je však nutné upozornit, že časnější indikace k této léčbě zatím nemá oporu v randomizovaných studiích, které v této oblasti chybějí. Obecně lze konstatovat, že jednoduchá forma navržených doporučení je praktická, zlepšuje strukturovaný přístup k nemocnému, a tím snižuje riziko zásadních chyb. Skutečný přínos nových doporučení pro tuto specifickou, ale častou populaci pacientů ukážou až následná prospektivní hodnocení.

Vztah mezi převodněním organismu, kardiovaskulární morbiditou a celkovou mortalitou u pacientů s CKD 4 a 5

Tsai YH, Chiu YW, Tsai JC, et al., Association of fluid overload with cardiovascular morbidity and all-cause mortality in stages 4 and 5 CKD. Clin J Am Soc Nephrol 2015;10:39–46.

Chronická nefropatie představuje nezávislý rizikový faktor pro kardiovaskulární morbiditu a mortalitu (Meguid El Nahas et Bello, 2005; Go et al., 2004). Převodnění (hyperhydratace) je u pacientů s chronickou nefropatií obvyklým jevem. Tento abnormální stav hydratace zvyšuje srdeční zatížení, a přispívá tak ke zvýšení krevního tlaku, k hypertrofii levé komory a k srdečnímu selhání (Wizemann et al., 1995; Wizemann et Schilling, 1995). Strategie zajišťující přísnou kontrolu hydratace mohou snížit krevní tlak a progresi hypertrofie levé komory a zlepšit celkový stav nemocných na dialýze (Hur et al., 2013).

U nemocných v predialýze byl vliv aktuálního stavu hydratace na klinické výsledky analyzován pouze v několika studiích. Některé parametry poukazující na stav hydratace, jakými jsou například průměr levé síně a N-terminální natriuretický propeptid typu

B, korelovaly pozitivně s kardiovaskulární a celkovou mortalitou (Chen et al., 2012; Desai et al., 2011). Tyto parametry jsou však ovlivněny intravaskulární hydratací, srdeční dysfunkcí a zhoršováním renální dysfunkce. Nedávno byla do klinického užití zavedena bioelektrická impedanční spektroskopie, která může poskytnout přesnější informaci o tělesném složení (Wabel et al., 2009, Moissl et al., 2006). V předchozí studii jsme prokázali významnou korelaci mezi převodněním a progresí renální dysfunkce (Tsai et al., 2014). Vztah mezi převodněním, kardiovaskulární morbiditou a celkovou mortalitou nebyl u nemocných v predialýze zatím hlouběji zkoumán. Tato observační studie byla navržena s cílem zhodnotit vztah mezi převodněním, kardiovaskulární morbiditou a celkovou mortalitou u pacientů v pokročilých stadiích renální nedostatečnosti.

Do studie bylo zařazeno 478 pacientů průměrného věku 65 let, 54,6 % mužů, 49 % nemocných s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) ve stadiu 4/5 a 51 % ve stadiu CKD 5/5, s BMI 24,4 (asijská populace), systolický TK dosahoval 139,6 mm Hg, diastolický TK 75,5 mm Hg, průměrná hodnota urey 47,3 mmol/l, glomerulární filtrace (GF) 15,3 ml/min, sérová hodnota kreatininu neuvedena. Nábor pacientů probíhal v období od ledna 2011 do prosince 2011 a pacienti byli sledováni do srpna 2013.

Sledované klinické ukazatele zahrnovaly kardiovaskulární morbiditu a mortalitu ze všech příčin. Relativní stav hydratace (převodnění ku extracelulární tekutině) byl užíván jako parametr závažnosti převodnění. Tekutinové přetížení bylo definováno jako poměr parametru převodnění z BCM (body composition monitor) ku extracelulární tekutině > 7 %.

Měření stavu hydratace bylo prováděno pomocí bioelektrické impedanční spektroskopie (BCM Monitor, FMC). Metoda byla validována vůči dostupným metodám v obecné populaci a u pacientů na dialýze. Elektrody byly připevněny na ruku a nohu na ipsilaterální straně po nejméně pěti minutách v klidu u ležícího pacienta. Protože BCM nedokáže rozlišit převodnění v důsledku zvýšeného intravaskulárního objemu nebo zvýšeného intersticiálního objemu, tato studie se také pokusila definovat objem intersticiální tekutiny odečtením objemu plazmy od extracelulárního objemu na základě studie Ebaha a spol. (2013).

Statistická analýza: výsledky vstupních charakteristik byly stratifikovány podle změny stavu hydratace o 7 % (= medián změny stavu hydratace). Další analýzy byly provedeny běžnými metodami. Sledování doby do výskytu události (time-to-event analysis) byla provedena pomocí Kaplanovy-Meierovy křivky přežívání.

Výsledky

Medián změny stavu hydratace u všech pacientů ve studii byl 7 %. Pacienti s touto či větší změnou stavu hydratace měli vyšší pravděpodobnost přítomnosti cévního onemocnění mozku, hypertenze a diabetu a dostávali více diuretik, blokátorů kalciových kanálů a beta-blokátorů. Vykazovali též vyšší hodnotu močoviny, kyseliny močové a poměr proteinu ku kreatininu v moči, současně měli nižší GF, koncentraci albuminu v séru, cholesterolu, triglyceridů a hemoglobinu. Průměrná doba sledování činila 23,2 měsíce. Celkem 66 (13,8 %) pacientů zemřelo nebo dosáhlo nějakého sledovaného ukazatele kardiovaskulární morbidity. Adjustované relativní riziko kombinovaných sledovaných ukazatelů mortality ze všech příčin nebo kardiovaskulární morbidity (kardiovaskulární morbidita zahrnovala akutní infarkt myokardu, akutní hemoragickou nebo ischemickou cévní mozkovou příhodu, městnavé srdeční selhání a periferní angiopatii) na každé zvýšení převodnění o 1 % bylo 1,08 (95% interval spolehlivosti, CI: 1,04–1,12; p < 0,001). Riziko převodnění adjustované na kombinované sledované ukazatele celkové mortality nebo kardiovaskulární morbidity u nemocných s hyperhydratací ve srovnání s normohydratovanými bylo 1,93 (95% CI: 1,01–3,69; p = 0,04). Při další subanalýze bylo převodnění konzistentně spojeno se zvýšeným rizikem pro dosažení sledovaných ukazatelů nezávisle na diabetu, kardiovaskulárním onemocnění a koncentraci albuminu v séru.

Autoři uzavírají, že převodnění je nezávislým rizikovým faktorem pro kombinované klinické sledované ukazatele celkové mortality a/nebo kardiovaskulární morbidity u nemocných s chronickou nefropatií ve stadiu 4–5/5.

Převodnění je jednou z hlavních komplikací pokročilé renální dysfunkce a negativně ovlivňuje funkci endotelu, cév, přispívá k tuhosti tepen, ateroskleróze a hypertrofii levé komory. Převodnění a srdeční dysfunkce korelují a odstranění excesivní tekutiny navozuje snížení masy levé komory. Chronická renální dysfunkce a srdeční onemocnění se vyskytují často společně, interakce mezi nimi je komplexní a je obtížné rozlišit vliv chronické nefropatie nebo srdečního onemocnění na vztah mezi převodněním a nežádoucími klinickými ukazateli.

Stav hydratace vyhodnocený BCM je výsledkem intra- nebo extracelulárního objemu. Přístroj nedokáže rozlišit mezi zvýšeným intravaskulárním a instersticiálním objemem. Výsledky této studie prokázaly významnou korelaci kardiovaskulární morbidity nebo celkové mortality s intersticiální tekutinou, nikoli s objemem plazmatické tekutiny. Nasvědčuje to poruše integrity endoteliální vrstvy, což může vést k úniku tekutiny do extravaskulárního prostoru. Může se na tom podílet řada faktorů zvyšujících permeabilitu, např. mikrozánět. Toto bude muset být ověřeno v dalších studiích. Autoři považují skutečnost, že šlo o monocentrickou studii a stav hydratace a klinické parametry byly hodnoceny pouze při vstupu, za její hlavní limitace.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Při interpretaci této studie je namístě jistá skepse. Je to zejména z toho důvodu, že hlavní proměnná – stupeň převodnění – byla měřena pouze jednou, a to na začátku studie. Z tohoto pohledu má tedy práce omezení, podobně jako kdyby šlo o observační, nikoliv o prospektivní studii. Observační studie jsou ideální pro generování hypotéz, ale nedokáží rozhodnout, zda zjištěné vztahy jsou kauzální, nebo náhodné – pouze epifenomén. Toto je možno posoudit jedině v randomizovaných studiích, kde jsou změny a ovlivnění hlavní sledované proměnné a jejich důsledky sledovány prospektivně.

Další výhradou je, že podskupina vykazující převodnění se již v úvodu lišila od druhé podskupiny v klinicky důležitých parametrech, a to ve vyšší prevalenci hypertenze, srdečního onemocnění, cévního onemocnění mozku, diabetu, abnormálního lipidogramu, hyperurikémie, proteinurie a významně nižší glomerulární filtrací. Všechny tyto faktory zvyšují riziko vzniku kardiovaskulárních příhod a úmrtí, možná více než pouze lehce nadhraniční hyperhydratace.

Ke kontrole stavu hydratace je nutno poznamenat, že chybějí informace o příjmu soli, příjmu tekutin a dávce diuretika.

Je žádoucí provést randomizovanou studii zaměřenou na kontrolu stavu hydratace u pacientů s CKD ve stadiu 4 a 5/5.

Literatura

Desai AS, Toto R, Jarolim P, et al. Association between cardiac biomarkers and the development of ESRD in patients with type 2 diabetes mellitus, anemia and CKD. Am J Kidney Dis 2011;58:717–728.

Go AS, Chertow GN, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovasular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004;351:1296–1305.
Hebert LA, Parikh S. Is fluid overload as measured by bioimpedance spectroscopy harmful in CKD – if so, why? Clin J Am Soc Nephrol 2015;10:1–3.
Hur E, Usta M, Toz H, et al. Effect of fluid management guided by bioimpedance spectroscopy on cardiovascular parameters in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. Am J Kidney Dis 2013;61:957–965.
Chen SC, Chang JM, Liu WC, et al. Echocardiographic parameters are independently associated with increased cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2012;27:1064–1070.
Meguid El Nahas A, Bello AK, Chronic kidney disease: the global challenge. Lancet 2005;365:331–340.
Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, et al. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. Physiol Meas 2006;27:921–933.
Tsai YC, Tsai JC, Chen CS, et al. Association of fluid overload with kidney disease progression in advanced CKD: a prospective cohort study. Am J Kidney Dis 2014;63:68–75.
Wabel P, Chamney P, Moissl U, Jirka T. Importance of whole-body bioimpedance spectroscopy for the management of fluid balance. Blood Purif 2009;27:75–80.
Wizemann V, Leibinger A, Mueller K, Nilson A. Influence of hydration state on plasma volume changes during ultrafiltration. Artif Organs 1995;19:416–419.
Wizemann V, Schilling M. Dilemma of assessing volume state – the use and the limitations of a clinical score. Nephrol Dial Transplant 1995;10:2114–2117.
Ebah LM, Wiing H, Dawidowska I, et al. Subcutaneous interstitial pressure and volume characteristics in renal impairment associated with edema. Kidney Int 2013;84:980–988.

Krevní tlak v časných stadiích autosomálně dominantního polycystického onemocnění ledvin

Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al., HALT-PKD Trial Investigators. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 2014;371:2255–2266.

Autosomálně dominantní polycystické onemocnění ledvin (ADPKD) je charakterizováno postupným zvětšováním cyst během let. Až poté dochází k poklesu renálních funkcí. Hypertenze je spojena se zvětšeným objemem polycystických ledvin a progresí renální insuficience. Hlavní patogenetickou roli v hypertenzi u ADPKD hraje systém renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Aktivace RAAS podporuje svým mitogenním působením růst cyst.

Šlo o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii. Byl zkoumán účinek a bezpečnost podávání kombinované léčby inhibitorem enzymu konvertujícího angiotensin (ACE) lisinoprilem s blokátorem angiotensinového receptoru telmisartanem oproti monoterapii lisinoprilem. Dále byli pacienti rozděleni na skupinu se standardní kontrolou krevního tlaku (120–130/70–80 mm Hg) a na skupinu se striktně kontrolovaným krevním tlakem (95–110/60–75 mm Hg). Od února 2006 do června 2009 bylo 558 pacientů s ADPKD s hypertenzí ve věku 15–49 let a s odhadovanou glomerulární filtrací (eGF) > 60 ml/min/1,73 m^2 randomizováno do skupiny se standardní kontrolou krevního tlaku (284 nemocných, 140 pacientů užívalo lisinopril + telmisartan, 144 pacientů lisinopril + placebo) a do skupiny se striktní kontrolou krevního tlaku (274 nemocných, 133 pacientů užívalo lisinopril + telmisartan, 141 pacientů lisinopril + placebo). Krevní tlak si pacienti měřili v domácích podmínkách.

Primárním cílovým ukazatelem byla roční procentuální změna v objemu polycystických ledvin hodnocená magnetickou rezonancí (MR). Magnetická rezonance byla prováděna na začátku studie, za 24, 48 a 60 měsíců. Za monitorování koncentrace kalia a kreatininu v séru byly dávky léků titrovány do maximální dávky, eventuálně byla následně přidána antihypertenziva z ostatních skupin, aby bylo dosaženo cílového TK skupiny. Jako sekundární cílové ukazatele byly hodnoceny změny v eGF, dále změny ve vylučování aldosteronu a albuminu v moči. Magnetická rezonance byla použita i k hodnocení indexu masy levé komory a průtoku krve ledvinami.

Studii dokončilo 423 pacientů (75,8 %) podle protokolu. Signifikantně nižší adherence k léčbě byla ve skupině pacientů užívajících kombinovanou léčbu lisinopril s telmisartanem (72,1 %) ve srovnání se skupinou užívající jen lisinopril (79,5 %). Ve skupině se striktní kontrolou TK si pacienti častěji stěžovali na vertigo a mírnou bolest hlavy. Výskyt závažných nežádoucích účinků (jako hyperkalémie, akutního renálního selhání, úmrtí) se ve skupinách nelišil.

Po pěti letech studie byl v průměru objem ledvin ve skupině se striktně kontrolovaným TK 1 636 ml (1 489–1 782 ml) a ve skupině se standadní kontrolou TK 1 788 ml (1 639–1 938 ml). Roční procentuální nárůst objemu ledvin byl 5,6 % u striktní kontroly TK ve srovnání s 6,6 % u standardní kontroly TK (p = 0,006). Nebyl rozdíl, jestli pacienti užívali lisinopril plus telmisartan nebo lisinopril plus placebo. Největší vliv se prokázal u striktní kontroly TK u mužů mladších 30 let, s objemem ledvin nad 75. percentilem věkové skupiny.

Celkové změny v hodnotách eGF mezi skupinami nebyly statisticky významně odlišné. První čtyři měsíce byl pokles eGF významně vyšší u skupiny se striktní kontrolou TK (–3,1 versus 0,5 ml/min/1,73 m^2). Roční pokles eGF při hodnocení celé studie se pohyboval na hranici významnosti, pomalejší byl u skupiny se striktní kontrolou TK (–2,7 versus –3,1 ml/min/1,73 m^2/1 rok; p = 0,55). Významný byl i vliv striktní kontroly TK na mikroalbuminurii a redukci masy levé komory. Sledované primární ani sekundární cílové ukazatele se nelišily, ať pacienti užívali kombinaci inhibitoru ACE se sartanem, nebo jen inhibitor ACE.

Duální blokáda RAAS je u pacientů s ADPKD v CKD 1 a 2 bezpečná, ale neovlivňuje nárůst objemu polycystických ledvin ani pokles eGF. Striktní kontrola TK (do 110/70 mm Hg) je u těchto pacientů bezpečná, vede ke zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin a ke zlepšení rizikových faktorů kardiovaskulární mortality (mikroalbuminurie, masy levé komory). Jednoznačně pozitivní vliv na pokles eGF v pětileté studii prokázán nebyl.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

V případě onemocnění ADPKD se hypertenze vyskytuje u 70 % pacientů již ve fázi, kdy mají ještě normální nebo jen hraničně sníženou renální funkci, nejčastěji ve věku okolo 30 let (Ecder et Schrier, 2001).

Expanze cyst vede k intrarenální ischémii, aktivaci RAAS a ke vzniku a udržování hypertenze u ADPKD. Zvětšování cyst je u dospělých pacientů s ADPKD spojeno s aktivací cirkulujícího i intrarenálního RAAS. Angiotensin přispívá nejen k hypertenzi, ale i k proliferaci a expanzi cyst, zvyšuje sympatickou nervovou aktivitu, aktivitu endotelinu, oxidační stres a renální fibrózu.

Hypertenze koreluje u nemocných s ADPKD s velikostí ledvin, proteinurií, kardiovaskulárními komplikacemi a progresí do terminálního selhání ledvin. Hypertenze je asociována s přítomností mutace v genu PKD1, s mužským pohlavím, sníženým průtokem krve ledvinou, proteinurií a se zvýšeným objemem ledvin a jeho dalším růstem v průběhu času.

Studie HALT zahrnovala největší kohortu 558 pacientů s ADPKD ve stadiu CKD 1 a CKD 2 a část B – 486 pacientů s ADPKD ve stadiu CKD 3, která byla systematicky studována. U pacientů ve studii HALT-PKD při hodnocení vstupních parametrů koreloval objem ledvin korigovaný na výšku pozitivně s albuminurií a negativně s eGF. Větší objem ledvin měli muži a osoby s větším tělesným po-

vrchem (Torres et al., 2012). V rámci části skupiny B studie HALT byli hodnoceni pacienti s ADPKD ve stadiu CKD 3. Cílový TK byl 110/70–130/80 mm Hg. Pacienti dostávali lisinopril plus placebo nebo lisinopril plus telmisartan. U těchto pacientů nebyl ovlivněn pokles eGF ani mikroalbuminurie dle podávané lékové kombinace. I u pacientů s ADPKD ve stadiu CKD 3 však byla kombinace inhibitoru ACE se sartanem bezpečná, výskyt závažných nežádoucích účinků, jako byly hyperkalémie a akutní renální selhání, se mezi oběma skupinami nelišil (Torres et al., 2014).

Tato velká studie u 558 mladých hypertenzních pacientů trpících ADPKD prokázala bezpečnost blokády RAAS a striktní kontroly TK (do 110/75 mm Hg) u této skupiny nemocných. Mírné vertigo a bolest hlavy se u skupiny se striktní kontrolou TK vyskytovaly častěji. Adherence k léčbě byla nižší ve skupině užívající lisinopril plus telmistartan než ve skupině užívající lisinopril plus placebo. Důležité je určitě i včasné zahájení léčby antihypertenzivy, často již od adolescentního věku, aby se pacienti na nižší hodnoty TK lépe adaptovali.

U pacientů se striktní kontrolou TK došlo k nárůstu objemu ledvin o 38 %, zatímco u pacientů se standardní kontrolou TK o 44,2 %. Nejdůležitější je tedy cílová hodnota krevního tlaku, podání sartanu do kombinace s inhibitorem ACE nárůst objemu ledvin více nezpomaluje, a naopak může přispívat k horší compliance pacientů. Výraznější pokles eGF první čtyři měsíce ve skupině se striktní kontrolou TK byl očekávaný, následně se obě skupiny v poklesu eGF významně nelišily (rozdíl byl 0,4 ml/min/1,73 m^2/1 rok). Otázkou je, jaký bude vývoj eGF při delším sledování. Faktory ovlivňující kardiovaskulární mortalitu, která je nejčastější příčinou úmrtí pacientů s ADPKD, byly významně více ovlivněny u skupiny se striktní kontrolou TK.

Tato studie tedy potvrdila jednoznačně pozitivní vliv striktní kontroly TK u mladých pacientů s ADPKD v CKD 1 a 2 na faktory kardiovaskulární mortality a pozitivní vliv na zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin. Pokles eGF však jednoznačně zpomalen nebyl a pravděpodobně u této skupiny pacientů budou nutná sledování ještě delší než pět let. Kombinace sartanu s inhibitorem ACE nevede ke zlepšení prognózy pacientů s ADPKD, je však bezpečná.

Literatura

Ecder T, Schrier RS. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. J Am Soc Nephrol 2001;12:194–200.

Torres VE, Chapman AB, Perrone RD, et al. Analysis of baseline parameters in the HALT polycystic kidney disease trials. Kidney Int 2012;81:577–585.

Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, et al.; HALT-PKD Trial Investigators. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 2014;371:2267–2276.

Příjem bílkovin a cvičení pro optimální funkci svalů s ohledem na věk: doporučení expertní skupiny ESPEN

Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: Recommendations from the ESPEN Expert Group. Clin Nutr 2014;33:929–936.

Proces stárnutí je spojen s postupnou progresivní ztrátou svalové hmoty spolu se snížením svalové síly a fyzické vytrvalosti. Tato sarkopenie je zjišťována především u starších pacientů bez dostatku fyzické aktivity. Pravidelné aerobní a odporové cvičební programy mohou významně ovlivnit řadu aspektů sarkopenie. Také adekvátní výživa, především příjem bílkovin a energie, může ovlivnit objem svalové hmoty, sílu a funkční schopnosti. Kombinace adekvátního příjmu bílkovin a cvičení představuje v současné době optimální postup pro udržení funkce příčně pruhovaných svalů.

Cílem uvedených doporučení expertní skupiny Evropské společnosti pro klinickou výživu a metabolismus (ESPEN) je shrnout současné poznatky a doporučení pro klinickou praxi, a to i s ohledem na nemocné se sníženou funkcí ledvin.

1. Změny příjmu proteinů a jejich potřeba u seniorů

Ve srovnání s mladšími jedinci jedí starší lidé obvykle méně, mají také snížený příjem bílkovin. Dle statistických údajů z Evropy až 10 % celkové populace seniorů a 35 % hospitalizovaných pacientů vyššího věku přijímá méně než 0,7 g bílkoviny/kg TH/den, což představuje minimální nutný příjem bílkovin k udržení svalové integrity u dospělých všech věkových kategorií. Současně však řada starších pacientů s ohledem na svoje další onemocnění potřebuje větší příjem proteinů než jen uvedené denní minimum. V důsledku nerovnováhy mezi příjmem proteinů a jejich potřebou dochází ke ztrátě hmoty příčně pruhovaných svalů často spolu s poruchou bilance mezi syntézou proteinů a jejich degradací. Důsledkem ztráty svalové hmoty a svalové síly je porucha celkové fyzické aktivity.

2. Příjem a potřeba bílkovin

Je více příčin, proč staří lidé mají nižší příjem bílkovin, než je jejich metabolická potřeba. K poklesu chuti k jídlu může vést i genetická predispozice, chronické orgánové poškození, neschopnost obstarat si adekvátní množství potravin a jejich další úpravu, včetně finančních a sociálních omezení.

Vyšší potřeba bílkovin u seniorů může souviset i s rozvojem rezistence na pozitivní vliv příjmu bílkovin pro proteosyntézu a s fenoménem celkové *anabolické rezistence*, který pak limituje stabilitu svalové tkáně a její odpovídající aktivitu. Vysvětlujícími mechanismy pro anabolickou rezistenci jsou zvýšená splanchnická sekvestrace aminokyselin, snížená postprandiální využitelnost aminokyselin, nižší postprandiální perfuze svalů, snížené vychytávání aminokyselin ve svalové tkáni, redukovaný anabolický signální stimul pro proteosyntézu a snížená trávicí schopnost. Starší lidé mají také často potřebu vyššího příjmu proteinů v důsledku chronických zánětlivých procesů včetně chronického srdečního selhání, chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) a chronického onemocnění ledvin (CKD), včetně renálního selhání léčeného dialýzou (ztráty proteinů a aminokyselin, dialyzační katabolismus). Příjem proteinů by proto měl být adjustován nejen s ohledem na věk a fyzikální vyšetření, ale také s ohledem na všechny ostatní metabolické faktory. Současně je zřejmé, že dlouhodobá svalová inaktivita, včetně pobytu na lůžku při onemocnění i úrazu, vede u člověka (na rozdíl např. od hibernujícího hnědého medvěda) ke změnám v proteosyntéze a degradaci bílkovin ústících ve svalovou atrofii. Tento fenomén je zvláště vystupňován u starších jedinců. Snížená proteosyntéza ve svalu je hlavním mechanismem ztráty svalové hmoty a existují nepřímé důkazy o tom, že i krátkodobé a přechodné (trvající jeden den až pět dní) zvýšení základního procesu svalové degradace již může vést k rozvoji atrofie z inaktivity.

Přes řadu rozdílů v obecné populaci lze pro starší jedince (v závislosti na biologickém věku od 65 let), pokud netrpí chronickým onemocněním, doporučit základní příjem proteinů 0,8 g/kg TH/den za předpokladu vyrovnané energetické bilance. Všechny ostatní chronické a akutní zánětlivé procesy a metabolické dysbalance zvyšují optimální denní příjem proteinů k hodnotám 1,0–1,2 g/kg TH/den.

U starších jedinců vede každé akutní i chronické onemocnění k negativní dusíkové bilanci, která také zvyšuje nedostatečnou svalovou sílu a progredující primární a sekundární sarkopenii. *Pri-*

mární sarkopenie je definována jako úbytek svalové hmoty závislý na věku jedinců, *sekundární sarkopenie* je progredující úbytek svalové hmoty vznikající v důsledku katabolických procesů v organismu. U starších jedinců se obě formy sarkopenie často kombinují, a to i v důsledku nárůstu chronických onemocnění s věkem. Tzv. frailty je definována jako biologický syndrom s nízkou rezervou a nízkou odolností vůči biomedicínským stresorům. Fyzická nestabilita (frailty) a sarkopenie jsou v těsné korelaci. Navíc obě komponenty jsou často spojeny s úbytkem kostní hmoty a přítomnost osteoporózy násobí riziko fyzické nestability.

3. Fyzická aktivita a cvičení k udržení svalové hmoty

Ztráta svalové hmoty spojená s věkem je primárně způsobena poklesem proteosyntézy ve svalu. Bazální postabsorpční myofibrilární proteosyntéza klesá s věkem, ale pokles je pomalý. Větší význam má inaktivita spojená s anabolickou rezistencí, což jsou hlavní faktory podílející se na rozvoji sarkopenie. Zvláště závažná z tohoto aspektu je imobilizace s dlouhodobým pobytem na lůžku. Již dvoutýdenní inaktivita indukuje anabolickou rezistenci s poklesem svalové proteosyntézy, vstřebáváním proteinu v gastrointestinálním traktu (GIT) a poklesem inzulinové senzitivity.

I příčně pruhovaný sval u starších jedinců je schopen odpovědi především na odporové cvičení. Ve studii u seniorů starších 90 let, kteří absolvovali osmitýdenní odporový trénink, byl prokázán signifikantní nárůst svalové hmoty, svalové síly a rychlosti chůze. I další metaanalytické studie prokázaly přínos zvýšené fyzické aktivity, včetně zvýšení inzulinové senzitivity a myofibrilární proteinové syntézy. V současnosti se předpokládá, že cvičením indukovaná zvýšená proteosyntéza ve svalu probíhá spíše nutričně stimulovanou vazodilatací a dodáním živin do svalu než jenom samotnou aktivací signální dráhy inzulinu. Bylo též ukázáno, že přínos odporového cvičení pro proteosyntézu trvá minimálně 24 hodin po cvičení.

4. Optimální složení bílkovin a aminokyselin

Základní příjem proteinů, který umožňuje vyrovnanou dusíkovou bilanci, nesmí klesnout pod 0,7 kg TH/den. Vyšší příjem proteinů umožňuje stabilnější proteosyntézu s ohledem na možné problémy se stravitelností a metabolickým využitím proteinů u starších jedinců. Jako optimální hodnota pro zdravé seniory se ukazuje rozmezí 0,8–1,1 g/kg TH/den s bezpečnou hranicí vyššího příjmu proteinů do 1,6 g/kg TH/den. Recentní mezinárodní studie PROT-AGE doporučovala u mladších seniorů (ve věku nad 65 let) rozmezí příjmu bílkovin 1–1,5 g proteinu na kg TH/den, přičemž příjem bílkovin by měl představovat 15–20 % celkového příjmu energie.

Z hlediska optimálního složení přijímané bílkoviny je třeba brát v potaz limitace vyššího věku (dentice, trávení), proto je třeba respektovat individuální toleranci živočišných a rostlinných bílkovin v potravě. Zatímco bílkovina syrovátky a mléka může představovat tzv. rychlý zdroj aminokyselin, kasein, vyžadující náročnější metabolickou degradaci, představuje zdroj pomalý. Také je třeba přihlédnout k velikosti porcí a doporučuje se denní příjem bílkovin rozdělit minimálně na čtyři porce, které umožňují lepší využití přijatého proteinu.

Podání rozvětvených aminokyselin, především *leucinu,* ovlivňuje pozitivně signální dráhy proteosyntézy ve svalu. Větší podíl leucinu umožnil rychlejší regeneraci svalu u starších jedinců. Také podání směsi esenciálních aminokyselin po dobu 16 týdnů vedlo k nárůstu svalové hmoty a zlepšení funkce, a to i bez pravidelné cvičební intervence. Tento nález však nebyl ve všech studiích potvrzen.

5. Sarkopenická obezita a příjem bílkovin

Sarkopenická obezita je definována jako defekt objemu kosterních svalů ve prospěch tukové tkáně. Obezita a inaktivita vedou ke snížení objemu svalové hmoty, a tím ke snížení funkční aktivity svalů. U některých pacientů se objevuje infiltrace tuku do svalu, což negativně ovlivňuje jak svalovou sílu a funkci, tak metabolismus inzulinu (inzulinová rezistence). Diagnóza sarkopenické obezity je u seniorů dosud podceňována, a to i v důsledku nejčastěji užívaného pouze orientačního hodnocení tělesného složení pomocí BMI (body mass index). Při přesnějším antropometrickém vyšetření bychom měli odhalit podíl svalu (lean body mass) a tukové hmoty. Diagnóza se nejpřesněji stanoví magnetickou rezonancí či pomocí duální rentgenové absorpciometrie (DEXA), k dalšímu upřesnění pak pomáhá magnetická spektroskopie či biopsie svalu. Lze užít i antropometrické vyšetření s kaliperem či podvodní vážení. Úprava dietního režimu musí respektovat jak posílení svalové síly, tak redukci tukové hmoty, a proto je většinou plně indikován cvičební program s užitím odporového cvičení.

6. Příjem bílkovin při chronickém onemocnění ledvin u seniorů

Úprava příjmu bílkovin u nemocných s onemocněním ledvin vyšších věkových kategorií musí respektovat jak limitaci množství bílkovin s ohledem na stupeň snížení renální funkce, tak riziko spojené s rozvojem katabolismu a anabolické rezistence. Je třeba plně respektovat energetické složení diety a její rozložení do více denních porcí. Dietu je třeba individualizovat a přiblížit ji co nejvíce nutričním zvyklostem nemocných. Tolerance nízkobílkovinných diet v rozmezí 0,6–0,8 g bílkovin/kg TH/den je většinou velice dobrá a umožňuje dlouhodobou metabolickou stabilizaci nemocných. Také podávání ketoanalog esenciálních aminokyselin má velmi dobrou compliance a pomáhá stabilizovat vedle proteinového a energetického metabolismu i acidobazickou rovnováhu a metabolismus Ca-P. V současnosti se rozvíjí především u nemocných v predialýze a u biologicky mladších seniorů, kteří se připravují na preemptivní transplantaci ledviny.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Prodlužující se věk přináší sarkopenii, tj. progresivní úbytek svalové hmoty, ztrátu svalové síly a dynamiky. Zatímco u zdravých osob se objevuje ve věku (biologickém) nad 70 let, u nemocných s chronickými onemocněními, včetně renálního selhání, je častý i v nižších dekádách. Zmenšení objemu aktivní svalové hmoty nemocné handicapuje po stránce motorické, ale má negativní vliv i na jejich přežívání (ventilace, trávení). Prevalence závažné sarkopenie se pohybuje v rozmezí 13–24 % u nemocných starších 60 let a přesahuje 50 % u osob starších 80 let.

Úbytek svalové hmoty má multifaktoriální etiologii, ale přesné mechanismy rozvoje dosud nebyly objasněny. Nepochybně významnou roli hraje malá fyzická aktivita, dále nutriční poruchy, oxidační stres, zánětlivé podněty a hormonální změny. Změny na subcelulární úrovni zahrnují mitochondriální dysfunkce a změnu oxygenace buněk. Vlivy pohlavních hormonů jsou významné a je rozdíl mezi působením estrogenů a testosteronu. Nápadnější pokles objemu svalové hmoty je zjišťován u mužů, kde přistupují i další faktory, jako jsou kardiovaskulární komplikace a změny koncentrace inzulinu podobného růstového faktoru 1 (IGF-1). Naproti tomu u žen je sarkopenie spojena s úbytkem tělesného tuku a sníženou pohybovou aktivitou.

Ve svalu ubývá příčně pruhovaných vláken, která jsou nahrazována vazivem. Úbytek svalové hmoty je tak spojen s poklesem svalové síly: při poklesu objemu svalové hmoty o 25–30 % klesá svalová síla o 30–40 % a pokles pokračuje tempem 1–2 % za rok. Mění se

i poměr vláken svalu – klesá především počet rychle účinných kontraktilních vláken typu 2 a relativně přibývá vláken typu 1 s pomalou kontraktilitou.

Svalová regenerace

Velkou změnu představuje i schopnost svalové regenerace. Po poškození svalu infiltrují do svalu neutrofilní leukocyty, které uvolňují plejádu cytokinů, především tumor nekrotizující faktor α (TNFα) a interleukin 6 (IL-6), které dále atrahují makrofágy fagocytující poškozené zbytky buněk. Z experimentálních studií je zřejmé, že regenerační schopnost mladého svalu je výrazně vyšší, než je tomu u starých jedinců. Významnou roli zde mohou hrát tzv. satelitní buňky (objevené již v roce 1961), uložené blízko bazální membrány a obklopující každou myofibrilu. V současné době jsou satelitní buňky považovány za myogenní kmenové buňky, které se mohou významně podílet na reparaci poškozených a degenerujících svalových vláken. Rozložení satelitních buněk ve svalu není rovnoměrné, obklopují především vlákna typu 1, motorická nervová spojení a kapiláry. Poškozením svalu a invazí makrofágů jsou satelitní buňky aktivovány k proliferaci a přeměně na myofibrily 1. či 2. typu. Nově vzniklá svalová vlákna mají nejprve buněčná jádra umístěna centrálně a teprve později migrují do periferie. S věkem klesá počet satelitních buněk a snižuje se jejich profilační schopnost tak, jak se při replikaci zkracují telomery. K úbytku satelitních buněk mohou přispět i změny vnitřního prostředí svalu: úbytek intracelulární vody a posun k acidóze.

Proteiny teplotního šoku (heat shock protein, HSP)

Název souvisí s jejich objevem při hypotermii. Jde o skupinu vazebných proteinů s molekulární hmotností kolem 70 kD (tzv. HSP70 family). V nestresové buňce jsou HSP70 přítomny v nízkých koncentracích jako molekulární chaperony. Při buněčném stresu (hypotermie, oxidační stres, cvičení, změny pH, inkorporace nových aminokyselin do proteinů, virová infekce apod.) koncentrace HSP ve svalu u mladých a dospělých jedinců rychle stoupá. Zvýšení HSP navozuje signifikantní změny v genové expresi vedoucí k remodelaci skeletálního svalu. Tato odpověď je významně oslabena u starších jedinců a deficit dosahuje při experimentálních studiích kolem 44 %. Pravidelné svalové cvičení pokles HSP snižuje.

Alterovaná cytokinová odpověď ve svalu u starších jedinců

V poslední době se objevily údaje ukazující, že významnou roli jak u lidí vyšších věkových skupin, tak především u chronicky nemocných mohou hrát v rozvoji sarkopenie proinflamační cytokiny (IL-6, TNFα spolu s růstovým faktorem IGF-1). Koncentrace IL-6 se s věkem zvyšuje a byla prokázána korelace mezi vysokou hodnotou IL-6 a sníženou fyzickou aktivitou, poklesem svalové síly a mortalitou. Zvýšené hodnoty IL-6 jsou zjišťovány u obézních nemocných, kuřáků, u pacientů s diabetem 2. typu a zvýšená koncentrace IL-6 je vztahována ke zvýšené kardiovaskulární mortalitě. TNFα ovlivňuje rychlý úbytek svalové hmoty a jeho zvýšená hodnota signalizuje rozvoj svalové atrofie. TNFα stimuluje rozvoj apoptózy a přeměnu svalových fibril na vazivo. Při vazbě TNFα na membránový receptor se aktivuje kaspáza 8 s následnou aktivací kaspázy 3 s nastartováním kaskády myofibrilární apoptózy. Zajímavé bylo zjištění, že energetická restrikce byla schopna zbrzdit tento typ apoptózy.

Vliv pohlavních hormonů a růstového hormonu na svalovou hmotu

Není pochyb o tom, že koncentrace estrogenů ovlivňuje metabolismus svalové a tukové tkáně u žen. U žen pokles svalové hmoty v menopauze není tak nápadný, nicméně i zde klesá objem svalové hmoty a svalová síla. Dodání estrogenů u mladších žen v předčasné menopauze bylo spojeno se zvýšením fyzické aktivity a svalové síly. Výsledky u starších žen s fyziologickou menopauzou však již nejsou jednoznačné. Snížení koncentrace estrogenů zřejmě vede k aktivaci proinflamačních cytokinů, především IL-6 a TNFα; IL-6 vede k down-regulaci IGF-1 potvrzující vzájemnou biologickou vazbu. Estrogeny ovlivňují i HSP70 ve svalu, a to tak, že indukce HSP ve svalu po cvičení byla významně vyšší u mužů než u fertilních žen.

Vliv testosteronu a androgenů na svalovou hmotu je znám již dlouho. Velké epidemiologické studie potvrzují korelaci mezi koncentracemi androgenů a objemem svalové hmoty a snížená koncentrace testosteronu byla spojena s úbytkem svalové hmoty, svalové síly i dynamiky. Substituace androgenů vede ke snížení hodnot TNFα, IL-6 a ke zvýšení IGF-1. Dalším mechanismem účinku androgenů je zvýšení počtu proliferujících satelitních buněk, což bylo potvrzeno i u starších mužů. Současně však působí negativní změny podmíněné věkem v oblasti telomer.

Ve studii s podáním rekombinantního růstového hormonu byl prokázán vyšší výskyt tumorů, proto musela být tato studie – přes pozitivní vliv na svalovou hmotu – předčasně ukončena.

Malnutrice ve stáří při renálním selhání

Úbytek svalové hmoty až výrazná sarkopenie jsou často přítomny u nemocných s chronickým onemocněním ledvin, především léčených hemodialýzou. Částečně se vyskytuje i u nemocných léčených peritoneální dialýzou. Úspěšná transplantace obnoví funkci ledvin včetně metabolické, velmi často je však přírůstek tělesné hmotnosti dán rozvojem tukové tkáně a minimálně svalové hmoty. Bylo ukázáno, že úprava stavu výživy včetně speciální nutriční substituce vede ke zlepšení svalového metabolismu, ale samotná nestačí ke zvětšení objemu svalové hmoty. Velmi významnou roli hraje adekvátní fyzická aktivita zlepšující aerobní metabolismus svalové buňky a snižující nepříznivý vliv uvedených cytokinů. Dialyzační léčba vede k poklesu svalové mRNA pro IGF-1. Aerobní cvičení při adekvátním proteino-energetickém příjmu jeho expresi zvyšuje. U nemocných s malnutricí aktivita svalových receptorů pro IGF-1 významně klesá. Velmi zajímavá studie ukazuje nález sarkopenie u obézních dialyzovaných nemocných. Velmi záleží na typu obezity, významně rizikovější je obezita viscerálního typu, zvláště u mužů. Obezita spojená převážně s depozicí tuku v podkoží je relativně více riziková u žen. Řada těchto nemocných však má také větší objem svalové hmoty ve srovnání s nemocnými s malnutricí. I proto jsou výsledky přežívání této skupiny nemocných na dialýze lepší (snížené riziko při vyšším BMI při dialýze).

Malnutrice a diety ve stáří

Celosvětově se věk populace prodlužuje. V letech 2010–2050 je předpoklad, že lidé ve věku 65 let a starší budou tvořit 7,7–16,2 % světové populace a v tzv. rozvinutých zemích to bude dokonce 15,9–26,1 %. Významný vzestup se očekává především v populaci osmdesátiletých a starších, a to 1,6–4,4 % celosvětově, či dokonce 4,3–9,4 % v rozvinutých zemích. I když bude tato generace heterogenní, řada seniorů bude trpět podobnými onemocněními ovlivňujícími metabolický stav organismu, a tudíž vyžadujícími speciální nutriční péči. A může jít o doporučení k restriktivní dietě, jako např. u nemocných s renální insuficiencí, diabetem a obezitou. Je přitom známo, že ve vyšším věku obecně klesá využitelnost živin z důvodů trávicích i metabolických. Není tedy obecně pravdou, že staří lidé mají jíst celkově méně. Jsou totiž náchylní k rozvoji „tiché" malnutrice spojené s akcentací sarkopenie a psychické deteriorace. Zvláště výrazně se tyto malnu-

tričně-dehydratační syndromy projeví při interkurentním onemocnění, které pak vede k závažnému rozvratu minerálového a vodního metabolismu spojenému se syndromem dehydratace s psychickou alterací. Dehydratace vede dále k anorexii a apatii s navazujícími terminálními komplikacemi ve smyslu oběhového selhání. Strava seniorů musí být z hlediska složení vyvážená, neboť senioři hůře metabolizují proteiny i tuky. Sacharidy jsou sice nejlépe metabolizovány, ale pro často přítomnou hypofunkci pankreatu a kvůli diabetu mají u mnohých seniorů svoje množstevní limity.

Pokud mají senioři vyšší BMI, lze vždy předpokládat vyšší zastoupení viscerálního tuku. Obecně ve věku nad 75 let ubývá svalové hmoty a při zachování vyššího příjmu energie dochází ke zvětšení objemu tukové hmoty. Ta sice představuje energetické depo pro případ nouze, ale využitelnost těchto energetických zásob v akutních stavech také klesá. Více ohrožuje svého nositele aktivací adipocytokinů s proaterogenním účinkem, ale hlavně akcentací inzulinové rezistence. Selektivní úbytek tukové hmoty je proto žádoucí, ale určitě nelze doporučit přísně redukční diety navozující katabolismus. Úbytek musí být pozvolný a musí být spojen s aktivací svalové hmoty pravidelným cvičením.

V poslední době také významně roste počet komplikovaných nemocných v preterminální fázi chronické renální insuficience; v těchto případech se stále více diskutuje, zda zahájit pravidelnou dialyzační léčbu, či u těchto nemocných ponechat podávání konzervativní léčby při úrovni reziduální glomerulární filtrace kolem 10 ml/min (což je u seniorů vysokých věkových skupin souměřitelné s až dvojnásobnou hodnotou u mladých jedinců). Z hlediska mechanismu účinku nízkobílkovinných diet je však sporné, zda může úbytek proteinů v dietě ještě pozitivně ovlivnit hemodynamiku glomerulu, tedy zvýšený intraglomerulární tlak (při nefrosklerotickém poškození velkého množství glomerulů). Určitě však nelze doporučit příjem proteinů nižší než 0,6 g kvalitního proteinu/kg TH/den, a to ještě za podmínky doplnění ketoanalogy esenciálních aminokyselin. Jinak příjem nesmí klesnout pod 0,8 g/kg TH/den. Uvedená doporučení však vycházejí z tzv. ideální tělesné hmotnosti, která byla stanovena pro mladší jedince. Jaká je optimální hmotnost člověka ve věku např. 80 let, není známo (navíc se zcela mění poměry tělesné výšky a hmotnosti nezbytné pro výpočet). Výpočty glomerulární filtrace dle MDRD, méně dle CKD-EPI, jsou zatíženy u seniorů značnou chybou danou i nestejným obsahem svalové hmoty u stejně kalendářně starých (ale biologicky ještě odlišných) jedinců. Vzhledem k horší využitelnosti živin v potravě, ale velmi dobré využitelnosti aminokyselin a jejich ketoanalog někteří autoři doporučují jejich pravidelné podávání i při dialyzační léčbě (náhrada oddialyzovaných aminokyselin), protože prokázali neschopnost seniorů zvýšit příjem potravy při nutriční zátěži při dialýze. Pro seniory s renální insuficiencí je modifikovaná nízkobílkovinná dieta velmi vhodná, ale musí být upravena („tailored") dle individuální potřeby nemocných. Při jejím trpělivém podávání lze očekávat významně lepší výsledky než při relativně agresivní léčbě hemodialýzou. Méně výrazný je rozdíl při peritoneální dialýze, která, pokud je nemocnými tolerována, je pro starší nemocné více fyziologická. Pro dlouhodobou konzervativní léčbu však musejí být nemocní kompenzováni bez rozvoje uremické symptomatologie.

Literatura

Bauer J, Biolo G, Cederholm T, et al. Evidence-based reccommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. J Am Med Dir Assoc 2013;14:542–559.

Boirie Y, Morio B, Caumon E, Cano NJ. Nutrition and protein energy homeostasis in elderly. Mech Ageing Dev 2014;136–137:76–84.

Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing 2010;39:412–423.

Teplan V, a kol. Nefrologie vyššího věku. Praha: Mladá fronta, 2015, v tisku.

Warfarin a jeho rizika u dialyzovaných nemocných s fibrilací síní

Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. Circulation 2014;129:1196–1203.

Fibrilace síní (artrial fibrillation, AF) je nejčastější srdeční arytmií v populaci a je nezávislým rizikovým faktorem vzniku cévní mozkové příhody (CMP). Pacienti s AF, kteří trpí selháním ledvin a jsou léčeni dialýzou, mají až pětkrát vyšší riziko vzniku CMP, než je tomu v populaci bez chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) (Seliger et al., 2003; Wolf et al., 1991). Prevalence AF se u nemocných s těžkým poškozením ledvin zvyšuje (odhad 7–20 %), jelikož do dialyzačního léčení vstupuje stále více starších, polymorbidních nemocných s ischemickou chorobou srdeční. Roli při vzniku AF mohou hrát i časté iontové změny, které se u nemocných s terminálním selháním ledvin vyskytují, ale i změny volumové (převodnění v mezidialyzačním období a ultrafiltrace během dialýzy). Warfarin, antagonista vitaminu K, je po dlouhou dobu hlavním antikoagulanciem používaným v prevenci CMP u nemocných s AF. U nemocných se selháním ledvin se ale již dlouho ví, že v důsledku neselektivní blokády vitaminu K přispívá warfarin k akceleraci vaskulárních kalcifikací (blokádou matrix Gla-proteinu a Gas-6), čímž nepřímo zvyšuje riziko vzniku ischemické CMP. Vzhledem k tomuto jeho negativnímu působení trvá mezi lékaři pochybnost, zda je příznivý účinek warfarinu u nemocných se selháním ledvin skutečně stejný jako u populace bez CKD. Navíc vzhledem k faktu, že nemocní s CKD mají v porovnání se zdravou populací zvýšené riziko krvácení (trombocytopatie, vliv podávání antikoagulační léčby během hemodialýzy), je podávání warfarinu u této skupiny nemocných zatíženo výrazně vyšším sklonem ke krvácivým komplikacím. Na druhé straně většina nových antikoagulancií (přímé inhibitory trombinu či inhibitory aktivovaného faktoru Xa), která nezasahují do metabolismu vitaminu K, je kontraindikována u nemocných s těžkou renální dysfunkcí, a tudíž mnoho jiných alternativ v antikoagulační léčbě nemocných se selháním ledvin nemáme. Observační studie, jež zkoumaly účinek podávání warfarinu na prevenci vzniku CMP a současně krvácení u dialyzovaných nemocných, však přinesly kontroverzní výsledky (Olesen et al., 2012; Chan et al., 2009; Winkelmayer et al., 2011; Wizemann et al., 2010), a proto se autoři komentovaného článku pokusili ve své studii nalézt odpověď na toto kontroverzní téma.

Autoři provedli populační, retrospektivní studii na kohortě nemocných z provincií Quebec a Ontario v Kanadě starších 65 let, kteří byli v letech 1998–2007 přijati do nemocnice s primární AF (základní diagnóza při přijetí) či sekundární AF (vedlejší diagnóza uvedená v propouštěcí zprávě vedoucí k warfarinizaci). Tito nemocní byli rozděleni do skupiny dialyzovaných nemocných (hemodialýza či peritoneální dialýza) a nedialyzovaných nemocných a současně na nemocné, kterým byl v prvních 30 dnech od přijetí předepsán warfarin, a na ty, kterým předepsán nebyl. Primárním sledovaným ukazatelem studie byl výskyt CMP či krvácení v období po 30 dnech od propuštění z nemocnice a zahájení léčby warfarinem u dialyzovaných a nedialyzovaných nemocných. Výskyt AF byl dohledáván z údajů databáze nemocných a kódů diagnóz při propuštění, informace o následné léčbě nemocných pak byly získávány z databáze zdravotních pojišťoven. Výskyt komplikací

(CMP či krvácení) byl poté zjišťován ze záznamů o akutních ošetřeních či o následných hospitalizacích pro tyto komplikace. Krvácivé příhody ve studii byly definovány jako intracerebrální krvácení (hemoragické CMP), krvácení do gastrointestinálního traktu, krvácení do oka, hematurie a krvácení blíže neurčené spojené se změnami v krevním obraze.

Celkem bylo do sledování zařazeno 204 210 nedialyzovaných nemocných a 1 626 dialyzovaných pacientů (dialýza v průběhu posledních 12 měsíců). Dialyzovaní nemocní byli v porovnání s nedialyzovanými mladší, častěji muži, měli vyšší výskyt hypertenze, městnavého srdečního selhání, ICHS, diabetu a častější anamnézu krvácivých příhod.

Z těchto dialyzovaných bylo 756 (46 %) léčeno warfarinem, zatímco u skupiny nedialyzovaných byl warfarin podáván 51 % nemocných. V mnohorozměrové regresní analýze se ukázalo, že u nemocných v dialyzačním léčení se warfarin předepisuje s nižší frekvencí než u nedialyzovaných stejně nemocných pacientů (OR 0,83; 95% CI: 0,74–0,92). Ve skupině dialyzovaných nemocných s warfarinem bylo více pacientů s městnavým srdečním selháním a diabetem a současně s anamnézou menšího počtu krvácivých příhod v porovnání se skupinou dialyzovaných pacientů neužívajících warfarin. Tato skupina také měla vyšší riziko CMP podle skóre $CHADS_2$, což byl jeden z hlavních důvodů, proč u ní byla warfarinizace zahajována.

Výsledky studie ukázaly, že u dialyzovaných nemocných užívajících warfarin nebyla nižší incidence CMP v porovnání s dialyzovanými newarfarinizovanými (incidence 3,37 vs. 2,91/100 paciento-roků; p = 0,44), zatímco u nedialyzované populace snížilo užívání warfarinu riziko vzniku CMP signifikantně (2,19 vs. 2,51/100 paciento-roků; p < 0,001). I po zohlednění všech přídatných faktorů nesnížila warfarinizace riziko CMP u dialyzovaných nemocných proti newarfarinizovaným dialyzovaným (adjustované relativní riziko – HR – 1,14; 95% interval spolehlivosti – CI: 0,78–1,67), zatímco u nedialyzovaných nemocných se toto riziko snížilo o 13 %.

Pokud jde o riziko krvácení, pak toto bylo zvýšeno jak u skupiny dialyzovaných, tak u nedialyzovaných v případě, že nemocní užívali warfarin. Toto riziko zůstalo zvýšené i po adjustaci výsledků na další faktory a bylo u dialyzovaných nemocných vyšší o 44 % (adjustované HR 1,44; 95% CI: 1,13–1,85) a u nedialyzovaných bylo vyšší o 19 % (adjustované HR 1,19; 95% CI: 1,16–1,22).

Autoři tedy svou retrospektivní analýzu shrnují tak, že užívání warfarinu nesnižuje u dialyzovaných nemocných riziko ischemické CMP, ale zvyšuje riziko krvácivých komplikací.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná studie ukazuje, že podávání warfarinu u dialyzovaných nemocných nesnižuje riziko vzniku ischemické CMP u jedinců s AF, ale naopak znamená zvýšené riziko krvácivých komplikací. U nedialyzovaných jedinců je riziko krvácení při terapii warfarinem také zvýšené, ale ne tak závažně, ale hlavně jeho užívání vede ke snížení rizika vzniku CMP.

Zvýšené riziko krvácivých komplikací u dialyzovaných nemocných v případě jejich warfarinizace je dáno nejenom užíváním léku samotného, ale také jejich zvýšeným rizikem ke krvácení. Toto riziko je dáno několika nezávislými faktory: trombocytopatií spojenou s urémií, abnormalitami v některých koagulačních faktorech, podáváním antikoagulační léčby během hemodialýzy a současně antiagregační léčby (někdy i duální) z důvodu udržení průchodnosti arteriovenózní (AV) spojky. U starších nemocných hraje roli i zvýšená fragilita cévní stěny kapilár. Riziko krvácení do CNS často zvyšuje i špatně kontrolovaná hypertenze.

Pokud se podíváme na výsledky výše uvedených studií, které se pokoušely nalézt odpověď na to, zda warfarin u dialyzovaných nemocných s AF v prevenci CMP podávat, či nikoli, data nejsou konzistentní. Chan a spol. (Chan et al., 2009) ve své studii u 1 671 nemocných podstupujících chronickou hemodialýzu ukázali 1,9krát vyšší riziko složeného sledovaného ukazatele (hospitalizace pro ischemickou či krvácivou CMP, transitorní ischemickou ataku či úmrtí) při podávání warfarinu než ve skupině, která jej neužívala.

Wizemann a spol. (Wizemann et al., 2010) stratifikovali riziko podávání warfarinu podle věku nemocných a zjistili, že u nemocných mladších 75 let nevede jeho podávání ke snížení složeného sledovaného ukazatele (hospitalizace či úmrtí z důvodu CMP či jakékoli cerebrovaskulární příhody), zatímco u nemocných starších 75 let je toto riziko zvýšeno 2,2krát. Winkelmayer a spol. (Winkelmayer et al., 2011) ve svém retrospektivním sledování neprokázali vliv warfarinu na snížení rizika ischemické CMP, ale významně (2,4krát) se zvýšilo riziko hemoragické CMP. Warfarin v této studii užívalo jen 11 % nemocných (249/2 313). Jednou z mála studií, která deklarovala pozitivní účinek warfarinu na snížení rizika ischemické CMP, byla studie Olesena a spol. (Olesen et al., 2012). V této studii, kde warfarinem bylo léčeno 20 % nemocných (178/901), došlo při jeho užívání ke snížení složeného sledovaného ukazatele (hospitalizace či úmrtí na CMP nebo systémovou tromboembolickou příhodu) o 56 %. O reprezentativnosti této studie ale ostatní autoři vedou diskuse, a to z řady důvodů: studie byla poměrně malá, bylo zde velmi nízké zastoupení diabetiků (14 %) a hypertoniků (54 %), nemocní měli v porovnání s jinými studiemi či např. s registrem Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) velmi nízké vstupní riziko krvácení (vyjádřeno pomocí skóre HAS-BLED). Je tedy možné, že zde byla uplatněna určitá „pozitivní" selekce zdravějších nemocných. Pozitivní vliv léčby warfarinem také ukázala nedávná švédská studie (Carrero et al., 2014), která hodnotila, jaký účinek mělo jeho podávání po propuštění z nemocnice u více než 24 000 nemocných po akutním IM s AF. Warfarin vedl k signifikantnímu snížení rizika úmrtí, IM a ischemické CMP a jeho užívání nebylo spojeno se zvýšeným rizikem krvácení. Tento pozitivní trend byl pozorován nejen v obecné populaci, ale i u nemocných s různými stadii CKD. U skupiny 478 nemocných s glomerulární filtrací (GF) ≤ 15 ml/min došlo ke snížení počtu sledovaných příhod o 43 % (95% CI: 14–63 %), zatímco riziko krvácení se nezvýšilo.

Učinit tedy konzistentní závěr ze všech těchto studií (i s ohledem na tu komentovanou) je velmi obtížné, jelikož se jednotlivé studie lišily v definici složeného sledovaného ukazatele, zastoupení diabetiků a hypertoniků, procentu nemocných užívajících warfarin i ve vstupním riziku krvácení. Komentovaná studie měla navíc řadu limitací, mezi které je třeba zahrnout skutečnost, že většina informací o nemocných byla retrospektivně získávána z administrativních databází pojišťoven, které (i při nejlepší vůli) nemohou nahradit individuální data získaná prospektivně přímo ze zdravotnických zařízení či od sledujících lékařů. Dále nezohledňovala etnikum pacientů, neposkytovala informaci o výši INR v případě léčby warfarinem, nezohledňovala rozdíly mezi dialyzačními modalitami (hemodialýza vs. peritoneální dialýza) a zahrnovala jen nemocné, kteří byli pro AF hospitalizováni (nepochybně značná část jich byla léčena ambulantně). Do doby, než proběhnou větší, randomizované studie, je tedy nutné konstatovat, že pro rutinní podávání warfarinu u dialyzovaných nemocných s AF nemáme dost důkazů a rizika pravděpodobně převyšují potenciální přínos.

Literatura

Carrero JJ, Evans M, Szummer K, et al. Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. JAMA 2014;311:919–928.

Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, et al. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. J Am Soc Nephrol 2009;20:2223–2233.

Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. N Engl J Med 2012;367:625–635.

Seliger SL, Gillen DL, Tirschwell D, et al. Risk factors for incident stroke among patients with end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2003;14:2623–2631.

Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:2662–2668.

Wizemann V, Tong L, Satayathum S, et al. Atrial fibrillation in haemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. Kidney Int 2010;77:1098–1106.

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991;22:983–988.

Každá hodina studené ischémie se počítá

Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, et al. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. Kidney Int 2015;87:343–349.

Zavedení nových imunosupresivních schémat a především indukční terapie znamenalo snížení výskytu akutních rejekcí v poslední dekádě. Avšak střednědobé výsledky transplantací a přežití nemocných se nezlepšily tak, jak se očekávalo. Jednou z příčin může být vyšší věk dárců a příjemců a vyšší zastoupení marginálních dárců. Podstatně se nezměnil ani výskyt opožděného rozvoje funkce štěpu (delayed graft function, DGF). V 25–50 % případů transplantací od zemřelých dárců se funkce transplantované ledviny nerozvine ihned po operaci a je potřeba provést v prvním týdnu dialýzu. Opožděný rozvoj funkce štěpu ovlivňuje střednědobé výsledky transplantací, je spojen s vyšším výskytem akutních rejekcí a prodloužením hospitalizace. Jeho příčiny jsou multifaktoriální, ale doba studené ischémie je nejdůležitější z nich. Ischemický inzult stojí na počátku patofyziologických procesů, které se následně projeví v morfologických změnách.

I když je vliv studené ischémie na výsledky transplantací dobře znám, v literatuře jsou výsledky heterogenní, a některé studie dokonce nenašly vztah mezi studenou ischémií a přežitím štěpů. Není také jasné, zda studená ischémie představuje kontinuální rizikový faktor, nebo zda existují hranice, za kterými je transplantace již riziková. Zatímco Opelz (Opelz et Dohler, 2007) neshledal významné rozdíly v přežití štěpů v případě studené ischémie trvající maximálně 18 hodin, ischémie delší než 30 hodin byla již identifikována jako riziková v jiné studii. Rovněž není jasné, zda doba studené ischémie je spojena s rizikem pro přežití pacientů samotných.

Analyzováno bylo 4 777 nemocných po transplantaci ledviny registrovaných prospektivně v databázi DIVAT ve Francii. Vstupní kritéria pro analýzu představovala první transplantace ledviny v letech 2000–2011 od dárců se smrtí mozku a imunosuprese tacrolimem a mykofenolát mofetilem. Doba studené ischémie byla definována jako čas od začátku chladné prezervace do reperfuze. Do multivariantní analýzy byli zahrnuti jenom pacienti, u kterých byly k dispozici všechny údaje o rizikových faktorech, které mohou DGF ovlivnit (doba studené ischémie, věk dárce, pohlaví dárce, poslední koncentrace kreatininu před odběrem u dárce, příčina úmrtí dárce, typ dialýzy, hodnoty vyšetření panelu reaktivních protilátek [PRA]). Nebyly analyzovány transplantace s přístrojovou pulsatilní perfuzí štěpu. Nakonec bylo do studie zahrnuto 3 839 nemocných.

Doba studené ischémie byla nejdříve arbitrárně rozdělena na skupiny 6–16 h, 16–24 h, 24–36 h a > 36 h. Statistický model nebyl adjustován na DGF a výskyt akutní rejekce. Výsledky přežití štěpů byly cenzorovány vzhledem k úmrtí nemocných s funkčním štěpem, přežití nemocných bylo cenzorováno vzhledem k úmrtí po selhání funkce štěpu. Doba studené ischémie byla do statistické analýzy zahrnuta jako kontinuální proměnná.

Průměrná doba studené ischémie byla 20,6 hodiny (rozpětí 6,0–58,6 hodiny); 33 % procent nemocných mělo studenou ischémii v trvání 6 až 16 hodin, u 40 % trvala mezi 16 a 24 hodinami, u 22 % mezi 24 a 36 hodinami a 4,7 % nemocných (n = 181) mělo studenou ischémii delší než 36 hodin. V průběhu dekády byl pozorován pokles délky trvání studené ischémie (z 23 h v roce 2000 na 16,3 h v roce 2011). Delší doba studené ischémie byla pozorována u nemocných s kardiovaskulárním onemocněním, hypertenzí, u pacientů léčených hemodialýzou, u nemocných s protilátkami proti antigenům II. třídy dle vyšetření PRA, u starších dárců, u dárců s cerebrovaskulární příčinou smrti a u příjemců s depleční indukční léčbou. Výskyt DGF dosahoval 22 % v případě ischémie trvající 6–16 hodin, 40 % v případě ischémie delší než 24 hodin.

Přežití štěpů v prvním, pátém a desátém roce bylo 95 %, 88 % a 77 %, přežití nemocných ve stejných intervalech bylo 98 %, 93 % a 87 %. V průběhu sledování došlo u 449 nemocných ke ztrátě funkce štěpu a 238 nemocných zemřelo s funkčním štěpem. Selhání funkce štěpu a úmrtí s funkčním štěpem byly nejčastější v prvním roce po transplantaci. Nemocní s dobou studené ischémie 6–16 hodin měli absolutní riziko ztráty štěpu v prvním, pátém a desátém roce 4 %, 10 % a 20 % a riziko smrti s funkčním štěpem 1 %, 6 % a 11 %. Pacienti s ischémií v trvání 16–24 h a 24–36 h měli rizika podobná (5 %, 13 % a 24 % pro selhání štěpu a 3 %, 7 %, 13 % pro úmrtí). Rizika byla vyšší u nemocných s dobou studené ischémie delší než 36 hodin (8 %, 13 % a 36 % pro selhání štěpu a 5 %, 15 % a 22 % pro úmrtí).

Každá hodina studené ischémie zvýšila riziko ztráty funkce štěpu 1,013krát. Například nemocní s ischémií trvající 12 hodin měli o 8 % vyšší riziko než nemocní s ischémií trvající poloviční dobu ($1{,}013^{12\text{-}6}$). Tento vztah byl nezávislý na ostatních faktorech. Podobně byl zachován signifikantní vztah mezi délkou trvání studené ischémie a rizikem úmrtí pacientů s funkčním štěpem. Riziko se zvyšovalo s každou hodinou 1,018krát. Takže například nemocní s ischémií trvající 30 hodin měli o 53 % vyšší riziko úmrtí než nemocní s ischémií, která trvala 6 hodin ($1{,}018^{30\text{-}6}$). Rovněž toto riziko bylo nezávislé na ostatních faktorech. Při analýze nebylo nalezeno žádné aditivní riziko v případě ECD (extended criteria donor) dárců (tzv. marginální dárci). Výsledky analýzy tak byly zcela nezávislé na domnělých klinických parametrech ovlivňujících výsledek transplantace.

Tato práce tak poprvé prokázala, že doba trvání studené ischémie ovlivňuje střednědobé přežití štěpů i pacientů po transplantaci ledviny, a dokonce že každá hodina studené ischémie navíc představuje signifikantní riziko v porovnání s kratší ischémií.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Opožděný rozvoj funkce štěpu (DGF) představuje signifikantní riziko pro krátkodobé i střednědobé výsledky transplantací ledvin. Proto je mu recentně věnována velká pozornost z pohledu plátců a poskytovatelů zdravotní péče a samozřejmě také farmaceutických společ-

ností. Opožděný rozvoj funkce štěpu byl dokonce v roce 2014 americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) a Evropskou lékovou agenturou (EMA) schválen jako vzácné onemocnění. To proto, aby mohla být akceptována inovativní terapie ve zrychleném režimu. V současnosti tak probíhají studie s monoklonální protilátkou proti toll-like receptoru 2 (OPN-305) a rovněž s eculizumabem, tedy s látkami blokujícími terminální aktivaci komplementu. Hlavním cílem těchto studií je prokázat, že podání léků bezprostředně před reperfuzí omezí výskyt DGF tím, že zamezí důsledkům ischemicko-reperfuzního poškození, které je hlavní, nikoli však jedinou determinantou vzniku DGF. Samozřejmě je ischemicko-reperfuzní poškození ovlivněno tíží ischemického inzultu, tedy dobou studené ischémie a způsobem perfuze orgánu. Vzhledem k definovaným chirurgickým a perfuzním protokolům je ovlivnitelným faktorem prakticky doba studené ischémie. Na druhou stranu je dobře známo, že výskyt DGF je vyšší u tzv. ECD dárců (dárci s rozšířenými kritérii, tedy starší 60 let nebo 50 let, ale s hypertenzí, horší renální funkcí před odběrem nebo s cerebrovaskulární příčinou smrti mozku). Opožděný rozvoj funkce štěpu je také častější u starších příjemců mužského pohlaví, s vyšší hodnotou PRA, s delší dobou dialyzační terapie atd. Jde tedy o multifaktoriální „onemocnění".

K predikci rizika DGF slouží různé skórovací systémy, jenom některé z nich však byly validovány (Irish et al., 2003). Ve Spojených státech byl recentně zaveden Kidney Donor Profile Index (KDPI) a jeho hodnota slouží i k alokaci orgánů příjemcům s nejvyšší šancí na nejdelší funkci štěpů. Podobně histologické vyšetření štěpu před odběrem (tzv. biopsie nulté hodiny) může představovat užitečný nástroj pro posouzení rizika DGF v některých centrech. Může ale také vést k vyššímu odmítnutí štěpu pro přítomné histologické změny. Teoreticky se může uplatnit i hybridní přístup využívající jak klinické, tak i histologické parametry, včetně molekulární analýzy štěpu před transplantací (Gandolfini et al., 2014; Balaz et al., 2013; Wohlfahrtova et al., 2014).

Komentovaná studie analyzovala velkou kohortu nemocných registrovaných v databázi transplantací ledvin ve Francii. Ukázala, že doba studené ischémie je nezávislým kontinuálním rizikovým faktorem pro selhání funkce štěpu, a dokonce i pro úmrtí nemocných. V literatuře nalezneme několik podobných informací. Analýza Opelzovy databáze prokázala, že štěpy s nejdelší ischémií mají nejkratší přežití (Opelz et Dohler, 2007), nicméně tato recentní práce ukázala, že doba studené ischémie představuje kontinuální riziko a že každá hodina je důležitá. Podobně je známo, že DGF zvyšuje riziko úmrtí pacientů s funkčním štěpem, avšak nebylo známo, že studená ischémie samotná nezávisle ovlivňuje přežití nemocných.

Jak tedy máme naložit s výsledky studie Deboutové a spol.? Předně při organizaci transplantace máme zohlednit informaci, že se každá hodina studené ischémie počítá. Nemělo by tedy být akceptovatelné, že je operace posouvána do denních hodin, které jsou pro operatéry více příznivé. Podobně bychom neměli ztrácet čas samotnou alokací, váznoucí komunikací apod. Typizace HLA (human leukocyte antigen) dárce prováděná po odběru ledviny by se měla stát minulostí, podobně jako bychom měli velmi uvážlivě indikovat histologické vyšetření nulté hodiny, protože ona „nultá hodina" trvá v principu 5–6 hodin. Je třeba uvážit, jaký má pak význam posouzení morfologických změn před transplantací, když víme, že signifikantním prodloužením doby ischémie pravděpodobně zhoršíme důsledky preexistujícího poškození štěpu.

I když recentní diskuse o významu biopsií nulté hodiny nejsou uzavřeny, je možno soudit, že inovativní terapie ovlivňující DGF, uplatnění validovaných skórovacích systémů do alokace orgánu, zejména však větší ochota zkrátit dobu studené ischémie mohou příznivě ovlivnit výsledky transplantací ledvin i v případě transplantací u velmi marginálních dárců.

Literatura

Irish WD, Collum DA, Tesi RJ, et al. Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol 2003;14:2967–2974.

Gandofini I, Buzio C, Zanelli P, et al. The Kidney Donor Profile Index (KDPI) of marginal donors allocated by standardized pretransplant donor biopsy assessment: distribution and association with graft outcomes. Am J Transplant 2014;14:2515–2525.

Balaz P, Rokosny S, Wohlfahrtova M, et al. Identification of expanded-criteria donor kidney grafts at lower risk of delayed graft function. Transplantation 2013;96:633–638.

Wohlfahrtova M, Brabcova I, Zelezny F, et al. Tubular atrophy and low netrin-1 gene expression are associated with delayed kidney allograft function. Transplantation 2014;97:176–183.

Opelz G, Dohler B. Multicenter analysis of kidney preservation. Transplantation 2007;83:247–253.