

postgraduální nefrologie

číslo 1

nezávislý informační bulletin | ročník XV | březen 2017

ŘÍDÍ REDAKČNÍ RADA:

PŘEDSEDKYNĚ

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

ČLENOVÉ

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

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 LF UK Praha a 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. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.
Hemodialyzační středisko FN Hradec Králové

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

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

Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

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

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

ČK Česká nadace
pro nemoci ledvin™
Czech Kidney Foundation



3 Úvodník

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

4 Sepse a její nová definice

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

9 Gitelmanův syndrom: jak ho poznat a jak jej odlišit od jiných příčin hypokalemie?

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

13 Výsledky transplantací ledvin u starších příjemců ledvin od „extrémně marginálních“ dárců

Prof. MUDr. Ondřej Víklík, CSc.

16 Další studie ukazující na možný vliv inhibice chemokinu CCL2 na vývoj diabetické nefropatie

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

19 Infekce jaterních cyst u pacientů s ADPKD při terapii lanreotidem během multicentrické studie DIPAK-1

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

21 Epidemiologie maligních onemocnění u dialyzovaných pacientů s terminálním selháním ledvin

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

25 Vliv antikoagulační léčby z důvodu fibrilace síní na incidenci ischemických cévních mozkových příhod a krvácení u starších pacientů s chronickým onemocněním ledvin

MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

28 Výsledky léčených hypertoniků ve věku osmdesát a více let: kohortová analýza 79 376 osob

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

30 Atypický hemolyticko-uremický syndrom v těhotenství – zkušenosti s léčbou eculizumabem

MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA

KAZUISTIKY

33 Rekurentní fokálně segmentární glomeruloskleróza po transplantaci ledviny

MUDr. Jana Machová, MUDr. Mirko Bouda

NÁZOR HOSTA

36 Pacient s chronickým onemocněním ledvin a srdečním selháním z pohledu kardiologa

Doc. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA

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



MEDICAL TRIBUNE CZ

člen skupiny



Süddeutscher Verlag

Redakce: MUDr. Marta Šimůnková, Mgr. Klára Procházková, Mgr. Dagmar Fousková

Grafická úprava a zlom: David Weil

ISSN: 1214-178X

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

Copyright © 2017 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.

Vážení čtenáři,

dostává se k vám první letošní číslo časopisu *Postgraduální nefrologie*. Vzhledem k tomu, že se s ním za poslední rok událo mnoho změn, sluší se na tomto místě vás o nich informovat. Jak jste se již dočetli v prvním loňském čísle, časopis nyní vychází pouze elektronicky a na novém portálu www.postgraduálninefrologie.cz. Tato změna byla poměrně bolestná, ale naštěstí se podařilo uskutečnit ji rychle a velmi dobře díky úsilí PhDr. Petry Novákové, které za to patří dík. Návštěvnost našich stránek je vysoká a jejich nový design a jednodušší stahování článků ve formátu PDF jim nepochybně prospělo. Milým překvapením pro nás je i to, že *Postgraduální nefrologii* nechtou jen nefrologové (zejména ti před atestací), ale i řada internistů, praktických lékařů a kolegů z dalších odborností. Je to důkaz o kvalitě našich příspěvků. V letošním roce vyjdou díky podpoře firem Amgen a Teva Pharmaceuticals čtyři čísla a pevně doufáme, že i pro další roky se nám podaří získat finanční prostředky pro udržení chodu časopisu. Záštitu nad časopisem převzala kromě České nefrologické společnosti a Společnosti pro orgánové transplantace České lékařské společnosti J. E. Purkyně také Česká nadace pro nemoci ledvin.

Od ledna 2017 také došlo k obměně redakční rady časopisu. Profesor MUDr. Ondřej Viklický, CSc., který časopis několik let úspěšně vedl, opustil místo předsedy redakční rady, nadále zůstává jejím členem. Na tomto místě bych mu chtěla moc poděkovat za veškerou práci, kterou odvedl, a za úsilí, které vynaložil na to, aby v rozhodujícím momentě zajistil pro časopis financování. Novou předsedkyní jsem byla na redakční radě zvolena já a budu se snažit, aby obliba a odborná úroveň našeho časopisu zůstaly zachovány. Redakční rada také prošla rozšířením, jehož důvodem je nejenom zajištění dostatečného množství příspěvků, ale i rozšíření tematických okruhů, kterým se chceme věnovat. Novými členy redakční rady se stali prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA,

doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D., a MUDr. Ale-
na Paříková, Ph.D. Kromě redakční rady prošel obměnou i tým redaktorek v MEDICAL TRIBUNE CZ, které budou s námi na časopise spolupracovat. Šéfredaktorkou je MUDr. Marta Šimůnková, spolupracovat na *Postgraduální nefrologii* bude ještě Mgr. Klára Procházková a Mgr. Dagmar Fousková.

Protože chceme časopis posouvat dopředu a rozšířit naše vědomosti ještě dále, připravili jsme pro vás od letošního roku některé novinky. Tou hlavní je nová rubrika, která se bude jmenovat *Názor hosta*. Oslovili jsme některé přední lékaře z dalších oborů, aby zpracovali určitá témata, kde se naše obory prolínají a potkávají, a aby nám nastínilí svůj pohled na věc. Takže se můžeme těšit na články s kardionefrologickou, nefrologicko-diabetologickou a další tematikou. Doufám, že vás tyto nové příspěvky osloví. Budeme pokračovat i v prezentaci kazuistik, neboť se z počtu návštěv na webu ukazuje, že jsou velmi oblíbené. Rádi bychom ale vyzvali i vás, naše čtenáře, abyste zajímavé kazuistiky ze svých pracovišť posílali i vy. Externí přispěvatelé jsou vítáni a s redakčními úpravami vám rádi pomůžeme.

A právě proto, že časopis je tu zejména pro vás, naše čtenáře, budete osloveni s krátkým dotazníkem na výběr témat, o kterých byste se rádi dozvěděli více a chtěli je okomentovat v našich dalších číslech. Dotazník můžete vyplnit na adrese <https://goo.gl/forms/sCfLsoR7JfzeaM1z1>. Na základě výsledků ankety se pokusíme vybraným tématům věnovat větší pozornost.

Vážení čtenáři, přeji vám, abyste v našem časopise nacházeli spoustu užitečných informací a byl pro vás přínosem, a nám, členům redakční rady, šťastnou ruku při výběru příspěvků a spoustu spokojených čtenářů.

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.,
předsedkyně redakční rady Postgraduální nefrologie

Sepse a její nová definice

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.^{1,2}

¹ I. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň

² Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze

Úvod

Infekční příčiny jsou u populace pacientů starších 65 let častějším důvodem hospitalizace než srdeční selhání a infarkt myokardu dohromady.¹ U většiny pacientů s infekcí je imunitní, metabolická a hormonální odpověď přiměřená a antimikrobiální léčba je obvykle dostačující k vyléčení. V některých případech však interakce mezi patogenem a hostitelem způsobí nepřiměřenou a deregulovanou odpověď. Důsledkem je rozvoj závažné dysfunkce některých ze životně důležitých orgánů a orgánových systémů. Jinými slovy, prostá infekce se mění v sepsi, která je, na rozdíl od nekomplikované infekce, nositelem mnohem závažnějšího průběhu a celkové prognózy. Seps je jednoznačně hlavní příčinou úmrtí na infekční choroby. Každoročně na světě postihne 30 milionů pacientů, z nichž 25–30 % zemře.² Této skutečnosti odpovídají i nedávná data českého multicentrického projektu EPOSS (data-based Evaluation and Prediction of Outcome in Severe Sepsis), jenž poukazuje na 40% hospitalizační mortalitu pacientů s diagnózou těžké sepsy.³ Pacient přijatý s diagnózou sepsy má šesti- až desetinásobně vyšší riziko úmrtí než pacient s akutním infarktem myokardu a čtyř- až pětinasobně vyšší riziko, než pokud by byl přijatý s cévní mozkovou příhodou. Existuje jen málo chorobných procesů s tak vysokou mortalitou. Kvalifikované odhady a epidemiologická data dnes jasně hovoří o sepsi jako o jedné z nejčastějších příčin úmrtí vůbec. Ve vyspělých zemích se počet hospitalizovaných pacientů se sepsi za posledních osm let zdvojnásobil a je vyšší než počet hospitalizací v důsledku infarktu myokardu. Seps je ve 30–50 % příčinou všech úmrtí v nemocnicích.⁴ Infekce komplikované rozvojem sepsy také velmi negativně ovlivňují výsledky všech páteřních medicínských oborů. U pacientů s chronickým selháním funkce ledvin jsou infekce, respektive seps, druhou nejčastější příčinou smrti (po kardiovaskulárních příhodách). Zvyšuje se povědomí i o dlouhodobých důsledcích sepsy. Pacienti, kteří sepsi přežijí, trpí dlouhodobými tělesnými, mentálními a kognitivními poruchami s významnými zdravotními, sociálními a ekonomickými důsledky a mají zvýšené riziko úmrtí ještě řadu let po epizodě sepsy. Finanční náklady, které každé zdravotnictví vynakládá na léčbu sepsy během

hospitalizace, jsou enormní, dosahují 5,2 % celkových výdajů na zdravotnictví ve vyspělých zemích. V roce 2006 bylo v Evropě vynaloženo na hospitalizace způsobené sepsi odhadem 7,6 miliardy eur. Navzdory těmto alarmujícím číslům zůstává vnímání sepsy laickou i odbornou veřejností stále významně ve stínu kardiovaskulárních či onkologických onemocnění.

Nová definice sepsy

Urgentní příjmy nemocnic, stejně jako standardní oddělení, jsou častým místem úvodního vyhodnocení septických pacientů. Zřejmou výzvou je proto rozpoznání pacientů s vysokým rizikem progresu stavu nebo úmrtí, především u nemocných, kteří nejsou v úvodu zjevně kriticky nemocní. Podstatná část pacientů vyšetřovaných pro akutní infekci (36–54 %) je přijímána na standardní oddělení, přičemž jeden z pěti takových pacientů vyvine sepsi v průběhu dalších 72 hodin.⁵ Seps je také nejčastějším důvodem akutní deteriorace pacientů na standardních odděleních. Zmíněný český projekt EPOSS ukázal, že prognóza septických pacientů překládaných na jednotky intenzivní péče ze standardních stanic interních oddělení je významně horší (45,1 %) než prognóza pacientů přijímaných primárně z nízkoprahových příjmových oddělení (26,5 %).³ Správná a především včasná diagnóza sepsy, respektive časné zahájení její léčby, je základním předpokladem pro snížení vysoké úmrtnosti, nákladů na její léčbu a zlepšení dlouhodobé kvality života pacientů. Díky své heterogenitě však seps zůstává stále obtížně stanovitelnou diagnózou, neexistuje žádný zlatý standard či biomarker pro potvrzení její diagnózy. Vysokou variabilitu a míru subjektivity při stanovení diagnózy sepsy dobře dokumentuje nedávný průzkum 94 intenzivistů z akademických center, který ukázal značné interindividuální rozdíly při hodnocení pěti fiktivních, ale klinicky velmi reálných případů sepsy.⁶

Původní definice sepsy z roku 1991 (Sepsis-1) byla založena společně s přítomností infekce na kritériích systémové zánětlivé odpovědi (systemic inflammatory response syndrome, SIRS). Ke splnění diagnózy sepsy u pacienta s infekcí dostačovala dvě ze čtyř kritérií SIRS (leukocytóza, horečka, tachykardie, tachypnoe). Podstatu

definice sepse jako systémové zánětlivé odpovědi na infekci nezměnila ani aktualizace její definice z roku 2001 (Sepsis-2), kdy byla kritéria sepse doplněna o rozsáhlý seznam dalších klinických a laboratorních odchylek, jež ještě více prohlubují nízkou specifitu diagnostických nástrojů sepse. Ve snaze odlišit závažnost sepse byla do praxe uvedena klasifikace sepse (= infekce + SIRS), těžká sepse (= infekce + SIRS + akutní dysfunkce orgánů) a septický šok (= těžká sepse + hypotenze nereagující na tekutinovou resuscitaci). Kritéria SIRS však byla opakovane kritizována pro značný počet falešně pozitivních i falešně negativních případů sepse a pro přílišný důraz na koncept nadměrné zánětlivé odpovědi. Přítomnost kritérií SIRS v průběhu infekce velmi často představuje zcela fyziologickou, tj. žádoucí odpověď imunitního systému na nezávažnou infekci. Dnes je navíc známo, že zejména u starší populace nemocných s řadou komorbidit nebo u imunosuprimovaných pacientů probíhá sepse i při minimální aktivaci proinflatorních procesů a na patogenezi orgánové dysfunkce způsobené sepsí se podílí řada dalších mechanismů (metabolické, bioenergetické, antiinflatorní, hormonální apod.). Přeneseno do klinické praxe, řada nemocných s infekcí nesplní žádné z kritérií SIRS, přesto jejich stav může být komplikován rozvojem sepse nebo septického šoku (typicky pacient v dialyzační péči). Literární data ukazují, že jeden z osmi pacientů s diagnózou sepse a současně akutní orgánové dysfunkce nesplňuje ani dvě ze čtyř kritérií SIRS.⁷ V neposlední řadě původní pojetí sepse, založené na kritériích SIRS, významně ovlivnilo epidemiologická data. Masivní nárůst incidence sepse společně s poklesem její mortality v posledních deseti letech je zčásti důsledkem dilučního efektu epidemiologických dat (fenomén Willa Rogerse).

S důrazem na odlišení jinak nekomplikované infekce od sepse a s cílem poskytnout nástroj k časné identifikaci pacientů s vysokým rizikem úmrtí byla v roce 2016 v *Journal of American Medical Association* publikována nová definice sepse označovaná též jako Sepsis-3.⁸ Podkladem pro formulaci této definice byla retrospektivní analýza dat 1,3 milionu pacientů. Cílem analýzy bylo nalézt taková data, která zvýší přesnost a rychlost stanovení diagnózy sepse a umožní odlišit nekomplikovanou infekci od té, jež vede k akutní orgánové dysfunkci, a jež je tudíž spojena s významně vyšším rizikem úmrtí. **Sepse je nově definována jako život ohrožující orgánová dysfunkce způsobená deregulovanou odpovědí hostitelského organismu na přítomnost infekce.** Definice tudíž vyžaduje rozpoznání akutní orgánové dysfunkce. K tomuto účelu je určeno skóre Sequential/Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA).⁹ Pomocí bodové stupnice (0–4 body) hodnotí respirační funkce, parametry koagulace, jaterní a renální funkce, hemodynamiku a stav vědomí (např. viz <https://www.mdcalc.com/sequential-organ-failure-assessment-sofa-score>). Skóre SOFA vyžaduje řadu laboratorních testů, které nemusejí být vždy včas dostupné a jsou vhodné zejména pro prostředí jednotek intenzivní péče.

S cílem zjednodušit a zrychlit posouzení přítomnosti orgánové dysfunkce způsobené sepsí v přednemocniční péči, na urgentních příjmech a standardních odděleních doporučuje nová definice používat tzv. qSOFA (quickSOFA). Jde o třibodový systém, kde každý bod reprezentuje odchylku v jednom vitálním parametru: nízký krevní tlak (systolický krevní tlak [STK] ≤ 100 mm Hg), tachypnoe (≥ 22 dechů za minutu), změna vědomí (Glasgow Coma Scale < 15). Přítomnost dvou nebo více bodů qSOFA u pacienta s infekcí znamená vysokou pravděpodobnost sepse a významně vyšší riziko nepříznivého průběhu akutního onemocnění a je indikací k aktivnímu pátrání po dalších projevech akutní orgánové dysfunkce. Septickým šokem se nyní z pohledu nové klinické definice rozumí stav, kdy je sepse komplikována rozvojem hypotenze, která navzdory dostatečné objemové resuscitaci vyžaduje užití vazopresoru k dosažení středního arteriálního tlaku ≥ 65 mm Hg a současně je přítomna koncentrace laktátu > 2 mmol/l. Tento stav je spojen s více než 40% nemocniční mortalitou. Srovnání původních vymezení a nové definice shrnuje **obr. 1**. Ze srovnání plyne, že koncept SIRS může být užitečným nástrojem k rozpoznání infekce (ale pozor, není podmínkou!), nikoliv však diagnostickým kritériem sepse. Původní pojem *těžká sepse* nová definice již nezná, koncepčně jí v nové definici odpovídá sepse jako taková, kdy přítomnost akutní orgánové dysfunkce (jako projev deregulované odpovědi na infekci) je nyní striktním požadavkem pro stanovení její diagnózy.

Jak pracovat s novou definicí aneb sepse jako „medical emergency“

Nová definice sepse je velmi jednoduchá, nepouští se do oblastí, kterým zatím současná medicína nerozumí. Sepsis-3 umožňuje vzbudit podezření na sepsi i u pacientů, kde diagnóza infekce není klinicky jednoznačná, ale nově vzniklá a jinými příčinami nevysvětlitelná porucha funkce klíčových orgánových systémů nutí na nepoznanou infekci v rámci diferenciální diagnózy myslet (např. dialyzovaný pacient s akutní změnou stavu vědomí či hypotenzí). Silný statisticky prokázaný vztah mezi infekcí provázenou akutní orgánovou dysfunkcí a mortalitou vrací pojmu sepse potřebný respekt (na rozdíl od infekce se současnou leukocytózou a tachykardií, které stačily k definici sepse) a pro kliniky hovoří zcela srozumitelným jazykem. Je imperativem urgentnosti, nutí sepsi vnímat jako skutečnou „medical emergency“, tedy stav, který zasluhuje neodkladné zahájení diagnostického a terapeutického vedení léčby (základní trias: antimikrobiální léčba, kontrola zdroje infekce, tekutinová léčba), včetně rozvahy o dalším směřování pacienta (JIP versus standardní oddělení). Na rozdíl od původní definice klade Sepsis-3 důraz na identifikaci pacientů s vysokým rizikem dalšího zhoršení stavu a dává k tomu základní nástroj – qSOFA. Vyhodnocení tří komponent qSOFA (vědomí, dechová frekvence, krevní tlak) je dostupné během jedné až dvou minut klinického vyšetření s možností opakované reevaluace aktuálního stavu

První definice
sepsy (1991)

- I **Potvrzená/předpokládaná infekce**
- I **Kritéria SIRS (dvě nebo více):**
 - I Tělesná teplota > 38 °C nebo < 36 °C
 - I Srdeční frekvence > 90/min
 - I Dechová frekvence > 20/min nebo PaCO₂ < 32 mm Hg (4,3 kPa)
 - I Leukocytóza > 12 000/μl nebo leukopenie < 4 000/μl

Druhá definice
sepsy (2001)

- I **Potvrzená/předpokládaná infekce**
- I **Jedno či více z následujících kritérií:**
 - I **Celkové příznaky**
 - Horečka > 38,3 °C
 - Hypotermie < 36 °C
 - Srdeční frekvence > 90/min
 - Tachypnoe
 - Alterace vědomí
 - Viditelné otoky, pozitivní bilance
 - Hyperglykemie bez DM
 - I **Známky zánětu**
 - Leukocytóza > 12 000/μl
 - Leukopenie < 4 000/μl
 - > 10 % nezralých forem
 - Vzestup CRP
 - Vzestup prokalcitoninu
 - I **Hemodynamika**
 - Arteriální hypotenze
 - SvO₂ > 70 %
 - Srdeční index > 3,5 l/min/m²
 - I **Orgánové dysfunkce**
 - Arteriální hypoxemie
 - Nově vzniklá oligurie
 - Vzestup koncentrace kreatininu o 44,2 μmol/l
 - Koagulopatie
 - Trombocytopenie
 - Ileus
 - Hyperbilirubinemie
 - I **Porucha tkáňové perfuze**
 - Hyperlaktémie > 1 mmol/l
 - Snížený kapilární refill nebo mramoráž

Třetí definice
sepsy (2016)

- I **Potvrzená/předpokládaná infekce**
- I **Skóre SOFA (2 body a více):**
 - I Respirace/oxygenace (PaO₂/FiO₂)
 - I Glasgow Coma Scale
 - I Hypotenze (MAP < 65 mm Hg) či potřeba vazopresorů
 - I Jaterní funkce (bilirubin)
 - I Koagulopatie (trombocytopenie)
 - I Renální funkce (koncentrace sérového kreatininu, oligo-/anurie)
- I **Screening dle qSOFA**
 - I Alterace stavu vědomí
 - I STK < 100 mm Hg
 - I Dechová frekvence > 22/min

OBR. 1 Srovnání původních definic a nové definice sepsy

CRP – C-reaktivní protein; DM – diabetes mellitus; FiO₂ – inspirační koncentrace kyslíku; MAP – střední arteriální tlak; PaCO₂ – parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi; PaO₂ – parciální tlak kyslíku v arteriální krvi; SIRS – kritéria systémové zánětlivé odpovědi (systemic inflammatory response syndrome); SvO₂ – saturace smíšené žilní krve; STK – systolický krevní tlak.

přímo u lůžka nemocného na standardním oddělení či na příjmové ambulanci. Definice Sepsis-3 tak poskytuje klinicky užitečný koncepční rámec především pro méně zkušené lékaře či segment zdravotní péče, jakými jsou oddělení neselektovaného příjmu, přednemocniční péče či standardní oddělení. Pro tyto oblasti jednoduchá definice a klinická kritéria sepsy a septického šoku zdůrazňují tři stěžejní kroky při rutinním vyhodnocení a léčbě pacienta s podezřením na infekci: 1) stanovení diagnózy **infekce** a její včasná léčba (zahrnuje odběry k mikrobiologickému vyšetření včetně hemokultur a včasné podání vhodných antibiotik), 2) aktivní posouzení akutní **orgánové dysfunkce** k rychlé stratifikaci rizika pacienta a pojmenování stavu jako „sepsy“, 3) rozpoznání a léčbu **hypotenze** jako jednoho z klíčových určovačů prognózy pacientů s infekcí (podání vyvážených krystaloidních roztoků

a bezprostřední vyhodnocení jejich účinku, konzultace intenzivisty).

Sepse v klinické praxi není fenoménem „vše, nebo nic“. Je nutné počítat se značně rozsáhlou „šedou zónou“ v jejím rozpoznání. Budeme nadále konfrontováni s významnou subpopulací pacientů, na kterou nebude pasovat žádná z definic sepsy, přesto tímto syndromem budou trpět. Budou to především pacienti, u kterých je sepsy komplikací jiného či jiných závažných akutních či chronických stavů. Podobně jako absence kritérií SIRS, ani nesplnění kritérií qSOFA nevylučuje sepsi (např. pacient s infekcí a současnou trombopenií a akutním poškozením ledvin), a naopak jejich přítomnost není jejím absolutním synonymem navzdory současně přítomné infekci (např. ovlivnění kvality vědomí medikací, v perioperačním období, chronickým kognitivním deficitem, tachy-

pnoe způsobená anxiétou, bolestí, exacerbací chronické obstrukční plicní nemoci). Axiomem pro praxi zůstává, že pokud vznikne důvodné klinické podezření na rozvoj sepse (pacient „vypadá nemocně“ nebo „se neočekávaně náhle zhorší“ a nemáme pro to jiné vysvětlení), je třeba vždy postupovat bez ohledu na naplnění či nenaplnění diagnostických kritérií (ať ve smyslu qSOFA, či původního konceptu SIRS). Stejně tak nesplnění kritérií v rámci qSOFA nemůže pacienta s předpokládanou či potvrzenou infekcí automaticky vylučovat z úvah o rizikovitosti a přínosu z léčby na jednotce intenzivní péče.

Lze usuzovat, že pro zkušeného lékaře a zejména pro lékaře na jednotkách intenzivní péče nebude nový koncept představovat žádnou zásadní změnu v klinickém rozhodování a postupu. Časné rozpoznání sepse a posouzení její závažnosti zůstane pro erudovaného klinika i nadále záležitostí podvědomé aplikace bayesovského modelu – hypotéza H platí, tj. pacient má pravděpodobně sepsi, pokud pozorujeme evidenci E, tj. soubor klinických a komplementárních dat. Součástí takového souboru je simultánní vyhodnocení řady základních klinických informací – vitálních funkcí, přítomnosti a míry systémové zánětlivé odpovědi (biomarkery zánětu a infekce, např. jinou váhu bude mít informace o CRP 500 mg/l s leukocytózou $35 \times 10^9/l$ ve srovnání s CRP 50 mg/l a leukocytózou $12 \times 10^9/l$), pečlivé zhodnocení ukazatelů hemodynamiky, orgánové dysfunkce a tkáňové perfuze.

Technologiemi odsouvané pečlivé klinické vyšetření („head-to-toe“), využívající naše základní smysly, nadále zůstává zcela zásadním pro vyhodnocení rizika septického pacienta. Periferní tkáně, například kůže, jsou mezi prvními, kde lze klinicky zaznamenat projevy alterované hemodynamiky a tkáňové perfuze u těžkých infekcí. Tři jednoduché a za každé situace vyhodnotitelné varovné známky zahrnují: 1) Výskyt skvrnitých změn barvy kůže (mramoráž) přítomných typicky v oblasti kolen, případně prstů a uší. Jednoduché skóre od 0 do 5 dle velikosti postižené oblasti od kolen směrem do periferie úzce koreluje s mortalitou, nezávisle na systémové hemodynamice.¹⁰ Vysoké skóre po šesti hodinách od úvodní hemodynamické resuscitace je silným prediktorem čtrnáctidenní mortality.¹⁰ 2) Opožděný kapilární návrat, tj. rychlost obnovy prokrvení nehtového lůžka po jeho pětisekundovém stlačení. Jeho prodloužení (uniformní validovaná časová definice chybí, uvádí se hraniční hodnota 2,5–4,5 sekundy) u obecné populace akutně nemocných koreluje se závažností orgánové dysfunkce, predikuje mortalitu, a naopak jeho normalizace je spojena s lepším přežitím.¹¹ 3) Teplotní rozdíl mezi předloktím a prsty („chladná akra“), ať již subjektivně posouzený, či exaktně změřený. Rozdíl větší než 4 °C je známkou významné periferní vazokonstrikce.¹²

Kromě vyhodnocení vitálních funkcí, hemodynamiky a posouzení periferní perfuze je třetím důležitým krokem vyšetření koncentrace laktátu. Laktát má u septických stavů stejnou důležitost jako vysoce senzitivní troponin u akutních koronárních syndromů. Je klíčovým marke-

rem metabolického buněčného stresu. Jeho normální koncentrace jsou s určitou nadsázkou relativní zárukou fyziologické rezervy. Naopak i mírně zvýšená koncentrace laktátu (2,1–3,9 mmol/l) je spojena s vyšší mortalitou, přičemž riziko úmrtí strmě stoupá při koncentracích laktátu > 4 mmol/l. Vyšetření laktátu má význam nejen u hypotenzních pacientů, kde zvýšené hodnoty po úvodní tekutinové resuscitaci potvrzují rozvoj septického šoku („overt shock“). Mimořádný přínos má jeho stanovení u další podskupiny septických pacientů s vysokým rizikem nepříznivého průběhu, u tzv. okultního či utajeného šoku. Jde o fenotyp sepse charakterizovaný normálním krevním tlakem, u něhož nemusejí být přítomny ani jiné známky akutní orgánové dysfunkce či klinické projevy šoku. Pamatujme, že septický pacient může být „nemocnější“, než v danou chvíli vypadá. Tato situace nastává téměř u poloviny septických pacientů, kteří nemají STK < 90 mm Hg. Zvýšené koncentrace laktátu u jinak normotenzních pacientů společně s hypertermií představují silné prediktory časného (do 72 hodin) rozvoje septického šoku navzdory účinné a včasné antibiotické léčbě.^{13,14} Tato podskupina nemocných vyžaduje velmi pečlivé vyhodnocení, nejlépe ve spolupráci s intenzivistou. Pokud se z jakéhokoliv důvodu (dobře v dokumentaci uvedeného) rozhodneme takového pacienta přijmout na standardní oddělení, je nezbytné zajistit jeho pečlivé sledování a časné časté zhodnocení vlivu poskytované léčby. Existuje i skupina pacientů, kteří mají perzistující hypotenzi a zcela normální koncentrace laktátu. Bylo by však chybou z uvedených informací vyvodit závěr, že se nejedná o emergentní situaci, jež nevyžaduje proaktivní přístup. Tato skupina má sice lepší prognózu, ale riziko nepříznivého průběhu stále existuje. Užitečnou může být informace, že pro stanovení koncentrace laktátu dobře poslouží i venózní krev. Vhodné je laktát odebrat po zaškrcení končetiny jako první, ale obecně krátké zaškrcení neovlivňuje výsledek. Vzhledem k dostupnosti POCT analyzátorů krevních plynů na urgentních příjmech je výsledek k dispozici během minut.

Izolované hodnocení jakéhokoliv klinického či laboratorního ukazatele není dostatečně senzitivním ani specifickým nástrojem k definitivnímu posouzení tkáňové perfuze. V multimodálním pojetí jde však o jednoduché, opakovaně snadno vyhodnotitelné a významné varovné známky, které umožňují ve většině případů rychlou triáž jakéhokoliv pacienta s akutním zhoršením stavu. Podobně jejich vývoj po úvodní intervenci je důležitým signálem úspěšnosti/neúspěšnosti přijatých léčebných opatření. Nicméně i pacient s rezolucí varovných známek v reakci na úvodní léčbu zasluhuje častou reevaluaci během prvních 48 hodin hospitalizace.

Klíčové body na závěr:

- Sepse je hlavní příčinou úmrtí na infekční choroby.
- Sepsi je nutné vnímat jako „medical emergency“, tedy stav, který vyžaduje neodkladné zahájení diagnostické

kého a terapeutického vedení léčby, včetně rozvahy o dalším směřování pacienta.

- Sepsis je nově definována jako život ohrožující orgánová dysfunkce způsobená deregulovanou odpovědí hostitelského organismu na přítomnost infekce.
- Nová definice neznamená změnu v doporučených léčebných postupech.
- Pamatujeme, že septický pacient může být „nemocnější“, než v danou chvíli vypadá.
- Důvodné klinické podezření na rozvoj sepsise (pacient „vypadá nemocně“ nebo „se neočekávaně náhle zhorší“ a nemáme pro to jiné vysvětlení) opravňuje k aktivním krokům bez ohledu na naplnění či nenaplnění kritérií definice.
- Sepsis-3 = tři základní kroky zahrnující 1) stanovení diagnózy infekce, včetně její včasné léčby; 2) posou-

zení akutní orgánové dysfunkce k rychlé stratifikaci rizika pacienta; 3) rozpoznání a bezprostřední léčbu hypotenze.

- Při rozvoji nově vzniklé poruchy orgánových funkcí vždy zvážit infekci jako možnou příčinu zhoršení klinického stavu.
- Vyhodnocení qSOFA společně s klinickými známkami periferní hypoperfuze a stanovením koncentrace laktátu představuje základní úvodní nástroj pro bezpečnou triáž pacientů s podezřením na sepsi.
- Podceňovanou proměnou v úvodním vyhodnocení pacienta je hypotenze. Pozdní korekce hypotenze je silným nezávislým faktorem mortality.
- Pacient s přítomností uvedených „red flags“ vyžaduje aktivaci procesu/systému: příjmový lékař → intenzivist, lékař standardního oddělení → intenzivist.

LITERATURA

1. Goto T, Yoshida K, Tsugawa Y, et al. Infectious Disease-Related Emergency Department Visits of Elderly Adults in the United States, 2011–2012. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:31–36.
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;193:1–61.
3. Uvzl R, Adamus M, Cerny V, et al. Patient survival, predictive factors and disease course of severe sepsis in Czech intensive care units: A multicentre, retrospective, observational study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016;160:287–297.
4. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA* 2014;312:90–92.
5. Glickman SW, Cairns CB, Otero RM, et al. Disease progression in hemodynamically stable patients presenting to the emergency department with sepsis. *Acad Emerg Med* 2010;17:383–390.
6. Rhee C, Kadri SS, Danner RL, et al. Diagnosing sepsis is subjective and highly variable: a survey of intensivists using case vignettes. *Crit Care* 2016;20:89.
7. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015;372:1629–1638.
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–810.
9. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998;26:1793–1800.
10. Ait-Oufella H, Joffe J, Boelle PY, et al. Knee area tissue oxygen saturation is predictive of 14-day mortality in septic shock. *Intensive Care Med* 2012;38:976–983.
11. Ait-Oufella H, Bige N, Boelle PY, et al. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med* 2014;40:958–964.
12. Lima A, Jansen TC, van Bommel J, et al. The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 2009;37:934–938.
13. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 2015;43:567–573.
14. Glickman SW, Cairns CB, Otero RM, et al. Disease progression in hemodynamically stable patients presenting to the emergency department with sepsis. *Acad Emerg Med* 2010;17:383–390.

Gitelmanův syndrom: jak ho poznat a jak jej odlišit od jiných příčin hypokalemie?

Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D, et al.

Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) consensus conference. Kidney International 2017;91:24–33.

Gitelmanův syndrom (GS) je relativně vzácné autozomálně recesivně dědičné onemocnění, které patří mezi tzv. salt-losing nephropathies, tedy tubulopatie s vysokými ztrátami soli do moči. S prevalencí výskytu 1–10/40 000 jedinců patří mezi nejčastější vrozená tubulární onemocnění (častější je výskyt v Asii). Typicky se GS projevuje jako hypokalemická metabolická alkalóza spolu s hypomagnezemií a hypokalciurií. Hypomagnezemie však může u některých jedinců chybět a výskyt hypokalciurie bývá variabilní (od velmi nízkých až skoro k normálním hodnotám exkrece kalcia). Onemocnění je způsobeno inaktivačními mutacemi v genu *SLC12A3*, a pokud postihuje obě alely, dochází k poruše funkce thiazid-senzitivního $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ kotransportéru (NCCT) lokalizovaného v apikální membráně tubulárních buněk distálního stočeného kanálku. Do současné doby bylo identifikováno kolem 350 různých mutací v tomto genu. Většina nemocných jsou heterozygoti, ale u celé řady nemocných s jasnou klinickou manifestací byla nalezena mutace jen na jedné alele.

Gitelmanův syndrom je považován za benigní formu „salt-losing“ nefropatií, které se většinou začnou manifestovat v adolescentním až dospělém věku. Zvýšené ztráty Na^+ a Cl^- způsobují hypovolemii a sekundární aktivaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS). V důsledku toho se kompenzatorně zvyšuje reabsorpce Na^+ ve sběrných kanálcích vybalancovaná zvýšenou sekrecí iontů K^+ a H^+ , což je příčinou hypokalemické alkalózy. I přes relativně benigní průběh onemocnění s malými či žádnými symptomy choroby někteří autoři poukazují na to, že GS může vést ke zhoršení kvality života nemocných a také ke zvýšenému výskytu depresí u těchto pacientů.¹

Zvýšená exkrece Mg^{2+} do moči je způsobena snížením jeho reabsorpce v distálním stočeném kanálku kanálem TRPM6, jehož exprese je u pacientů s GS defektní (etiologie není zcela jasná, ale je zde možný spolupodíl mutací v genu pro claudin-16).² Vzhledem k tomu, že se tento kanál nachází i v duodenu, ovlivňuje hypomagnezemií pravděpodobně i snížená resorpce Mg^{2+} ve střevě.

TAB. 1 Klinické manifestace a příznaky u pacientů s Gitelmanovým syndromem

Velmi časté příznaky > 50 % nemocných	Časté příznaky 20–50 % nemocných	Občasný výskyt < 20 % nemocných	Vzácné (kazuistická sdělení)
Touha po soli	Slabost, malátnost	Výskyt onemocnění před šestým rokem života	Záchvaty křečí
Křeče, svalová slabost	Polyurie	Neprospívání	Komorová tachykardie
Únava	Artralgie	Růstová retardace	Rabdomyolýza
Závratě	Chondrokalcinóza	Pozdní nástup puberty	Neostře vidění
Nykturie	Prodloužení intervalu QT	Karpopedální spazmy, tetanie	Sklerochoroidální kalcifikace
Žízeň, polydipsie	Epizody febrilií	Vertigo, ataxie	Pseudotumor cerebri
Parestezie, poruchy citlivosti		Zvracení, zácpa	
Palpitace		Paralýza	
Hypotenze		Enuréza	

TAB. 2 Diagnostická kritéria Gitelmanova syndromu

Kritéria podporující diagnózu GS

- Chronická hypokalemie ($S-K < 3,5$ mmol/l) s neadekvátně zvýšenými renálními ztrátami draslíku ($K/\text{kreatinin}$ ze vzorku moči $> 2,0$ mmol/mmol)
- Metabolická alkalóza
- Hypomagnezemie ($S-Mg < 0,7$ mmol/l) s neadekvátně zvýšenými renálními ztrátami magnezia (frakční exkrece $Mg > 4$ %)
- Hypokalciurie ($Ca/\text{kreatinin}$ ze vzorku moči $< 0,2$ mmol/mmol) u dospělých pacientů
- Vysoká koncentrace reninu v plazmě
- Frakční močová exkrece chloridů $> 0,5$ %
- Nízký krevní tlak
- Normální nálet z USG ledvin

Faktory či příznaky svědčící proti diagnóze GS

- Léčba thiazidovými diuretiky či laxativy
- Rodinná anamnéza s renálním onemocněním dědicím se autozomálně dominantní formou
- Absence hypokalemie; nekonzistentní hypokalemie při absenci substituční terapie
- Nepřítomnost metabolické alkalózy
- Nízké koncentrace reninu v plazmě
- Nízká koncentrace draslíku v moči ($K/\text{kreatinin}$ ze vzorku moči $< 2,0$ mmol/mmol) a normo- či hyperkalciurie
- Hypertenze či zvýšené množství extracelulární tekutiny
- Přítomnost nefrokalcinózy, nefrolitiázy či renálních cyst při USG ledvin
- Anamnéza polyhydramnionu v prenatálním období
- Manifestace před třetím rokem života

Kritéria pro potvrzení diagnózy GS

- Identifikace inaktivační mutace v genu *SLC12A3* na obou alelách

GS – Gitelmanův syndrom; USG – ultrazvukové vyšetření

Protože povědomí o tomto onemocnění je stále poměrně malé a neexistovala shoda na tom, jak toto onemocnění diagnostikovat a pacienty léčit a vyšetřovat, zorganizovala pracovní skupina v rámci iniciativy KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) konferenci expertů zaměřenou na tuto problematiku. Výsledkem je komentovaná publikace, která shrnuje některé kontroverzní body a dává určitá doporučení pro klinickou praxi.

Typické projevy onemocnění a frekvence jejich výskytu jsou popsány v **tab. 1**. Diagnostická kritéria GS pak stručně shrnuje **tab. 2**.

Diferenciální diagnóza GS zahrnuje zejména klasickou formu Bartterova syndromu (BS, typ III). Hlavní odlišení od BS spočívá v nález hypokalciurie, hypomagnezemie ($< 0,65$ mmol/l) a hypermagneziurie s frakční exkrecí magnezia > 4 % u Gitelmanova syndromu. Rozlišení ale vždy musí přinést genetické potvrzení diagnózy. Dříve doporučovaný test s použitím hydrochlorothiazidu se dnes již nedoporučuje z důvodu jeho rizikovosti (možnost prohloubení deficitu iontů a dehydratace). Stejně tak se nedoporučuje provádět renální biopsii u malého počtu nemocných s GS, kteří mají proteinurii (bývá tubulárního charakteru při hypokalemické tubulopatii/nefropatii). Hypokalemická metabolická alkalóza s hypertenzí a zvýšenou kaliurií může být projevem primárního hyperaldosteronismu, Cushingova či Liddleova syndromu, kongenitální adrenální hyperplazie či stenózy renální tepny. Snížení

koncentrace ionizovaného kalcia spolu s hypomagnezemií doprovází časné pooperační období po paratyreoidektomii, kdy ale většinou pozorujeme i hyperfosfatemii. Familiární hypomagnezemie s hyperkalciurií a nefrokalcinózou bývá způsobena mutací v genu *CLDN16* pro claudin-16 a ovlivňuje již zmíněný kanál TRPM6. Prognóza tohoto onemocnění je ale výrazně horší než u GS, a stav řady nemocných progreduje (zejména kvůli nefrokalcinóze) do stadia terminálního selhání ledvin. Odlišení těchto dvou chorob za situace, kdy není přítomna nefrokalcinóza, je možné prakticky jen geneticky.

Z dalších geneticky podmíněných chorob je možné zmínit mutace v genu *HNF1B*, kódujícím transkripční faktor HNF-1 β (HNF-hepatocyte nuclear factor). Nemocní s mutacemi v tomto genu mohou imponovat jako pacienti s GS kvůli přítomnosti hypomagnezemie, ale další klinické projevy jsou odlišné (přítomnost MODY [maturity-onset type diabetes of the young] diabetu, časné renální postižení s přítomností cyst, autozomálně dominantní typ dědičnosti, různé urogenitální malformace). Stejně tak syndrom EAST (epilepsie, ataxie, senzoricko-neurální hluchota, tubulopatie) může být spojen s některými iontovými změnami podobně jako GS, ale má řadu extrarenálních projevů a je spojen s mutacemi v genu *KCNJ10* (kódujícím kaliový kanál *KCNJ10/Kir-4*). V diferenciální diagnóze je třeba vzít v úvahu i celou řadu dalších chorob, které vedou k tubulointerstickálnímu postižení (TI) a mohou způsobit

iontové změny (např. Sjögrenův syndrom), a některé léky, jež blokují funkčnost kanálu NCCT.

Všichni nemocní splňující klinická a laboratorní kritéria pro GS by měli být geneticky testováni na přítomnost mutace v genu *SLC12A3*. Pokud nebude nalezena mutace (pravděpodobnost 20–30 %), je vhodné ještě doplnit genetickou analýzu o mutace v genu *CLCNKB* a *HNF1B*. Nové genetické techniky typu sekvenování nové generace (new generation sequencing, NGS) dnes již umožňují mnohem rychlejší diagnostiku a nabízejí i vyšetření určitého panelu mutací, které by se ke GS mohly vztahovat.

U pacientů s GS neomezujeme jejich potřebu soli, a naopak je nabádáme, aby solili dle potřeby. V léčbě GS pak je nutné suplementovat především ionty hořčíku, což rovněž vede ke kompenzaci močových ztrát chloridů a zlepšuje i odpověď na podávaný draslík. Z přípravků dáváme přednost chloridu hořečnatému či glycerofosfátu hořečnatému, dále pak organickým solím (aspartátu, citrátu, laktátu),

kteří ale někdy mohou vyvolávat průjem. Celkovou denní dávku 300 mg ($12,2 \text{ mmol Mg}^{2+}$) rozdělujeme do dvou až tří denních porcí podávaných s jídlem. Trvalá suplementace hořčíku upravuje hypomagnezémii a je prevencí tetanie. Tím se rovněž snižuje deficit draslíku v organismu, i když běžně bývá nutné suplementovat i draslík. Podáváme ho zejména ve formě kalium chloridu, což částečně zmírňuje již tak významnou metabolickou alkalózu. Tablety nepodáváme na lačný žaludek, aby nedráždily žaludeční sliznici a byly lépe tolerovány; popřípadě je možné chlorid draselný (KCl) podat ve formě sirupu. Dávku titrujeme dle laboratorních hodnot. Intravenózní suplementace, zejména kalia, bývá nutná v případech poruchy srdečního rytmu, výskytu kvadruplegie, respiračního selhávání či rabdomyolýzy a někdy jako prevence arytmií v perioperačním období. Základem léčby chondrokalcinózy je suplementace magnezia. Při akutních symptomech s bolestmi pak často pomohou nesteroidní antiflogistika či kolchicin.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná práce přináší velmi užitečný přehled o klinických projevech, možnostech diagnostiky a doporučeních pro léčbu nemocných s Gitelmanovým syndromem. Poukazuje také na úskalí, která jsou s diagnostikou a léčbou této choroby spojena.

Z klinické praxe dobře víme, že normalizace iontových změn je často velmi obtížná a že u většiny nemocných se musíme spokojit s kalemii kolem 3 mmol/l a magnezemií kolem 0,6 mmol/l; v řadě případů ale těchto hodnot nedosáhneme a snaha o navýšení suplementace léky vede k jejich horší toleranci s četnými nežádoucími projevy léčby (žaludeční ulcerace, zvracení, průjemy).

V některých studiích je popisován pozitivní vliv léků blokujících osu RAAS, které vedou ke zvýšení koncentrace draslíku (např. podáváním inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu či antagonistů aldosteronu – spironolaktonu či eplerenonu). Snížení aktivity této osy může mít určitý kardioprotektivní účinek, ale bývá často spojeno s výskytem symptomatické hypotenze, zhoršením únavy a zvýšením ztrát chloridů do moči. U velmi těžkých forem onemocnění lze zkusit podávat i inhibitory cyklooxygenázy 1 (indometacin), které mohou částečně snížit vylučování sodíku, a tím následně i sekreci draslíku. Jejich vliv je však omezený, lépe fungují u neonatálních forem BS (u těch je, na rozdíl od GS, zvýšená močová sekrece prostaglandinu E_2 , kterou indometacin blokuje). Při této léčbě je navíc nutné pečlivě monitorovat případné nežádoucí účinky léku na trávicí ústrojí a také glomerulární filtraci. V nedávno publikované otevřené, randomizované studii se zkříženým uspořádáním se u 30 pacientů s GS srovnával vliv indometacinu (podávaného v jedné denní dávce 75 mg), eplerenonu (150 mg) a amiloridu (20 mg) na hypokalemii v průběhu šestitýdenní léčby.³ Léky byly podávány ke standardní suplementaci kalia a magnezia. Všechny léky vedly ke zvýšení sérové koncentrace kalia o cca

0,3 mmol/l. Zatímco amilorid a eplerenon vedly ke zvýšení odpadů sodíku, a tím k větší volumové depleci, indometacin byl spojen s poklesem glomerulární filtrace a u třetiny pacientů s gastrointestinální intolerancí. Všechny tři léky tedy měly podobný vliv na korekci hypokalemie, ale je nepochybné, že indometacin a další nesteroidní antiflogistika by měly být dlouhodobě podávány s velkou opatrností s ohledem na jejich nežádoucí účinky.

Odlišení od jiných tubulopatií se zvýšenými ztrátami soli (zejména BS) není vždy jednoduché. U malé části nemocných s GS byla prokázána přítomnost mutace v genu *CLCNKB*, který kóduje chloridový kanál CLC-Kb, lokalizovaný jak v distálním stočeném kanálku (těsně vedle kanálu NCCT), tak také ve vzestupné části Henleovy kličky.⁴ To může způsobit, že tito jedinci mají jakýsi „překryvný“ syndrom mezi BS a GS (GS-like fenotyp) s velmi variabilní fenotypovou manifestací (od neonatálního BS na jedné straně ke GS na straně druhé).⁵ Mutace v tomto genu by měly být vyšetřovány u všech nemocných s GS, zejména pak tam, kde nebyla prokázána mutace v genu *SLC12A3*, což potvrzují i naše pozorování.⁶ Je třeba také počítat s tím, že u 15–20 % pacientů s GS nalezneme kauzální mutaci jen na jedné alele, jelikož druhá se nejspíše nachází v regulačních oblastech genu (včetně intronů) anebo v jiných genech.

Projevy GS mohou být iatrogeně navozeny celou řadou léků, ale nejčastěji se s nimi setkáváme při chronickém abúzu diuretik thiazidového typu anebo laxativ (tab. 3). Při podezření na abúzus diuretik (zejména u mladých žen) je vhodné opakovaně vyšetření moči na stanovení jejich metabolitů. Laboratorně může pomoci zejména koncentrace vylučovaných chloridů; při GS jsou hodnoty chloridů v moči normální, nebo jen mírně zvýšené, zatímco diuretika zvyšují frakční exkreci

chloridů několikanásobně nad normu. Pomoci může i test s intravenózně podaným furosemidem, který v případě GS nezvyšuje natriurezu ani kaliurii, zatímco při abúzu thiazidů se obojí

signifikantně zvýší. Abúzus laxativ většinou bývá doprovázen metabolickou acidózou (ztrátami bikarbonátů stolicí) a poměr K^+ /kreatinin v moči bývá nižší než 1,5.

TAB. 3 Léky, jejichž podávání je nejčastěji provázeno možností rozvoje hypokalemie a hypomagnezemie

Místo účinku	Lékové skupiny a léky
Hypokalemie	
Přesun z extracelulárního kompartmentu do intracelulárního	Betablokátory, inzulin s glukózou Teofylin, kofein Vysoké dávky verapamilu Bikarbonát sodný
Extrarenální ztráty	Laxativa
Renální ztráty	
I Antimikrobiální léky	Nafcilin, ampicilin, penicilin, aminoglykosidy, amfotericin B, foscarnet
I Diuretika	Acetazolamid, kličková diuretika, thiazidy, mannitol
I Mineralokortikoidy	Fludrokortizon
I Antiepileptika	Topiramat
Hypomagnezemie	
Extrarenální	Inhibitory protonové pumpy
Renální	
I Antimikrobiální léky	Aminoglykosidy, pentamidin, amfotericin B, foscarnet, antiretrovirotika (HAART)
I Diuretika	Furosemid, thiazidy
I Onkologické léky	Cisplatina Inhibitory tyrozinkinázy
I Imunosupresiva	Kalcineurinové inhibitory Mykofenolát mofetil Anti-EGF receptory (cetuximab, panitumumab)

EGF – epidermální růstový faktor (epidermal growth factor); HAART – vysoce účinná antiretrovirální terapie (highly active antiretroviral therapy)

LITERATURA

1. Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, et al. Yale Gitelman's and Bartter's Syndrome Collaborative Study Group. Gitelman's syndrome revisited: an evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int* 2001;59:710–717.
2. Graziani G, Fedeli C, Moroni L, et al. Gitelman syndrome: pathophysiological and clinical aspects. *QJM* 2010;103:741–748.
3. Blanchard A, Vargas-Poussou R, Vallet M, et al. Indomethacin, amiloride, or eplerenone for treating hypokalemia in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:468–475.
4. Peters M, Jeck N, Reinalter S, et al. Clinical presentation of genetically defined patients with hypokalemic salt-losing tubulopathies. *Am J Med* 2002;112:183–190.
5. Knoers NV, Levchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:22.
6. Ryšavá R, Reiterová J, Urbanová M, et al. Gitelmanův syndrom jako častá příčina hypokalemie a hypomagnezemie. *Vnitř Lék* 2016;62(Suppl. 6):6S78–6S83.

Výsledky transplantací ledvin u starších příjemců ledvin od „extrémně marginálních“ dárců

Peters-Sengers H, Berger SP, Heemskerk MB, et al.

Stretching the Limits of Renal Transplantation in Elderly Recipients of Grafts from Elderly Deceased Donors. J Am Soc Nephrol 2017;28:621–631.

Transplantace ledviny u starších příjemců poskytuje výhodu zlepšeného přežívání v porovnání s pacienty čekajícími na transplantaci při dialyzační léčbě. Protože populace stárne a vhodných orgánů k transplantaci je nedostatek, jsou nyní jako dárci akceptovány i osoby starší s komorbiditami označované jako dárci s rozšířenými kritérii. V letech 2011 a 2013 bylo v Nizozemsku 54 % zemřelých dárců po smrti oběhu (donors after circulatory death, DCD), v minulosti byly tyto osoby označovány jako dárci se smrtí srdce. Použití ledvin od těchto dárců zlepšuje přístup nemocných k transplantacím ledvin, nicméně je častěji pozorován opožděný rozvoj funkce štěpu ve srovnání s ledvinami odebranými od dárců po smrti mozku (donors after brain death, DBD). Současné analýzy neukázaly rozdíly mezi DCD a DBD dárci, kteří byli starší 60 let. Situace v Nizozemsku ale může být odlišná, protože ledviny od dárců starších 65 let (DCD i DBD) jsou alokovány příjemcům starším 65 let v rámci programu Eurotransplant Senior Program (ESP). Cílem tohoto programu je přizpůsobit předpokládanou dobu funkce štěpu věku příjemce, který má rovněž omezenou předpokládanou dobu dožití. Hlavním principem programu je absence výběru příjemce podle míry shody v HLA s cílem co nejvíce zkrátit dobu studené ischemie, protože je vybírán lokální příjemce a ledvina necestuje. Všichni starší nemocní jsou zařazeni na čekací listinu Eurotransplantu, v programu ESP jsou zařazeni i starší neimunizovaní příjemci bez anti-HLA protilátek. Alokační ledviny v programu ESP je založena na míře urgencye definované dobou dialyzační léčby. Program ESP zvyšuje dostupnost starších dárců, což snižuje dobu čekání na transplantaci. Není jasný osud starších příjemců a starších štěpů, pokud byly odebrány od dárců kategorie DCD (po smrti oběhu). Proto byla provedena studie, která využila nizozemského transplantčního registru s cílem analyzovat výsledky nemocných starších 65 let, kteří podstoupili transplantaci ledviny od dárců starších 65 let v obou kategoriích, DBD a DCD. Výsledky byly srovnány s příjemci staršími 65 let, kterým byla transplanto-

vána ledvina od dárců DBD mladších 65 let. Autoři studie testovali hypotézu, že výsledky transplantací ledvin u starších příjemců od mladších i starších dárců DBD a DCD jsou podobné. Navíc ještě autoři srovnali výsledky přežití starších nemocných na čekací listině s výsledky nemocných mladších 65 let, kterým byla transplantována ledvina od dárců DBD a DCD mladších 65 let.

Nizozemský transplantční registr obsahuje data od všech osmi transplantčních center. Pro studii byla použita data od 3 654 nemocných, kteří podstoupili první transplantaci ledviny od dárců DBD nebo DCD. Dárci DCD byli všichni kategorie 3, což znamená odběr orgánu po kontrolované smrti oběhu, a to v období mezi lednem 2002 a lednem 2012. Nebyly analyzovány výsledky transplantací ledvin dárců starších 65 let příjemcům mladším 65 let, protože se jednalo jenom o malý počet (57) transplantací. Data z nizozemského registru RRT byla použita k evaluaci přežití dialyzovaných nemocných starších 65 let, kteří byli zařazeni na čekací listinu k první transplantaci ledviny (n = 504).

Medián věku starších příjemců byl 68 let a mladších příjemců 48 let. Dárci DCD byli častěji muži, zvláště ve starší skupině. Medián doby studené ischemie u transplantací ledvin od starších dárců DBD byl 14,9 hodiny a 17,5 hodiny v případě dárců DCD. Celkem 30,2 % transplantací ledvin v rámci programu ESP mělo dobu studené ischemie mezi 18–24 hodinami a 6,1 % mělo ischemii delší než 24 hodin. Doba, kterou pacienti strávili na dialýze, byla kratší u nemocných v programu ESP, funkce transplantované ledviny na konci sledování byla signifikantně nižší.

Primární afunkce (nikdy nefungující štěp) byla pozorována u 12,4 % starších příjemců ledvin dárců DCD, u 9,8 % starších příjemců ledvin mladších dárců DCD, 8 % ledvin mladších dárců DBD a 5,7 % ledvin starších dárců DBD. Logistická regrese neodhalila žádné rozdíly mezi subpopulacemi starších příjemců.

Starší příjemci ledvin starších dárců DCD měli vysoký výskyt (74,1 %) opožděného rozvoje funkce štěpu (definovaného jako dialýza v prvním týdnu po transplantaci) a 69,6 % starších příjemců ledvin mladších DCD dárců. Ve srovnání s mladšími dárci DBD znamenala transplantace ledvin dárce DCD 10,43krát a 14,87krát vyšší riziko opožděného rozvoje funkce štěpu pro ledviny mladších i starších dárců DCD.

Výskyt rejekcí byl 23,9 % v případě starších příjemců ledvin starších dárců DCD, zatímco u starších příjemců ledvin mladších dárců DBD došlo k rejekci jenom v 10 % případů. Riziko vzniku rejekce bylo u starších příjemců ledvin starších dárců DCD 2,8krát vyšší.

Pouze 39,7 % starších příjemců ledvin starších dárců DCD žilo s funkčním štěpem po pěti letech od transplantace, kdežto v případě transplantace ledviny staršího dárce DBD starším příjemcům to bylo 52,7 %. Po pěti letech žilo 61,9 % starších příjemců ledvin mladších dárců DCD s funkčním štěpem, u příjemců ledvin mladších dárců DBD to bylo 61,5 %. Regresní analýza ukázala, že riziko selhání štěpu po pěti letech se neliší mezi transplantacemi ledvin starších dárců DCD a ledvin mladších dárců DBD starším příjemcům ($p = 0,07$)

Pětileté přežití příjemců bylo nejnižší ve skupině s ledvinami starších dárců DCD (50,9 %) oproti skupině se

štěpy starších dárců DBD (55 %), štěpy mladších dárců DCD (68,6 %) a štěpy mladších dárců DBD (68,7 %). Riziko úmrtí v pěti letech bylo 1,86krát vyšší u příjemců ledvin starších dárců DCD v porovnání s příjemci ledvin mladších dárců DBD. Tento rozdíl byl patrný již rok po transplantaci.

Ve srovnání s pacienty, kteří byli léčeni dialýzou a byli zařazeni na čekací listinu, byla mortalita od začátku dialýzy do pěti let po transplantaci jenom mírně vyšší u příjemců ledvin starších dárců DCD (64,5 %) oproti příjemcům ledvin starších dárců DBD (60,4 %). U starších příjemců, kteří nepodstoupili transplantaci a byli pouze dialyzováni, bylo přežití nemocných podobné (61,3 %). U starších příjemců ledvin mladších dárců DBD byla mortalita do pěti let po transplantaci virtuálně stejná jako u starších příjemců ledvin mladších dárců DCD (49,8 a 49,9 %). Pokud by tito nemocní nepodstoupili transplantaci, byla by mortalita na dialýze vyšší (63 %).

Třiašedesát procent starších příjemců ledvin starších dárců DCD mělo odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² oproti 45,5 % starších příjemců ledvin starších dárců DBD. Renální funkce byla významně lepší u starších příjemců ledvin mladších dárců DBD nebo ledvin mladších dárců DCD a jen 25,8 %, respektive 26,4 % příjemců mělo eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Stárnutí je náš společný osud a není divu, že patofyziologické změny stárnoucího organismu vyvolávají badatelský zájem. Populace starších lidí tvoří nehomogenní skupinu, ve které hraje zásadní roli rozdíl mezi kalendářním a biologickým věkem. Strukturální a funkční změny vyvolané stárnutím postihují většinu orgánů, avšak změny ve struktuře a funkci ledvin jsou poměrně významné. Snižují adaptabilitu ledvin ke změnám a zpomalují proces hojení po případném poškození. Stárnutí je spojeno s některými patologickými procesy, které samy o sobě mohou poškodit strukturu či funkci ledvin.¹ Již více než 20 let je známo, že vyšší věk dárce koreluje s kratším přežíváním štěpu. To vedlo řadu transplantacních organizací k tomu, aby ledviny od starších dárců byly nabízeny výhradně starším příjemcům.² Důvod je jasný, očekávané přežití staršího nemocného je limitované a zdá se být férové alokovat štěp s problematickým osudem právě těmto nemocným. Podobně také u nás je snahou transplantologů akceptovat velmi marginální ledviny spíše pro starší nemocné, i když náš systém umožňuje alokaci staršího štěpu i velmi mladému příjemci.

V České republice v současnosti je již většina ledvin k transplantaci odebírána od dárců s rozšířenými kritérii (starší 60 let nebo starší 50 let s hypertenzí anebo s cerebrovaskulární příhodou jako příčinou úmrtí). Přesto není ledvin k transplantaci dostatek, a protože žijících dárců ledvin není v naší zemi mnoho, je logické, že se pozornost obrací právě k dárcům po smrti

oběhu, kteří byli v minulosti označováni jako dárce po smrti srdce. V řadě transplantacních center ČR již mají s těmito dárci několikaleté zkušenosti, ale v naprosté většině nejsou akceptováni starší dárce po smrti oběhu z obav z primární afunkce anebo zkráceného přežívání štěpů.

Doba studené ischemie byla v komentované studii překvapivě dlouhá (14–17 hodin), již nyní ji lze správným načasováním odběru a přípravy příjemce významně zkrátit. Tato vlastně extrémní doba ischemie (pro dárce po smrti oběhu) mohla pozorované výsledky podstatně ovlivnit. Dobře již víme, že přežití štěpů je delší při kratší ischemii.³

Komentovaná studie je první, která analyzovala výsledky transplantací ledvin u starších příjemců ledvin starších dárců, a to jak ledvin odebraných od dárců se smrtí oběhu, tak i od dárců se smrtí mozku. Studie ukázala, že akceptování štěpů od starších dárců DCD pro transplantaci u starších příjemců (> 65 let) je spojeno se zvýšením rizika úmrtí, se zvýšeným výskytem opožděného rozvoje funkce štěpu, se zvýšeným rizikem akutní rejekce a také s horší renální funkcí. Protože se přežití dialyzovaných nemocných v poslední době zlepšuje, nebyl pozorován rozdíl v přežití starších příjemců štěpů odebraných od starších dárců s rozšířenými kritérii. Z tohoto důvodu si autoři komentovaného článku myslí, že by nemocní měli mít možnost volby přijmout nabídku transplantace od starších dárců po smrti oběhu a po adekvátním poučení

se rozhodnout, zdali chtějí transplantaci hned, ale s riziky, anebo zdali chtějí počkat na jinou nabídku (která ale nemusí přijít včas). Pro nás z tohoto článku může plynout, že není

vhodné zaměřovat naši pozornost na starší dárce se smrtí oběhu. Vzhledem k akceptovatelné době čekání na transplantaci ledviny v ČR to zatím není nutné.

LITERATURA

1. Kaplan C, Pasternak B, Shan H, et al. Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am J Pathol* 1975;80:227–234.
2. Jacobi J, Beckmann S, Heller K, et al. Deceased Donor Kidney Transplantation in the Eurotransplant Senior Program (ESP): A Single-Center Experience from 2008 to 2013. *Ann Transplant* 2016;21:94–104.
3. 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.

Další studie ukazující na možný vliv inhibice chemokinu CCL2 na vývoj diabetické nefropatie

Menne J, Eullberg D, Beyer D, et al.

C-C motif-ligand 2 inhibition with emapticap pegol (NOX-E36) in type 2 diabetic patients with albuminuria. Nephrol Dial Transplant 2017;32:307–315.

Protein atrahující monocyty (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1, podle nové terminologie CCL2) blokuje chemotaxi a aktivaci monocytů. Preklinické studie u diabetických myší ukázaly, že inhibice receptoru CCR2 pro CCL2 snižuje glykemii, snižuje inzulinorezistenci a albuminurii.¹ Protein atrahující monocyty také stimuluje infiltraci ledvin makrofágy a přispívá tím k zánětlivým změnám, které jsou pro diabetickou nefropatii charakteristické. Močová exkrece CCL2 je u žen diabetiček zvýšena ještě před vývojem nefropatie.^{2,3}

V *Postgraduální nefrologii* 3/2015 jsem měl možnost komentovat studii, která ukázala příznivý vliv perorálního inhibitoru CCR2 receptoru CCX140-B na albuminurii u proteinurických pacientů s diabetem 2. typu.⁴ Jak bude ještě dále diskutováno, příznivý vliv zejména vyšší dávky CCX140-B byl limitován vzestupem sérových koncentrací CCL2. Nabízí se tedy otázka, jak by bylo možno aktivaci systému CCL2-CCR2 využít ještě účinněji, eventuálně zda by nebyla nejlepší sekvenční blokáda systému CCL2-CCR2, např. na více úrovních.

Emapticap je CCL2 antagonistující L-RNA syntetický oligonukleotidový aptamer (spiegelmer) složený ze 40 L-nukleotidů (které se v přírodě nevyskytují), který váže CCL2 s vysokým stupně afinity i specifity. Spiegelmer je syntetický oligonukleotid vytvořený z L-nukleotidů. Aptamery váží s vysokou afinitou a selektivitou různé cílové molekuly, příklady mohou být emapticap pegol (anti-CCL2), olaptased pegol (anti-CXCL12) a lexaptepid pegol (anti-hepcidin), které jsou nyní testovány v různých studiích fáze II.⁵

Emapticap se nehybridizuje se žádnými jinými úseky nukleových kyselin a neovlivňuje přímo imunitní odpověď. Ve studiích *in vivo* u jednostranně nefrektomovaných db/db myší s diabetem snížil emapticap infiltraci glomerulů makrofágy o 40 %, zmírnil rozvoj difúzní glomerulosklerózy a inhiboval pokles glomerulární filtrace.⁶ Vliv byl tedy u db/db myší podobný jako inhibice CCR2.^{1,7–9} Bezpečnost emapticapu byla prokázána u lidí ve studii fáze I.^{5,10}

Komentovaná studie fáze IIa randomizovaně rozdělila (emapticap vs. placebo v poměru 2 : 1) 76 pacientů s diabetem mellitus 2. typu (HbA_{1c} 6–10,5 % dle Diabetes Control and Complications Trial [DCCT]), kteří pocházeli z pěti evropských zemí včetně České republiky, k nejméně tři měsíce trvajícím podávání stabilní antidiabetické, antihypertenzní a hypolipidemické léčby zahrnující inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a/nebo blokátory receptorů AT₁ pro angiotenzin II. Pacienti museli mít poměr albumin/kreatinin vyšší než 100 mg/g v ranní moči ve dvou ze tří po sobě jdoucích měření a odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) dle Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) více než 25 ml/min/1,73 m². Hlavními vylučovacími kritérii byla nekontrolovatelná hypertenze (> 180/110 mm Hg) a kardiovaskulární příhoda nebo akutní poškození ledvin v posledních třech měsících před randomizací. Kontraindikována byla také léčba aliskirinem, dvěma nebo více diuretiky, nesteroidními antirevmatiky a thiazolidindiony.

Primárním sledovaným ukazatelem byla změna poměru albumin/kreatinin v moči. Sekundárními sledovanými ukazateli byly glykemická kontrola, bezpečnost a tolerance.

Emapticap byl podáván podkožně v dávce 0,5 mg/kg dvakrát týdně po dobu 85 dní a poté následovalo 12týdenní observační období (bez léčby). Poměr albumin/kreatinin byl stanovován v době léčby každý týden až dva týdny a během dalšího sledování jednou za čtyři týdny. Dále byla jednou měsíčně stanovována hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) a byly také sledovány koncentrace emapticapu.

Hodnocení bylo provedeno u všech pacientů zařazených do studie (analýza podle léčebného záměru, ITT) a dále byla provedena *post hoc* analýza, ze které byly vyloučeni všichni pacienti s významnými odchylkami od protokolu studie, s léčbou dvěma inhibitory systému renin-angiotenzin (RAS) a pacienti s hematurií a leukocyturií.

Stabilní koncentrace emapticapu bylo dosaženo po dvou týdnech léčby. Počet cirkulujících monocytů

klesl již týden po zahájení léčby o 15–20 % a zůstal snížen po celou dobu podávání emapticapu, ale již za čtyři týdny po ukončení podávání emapticapu se téměř vrátil k normě. Emapticap také podstatně snížil (čtyř- až pětinasobně) denzitu receptoru CCR2 na povrchu monocytů. Emapticap snížil na konci tříměsíční léčby poměr albumin/kreatinin v moči o 29 % ($p < 0,05$). Pokles poměru albumin/kreatinin v moči po třech měsících o 16 % zaznamenaný v placebové skupině byl statisticky nevýznamný. Jako statisticky nevýznamný byl ale hodnocen také rozdíl mezi oběma větvemi (15 %, $p = 0,221$). Vliv emapticapu na poměr albumin/kreatinin v moči byl výraznější na konci tříměsíčního období po ukončení jeho podávání (pokles o 40 % proti vstupní hodnotě – $p < 0,001$) a byl pak hraničně významně nižší ve srovnání s placebem (26 %, $p = 0,064$).

Samostatná *post hoc* analýza 49 pacientů (s vyloučením pacientů s hematurií, leukocyturií a dvojí bloádou systému RAS) ukázala po třech měsících ve větvi s emapticapem pokles poměru albumin/kreatinin v moči o 30 % proti vstupním hodnotám ($p < 0,05$) a o 32 % ve srovnání s placebovou větví ($p = 0,011$). K poklesu poměru albumin/kreatinin v moči o 50 % a více došlo u 31 % pacientů

lčených emapticapem a u 6 % pacientů lčených placebem ($p = 0,058$). Osm týdnů po skončení léčby dosahoval rozdíl v poměru albumin/kreatinin v moči mezi emapticapovou a placebo větví 39 % ($p = 0,01$).

Rozdíl v hodnotách systolického a diastolického krevního tlaku mezi emapticapovou a placebovou větví nebyl statisticky významný. Emapticap snížil proti vstupním hodnotám statisticky významně HbA_{1c} (o 31 %, $p = 0,014$), zatímco v placebové větvi se hodnota HbA_{1c} nezměnila. Čtyři týdny po ukončení aktivní léčby byl rozdíl v hodnotách HbA_{1c} mezi emapticapovou a placebovou větví statisticky významný (–0,35 vs. +0,12 %, $p = 0,026$). Podávání emapticapu bylo velmi dobře tolerováno a nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky související s léčbou jak během podávání emapticapu, tak během následujícího sledování. Jedinými významnými nežádoucími účinky souvisejícími s léčbou byly mírné lokální reakce v místě podkožní aplikace, které byly hlášeny u 18 % pacientů lčených emapticapem a u 4 % pacientů užívajících placebo. Nebyly zaznamenány ani významné rozdíly v krevním tlaku, tělesné hmotnosti či ve sledovaných laboratorních parametrech.

KOMENTÁŘ

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

Komentovaná studie s inhibitory CCL2 emapticapem tedy ukázala podobně jako studie s perorálním inhibitory CCR2, že by účinná inhibice systému CCL2-CCR2 mohla bezpečně (a s dobrou tolerancí) přispět ke zmírnění inzulinové rezistence a současně snížit (nehemodynamickým) mechanismem albuminurii. Trend k poklesu albuminurie u pacientů lčených emapticapem se stal významným, pokud byli ze studie vyloučeni pacienti s hematurií, leukocyturií a duální bloádou RAS, a trend k poklesu HbA_{1c} byl statisticky významný čtyři týdny po ukončení podávání emapticapu. Vzhledem k popsanému pravděpodobnému mechanismu účinku je zřejmé, že doba podávání emapticapu i doba sledování pacientů mohla být příliš krátká a zmíněná pozorování by měla být vzata v úvahu při přípravě dalších studií.

Pomalý nástup účinku (rozdíl v albuminurii mezi emapticapem a placebem patrný až více než dva měsíce po zahájení léčby) a jeho přetrvávání po ukončení podávání emapticapu a nezávislost na snížení krevního tlaku a vstupním poklesu glomerulární filtrace ukazují, že účinek velmi pravděpodobně není hemodynamický, ale souvisí spíše s potlačením zánětlivých změn v glomerulech (a potenciálně i v renálním intersticiu),^{11–13} jak tomu nasvědčuje i pokles počtu cirkulujících monocytů, k němuž dochází dle studií na zvířatech v důsledku bloády

přestupu CCR2 pozitivních monocytů z kostní dřeně do krve.¹⁴ Migraci monocytů zřejmě brání i pozorované snížení denzity CCR2 na cirkulujících monocitech. Nedávné experimentální studie ukázaly na důležitost infiltrace monocytů/makrofágů v patogenezi diabetických orgánových komplikací a také na význam systému CCL2-CCR2 ve zprostředkování této infiltrace.¹⁵ Pro inhibici RAS je naopak příznačný rychlý nástup účinku (během dvou až čtyř týdnů), pokles krevního tlaku a akutní pokles glomerulární filtrace svědčící pro změny intrarenální hemodynamiky.

Pokles albuminurie navozený emapticapem a známý a prokázaný vztah mezi poklesem albuminurie a dlouhodobým renoprotektivním účinkem (pro který je zřejmě nezbytný minimálně 15% pokles albuminurie) ukazuje, že inhibice systému CCL2/CCR2 by měla být renoprotektivní.¹⁶ Významnou klinickou roli může hrát i příznivý vliv inhibice CCL2 na inzulinovou rezistenci zjištěný v experimentálních studiích⁷ a potvrzený pro emapticap i ve studii komentované. I když mechanismus tohoto účinku není zcela jasný, může jít o inhibici zánětlivých změn v tkáni pankreatických ostrůvků nebo v tukové tkáni.

Je zřejmé, že dostupná data o inhibici systému CCL2-CCR2 u pacientů s diabetickou nefropatií je stále třeba vnímat jako předběžná a že je bude nutno ověřit v dalších větších studiích.

LITERATURA

1. Sullivan T, Miao Z, Dairaghi DJ, et al. CCR2 antagonist CCX140-B provides renal and glycemic benefits in diabetic transgenic human CCR2 knockin mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305:F1288–F1297.
2. Fufaa GD, Weil EJ, Nelson RG, et al. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 and hepcidin and early diabetic nephropathy lesions in type 1 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:599–606.
3. Gnudi L. A new chance to beat diabetic kidney disease: innate immunity and MCP-1: a matter of good and bad macrophages? *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:525–527.
4. De Zeeuw D, Bekker P, Henkel E, et al. The effect of CCR2 inhibitor CCX140-B on residual albuminuria in patients with type 2 diabetes and nephropathy: a randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:687–696.
5. Vater A, Klusmann S. Turning mirror-image oligonucleotides into drugs: the evolution of Spiegelmer therapeutics. *Drug Discov Today* 2015;20:147–155.
6. Ninichuk V, Clauss S, Kulkarni O, et al. Late onset of CCL2 blockade with the Spiegelmer mNOX-E36-30PEG prevents glomerulosclerosis and improves glomerular filtration rate in db/db mice. *Am J Pathol* 2008;172:628–637.
7. Kang YS, Lee MH, Song HK, et al. CCR2 antagonism improves insulin resistance, lipid metabolism, and diabetic nephropathy in type 2 diabetic mice. *Kidney Int* 2010;78:883–894.
8. Sayyed SG, Ryu M, Kulkarni O, et al. An orally active chemokine receptor CCR2 antagonist prevents glomerulosclerosis and renal failure in type 2 diabetes. *Kidney Int* 2011;80:68–78.
9. Seok SJ, Lee ES, Kim GT, et al. Blockade of CCL2/CCR2 signalling ameliorates diabetic nephropathy in db/db mice. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1700–1710.
10. Eulberg D, Jarosch F, Vonhoff S, et al. Spiegelmers for therapeutic applications – use of chiral principles in evolutionary selection techniques. In: Klusmann S. (ed). *The Aptamer Handbook*. Weinheim: Wiley-VCH, 2006, 417–442.
11. Buter H, Navis G, Dullaart RP, et al. Time course of the antiproteinuric and renal haemodynamic responses to losartan in microalbuminuric IDDM. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:771–775.
12. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, et al. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006;70:536–542.
13. de Zeeuw D, Coll B, Andress D, et al. The endothelin antagonist atrasentan lowers residual albuminuria in patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1083–1093.
14. Kulkarni O, Pawar RD, Purschke W, et al. Spiegelmer inhibition of CCL2/MCP-1 ameliorates lupus nephritis in MRL-(Fas)lpr mice. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2350–2358.
15. Tesch GH. Macrophages and diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2010;30:290–301.
16. Heerspink HJ, Kropelin TF, Hoekman J, et al. Drug-induced reduction in albuminuria is associated with subsequent renoprotection: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2055–2064.

Infekce jaterních cyst u pacientů s ADPKD při terapii lanreotidem během multicentrické studie DIPAK-1

Lantinga MA, D'Agnolo HM, Casteleijn NF, et al.

Hepatic Cyst Infection During Use of the Somatostatin Analog Lanreotide in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: An Interim Analysis of the Randomized Open-Label Multicenter DIPAK-1 Study. Drug Saf 2017;40:153–167.

U pacientů s autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) se vyskytují jaterní cysty velmi často. Udává se, že do 35 let má více než 90 % pacientů trpících ADPKD jednu nebo více jaterních cyst. Infekce jaterních cyst představuje závažnou komplikaci onemocnění, která vede k hospitalizaci pacientů.

Studie DIPAK-1 je investigátorská, randomizovaná, multicentrická kontrolovaná studie se subkutánním podáváním 120 mg lanreotidu (přípravek Somatulín) jednou za měsíc pacientům s autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin. Tři sta devět pacientů s ADPKD s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 30–60 ml/min/1,73 m² bylo náhodně randomizováno v poměru 1 : 1 k užívání přípravku Somatulín nebo ke standardní léčbě. Jedná se o pacienty z různých center v Nizozemsku a nábor probíhal od července 2012 do března 2015.

Analýza týkající se infekcí jaterních cyst se prováděla v lednu 2016, kdy pacienti byli léčeni přípravkem Somatulín minimálně deset měsíců. Bylo popsáno osm infekcí jaterních cyst u sedmi pacientů. Všechny sedm pacientů (2 %) bylo léčeno přípravkem Somatulín. Jeden pacient prodělal infekci jaterní cysty dvakrát. Ve skupině se standardní léčbou se infekce jaterních cyst nevyskytla. Při porovnání dalších charakteristik obou větví (věk, pohlaví, index tělesné hmotnosti [BMI], funkce ledvin, jaterní cysty, objem ledvin a jater) se pacienti nelišili. Pacienti s infekcí jaterních cyst udávali v osobní anamnéze častěji údaj již o prodělané infekci jaterních cyst (29 % versus 0,7 %).

U pacientů byl nástup infekce rychlý, s horečkou a bolestmi břicha. Žádné specifické prodromy nebyly

přítomny, tři ze sedmi pacientů trpěli větším průjmem v předchorobí. Průjem se však vyskytuje u 81 % pacientů léčených přípravky s oktreotidem. Markery bakteriálního zánětu byly ve všech případech výrazně zvýšeny (u jedné pacientky dosahovala hodnota C-reaktivního proteinu [CRP] > 500 mg/l). Ve většině případů bylo ultrazvukové a CT vyšetření nejednoznačné, k potvrzení došlo až při vyšetření na PET CT. Infekčním agens, pokud bylo zachyceno, byla vždy *Escherichia coli*, a to nejčastěji z hemokultury. Deriváty somatostatinu snižují průtok krve v arteria mesenterica superior a v portální žíle. Následkem toho pravděpodobně zvyšují riziko přestupu *E. coli* stěnou střevní do jater.

Na základě výsledků klinického monitorování bylo nakonec rozhodnuto ukončit podávání lanreotidu u pacientů, kteří prodělali infekci jaterních cyst. Následně byla infekce jaterních cyst v anamnéze ADPKD pacientů přidána mezi vylučovací kritéria při zvažování léčby s lanreotidem. Současně byla provedena analýza 13 klinických studií s analogy somatostatinu (lanreotidem nebo oktreotidem LAR), pouze čtyři studie byly randomizované, kontrolované placebem. Dohromady zahrnovaly celkem 455 pacientů s ADPKD a z toho 375 bylo léčeno analogy somatostatinu. Celkem bylo popsáno šest pacientů s infekcí jaterních cyst. Vždy se jednalo o studie bez placeba, všichni užívali deriváty somatostatinu.

Incidence infekcí jaterních cyst je tedy v této studii zatím 0,23 na deset pacientů-roků, v ostatních studiích s deriváty somatostatinu byla výrazně nižší, 0,09 na deset pacientů-roků. Ostatní studie však hodnotily významně nižší počty pacientů.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Studie DIPAK (Developing Interventions to Halt Progression of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease) má jako primární cílový ukazatel zjistit rychlost poklesu glomerulární filtrace u pacientů s ADPKD ve stadiu CKD3. Bude porovnán pokles glomerulární filtrace (GFR) dle výpočtu Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) u pacientů léčených lanreotidem (od 12. týdne léčby) s pacienty užívajícími placebo. U pacientů s ADPKD v CKD3 dochází v průměru k poklesu eGFR $5,2 \pm 4,3$ ml/min/1,73 m²/rok. Jedná se o největší studii s lanreotidem, kde primárním cílovým ukazatelem jsou renální parametry. Dále jsou u pacientů prováděna vyšetření magnetickou rezonancí (MR) ke stanovení změn objemu ledvin a jater (jen u pacientů s významnou jaterní polycystózou, s objemem jater > 2 000 ml). Ve vylučovacích kritériích byly kromě faktorů, které by mohly interferovat s poklesem eGFR (např. nesteroidní antirevmatika, imunosupresiva, tolvaptan), také srdeční arytmie, cholecystolitíáza a akutní pankreatitida v anamnéze.

Jedná se o tříletou studii s největším počtem pacientů s ADPKD léčených derivátem oktreotidu. V současné době to budou v květnu 2017 dva roky, kdy byl tolvaptan schválen v indikaci ADPKD v Evropě. Zatím je ale stále distribuován pouze v bývalé západní Evropě a v dalším roce se společnost Otsuka opět nechystá zpřístupnit lék pro pacienty v České republice. Stodvacetimiligramová injekce lanreotidu v České republice stojí 30 000 Kč, takže roční léčba vyjde na 360 000 Kč, což je asi o 100 000 Kč méně, než kolik stojí léčba tolvaptanem. Navíc deriváty oktreotidu mají receptory i na jaterních cystách, a proto ovlivňují i jaterní polycystózu na rozdíl od tolvaptanu.

Lanreotidem jsme zatím léčili tři pacientky s extrémní jaterní polycystózou v rámci ADPKD. U jedné pacientky již s CKD 3b–4 jsme museli léčbu po třech injekcích ukončit pro progresi renální insuficience. Další pacientka byla léčena jeden rok, kdy došlo ke stagnaci objemu polycystických jater. Renální funkce zůstaly stabilní ve stadiu CKD 3a. Pacientka si však vzhledem až k průměru, jež trvaly týden po aplikaci injekce, již nepřála v podávání lanreotidu pokračovat. Třetí pacientka je léčena lanreotidem již téměř dva roky, léčbu dobře toleruje a dle CT

vyšetření nedochází k progresi jaterní polycystózy. Ani u jedné pacientky nedošlo k žádným infekčním komplikacím.

U pacientů léčených deriváty somatostatinu jsou nutné pravidelné kontroly zobrazovacími metodami nejen k posouzení účinků léčby, ale i vzhledem k možnému vyššímu riziku cholecystolitíázy s cholecystitidou. Deriváty somatostatinu snižují kontraktilitu žlučníku. Při vyšetření ultrazvukem je však u pacientů s těžkou jaterní polycystózou žlučník prakticky neidentifikovatelný, proto je nutné pacienty pravidelně vyšetřovat pomocí výpočetní tomografie (CT) nebo MR.

Léčba deriváty somatostatinu vede k vazokonstrikci cév, jejich podávání je spojeno i se sníženým průtokem v horní mezenterické tepně a portální žíle, což může vést ke zvýšenému průchodu bakterií ze střeva zvláště u predisponovaných jedinců.¹ U všech pacientů byla přítomna infekce jaterní cysty již v anamnéze před zahájením léčby lanreotidem a zodpovědným agens byla *Escherichia coli*.

Ve studii DIPAK prodělalo sedm pacientů infekci jaterní cysty, všichni byli zařazeni v aktivní větvi s léčbou lanreotidem. Lanreotidem je léčeno v této studii 150 pacientů, což představuje zatím nejrozsáhlejší studii s deriváty somatostatinu. V Hoganově studii s jiným derivátem somatostatinu (Octreotide LAR) bylo léčeno následně v otevřené studii až 41 pacientů.² Infekce jaterní cysty byla popsána pouze u jednoho pacienta.

Budeme-li zahajovat léčbu deriváty somatostatinu, měli bychom ji pečlivě zvážit u pacientů s cholecystolitíázou, eventuálně jim doporučit cholecystektomii před zahájením léčby. Pokud jde o pacienty s infekcemi jaterních cyst v anamnéze, měli bychom vzhledem k tomu, že se jedná o závažnou komplikaci ADPKD, léčbu deriváty oktreotidu indikovat jen ve výjimečných případech, po informování pacientů o možných rizicích léčby.

LITERATURA

1. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* 2005;41:422–433.
2. Hogan MC, Masyuk TV, Page L, et al. Somatostatin analog therapy for severe polycystic liver disease: result after 2 years. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3532–3539.

Epidemiologie maligních onemocnění u dialyzovaných pacientů s terminálním selháním ledvin

Chien CC, Han MM, Ciu YH, et al.

Epidemiology of cancer in end-stage renal disease dialysis patients: a national cohort study in Taiwan. J Cancer 2017;8:9–18.

Maligní onemocnění jsou celosvětově jednou z hlavních příčin úmrtí. Nemocní se selháním ledvin, kteří jsou závislí na dialyzačních metodách nebo se nacházejí v predialýze, mají zvýšené riziko, že onemocní maligním onemocněním. Z doposud provedených studií vycházejí statisticky významné rozdíly ve výskytu různých druhů nádorů mezi nemocnými s terminálním selháním ledvin (ESRD) a obecnou populací. U nemocných se selháním ledvin je výskyt nádorů ledvin, vývodných močových cest, štítné žlázy, jazyka, jater a děložního hrdla vyšší než v obecné populaci.¹ Přesnější data o incidenci malignit, jejich typech a jimi způsobené mortalitě nejsou u ESRD známa, proto byla s cílem doplnit tyto informace realizována představená studie.

Data byla sbírána z databáze národního programu pojištění na Tchaj-wanu, který poskytuje zdravotní pojištění všem občanům tohoto státu kromě vězňů. Veškerá takto placená péče podléhá povinnému hlášení, takže dokumentace je přesná. Do studie bylo zařazeno 43 361 pacientů s ESRD, kteří zahájili léčení dialýzou v období mezi 1. lednem 1999 a 31. prosincem 2004. Jako chronicky dialyzovaní byli definováni pacienti, kteří byli léčení dialýzou déle než 90 dní. Vyřazeni byli pacienti, kteří měli anamnézu transplantace ($n = 2\,223$), a pacienti se známým maligním onemocněním před vstupem do dialyzačního programu ($n = 273$). Sledování pacientů probíhalo od prvního dne zahájení dialyzačního léčení do doby transplantace ledviny, ukončení dialyzačního léčení, úmrtí nebo do 31. prosince 2008. Celkem bylo analyzováno 40 833 pacientů. Ze zdravotnické dokumentace zařazených pacientů byly získány informace o pohlaví, věku, datu narození, zahájení a ukončení dialyzačního léčení, datu stanovení diagnózy malignity a jejím typu a intervalu od zahájení dialýzy do stanovení diagnózy maligního onemocnění a o základních přidružených onemocněních, jako jsou diabetes mellitus, hypertenze, kardiovaskulární

onemocnění, chronické onemocnění plic, jater a vrozené onemocnění ledvin a močových cest.

Výsledky

Z celkové skupiny 40 833 dialyzovaných nemocných jich 2 352 (5,8 %) mělo nově diagnostikovanou malignitu. Kumulativní výskyt malignity po 1, 5 a 9 letech byl u mužů i žen podstupujících dialýzu stejný – 0,1 %, 0,2 % a 0,5 %. Časový interval od zahájení dialýzy ke stanovení diagnózy malignity byl $41,29 \pm 26,58$ měsíce. Nezávislými rizikovými faktory pro nově vzniklou malignitu u dialyzovaných byl věk, mužské pohlaví a chronické onemocnění jater. Ve srovnání s věkovou kategorií 18–35 let měli pacienti ve věku 35–64 let třikrát vyšší pravděpodobnost vzniku malignity (poměr rizik [HR] 3,42; 95% interval spolehlivosti [CI] 2,60–4,48) a pacienti starší 65 let měli téměř pětinasobně zvýšené riziko vzniku malignity (HR 4,73; 95% CI 1,550–1,990).

Nejčastějším nádorem u mužů byl nádor jater (20 %), dále pak močového měchýře (17 %), ledvin (12 %), kolorekta (11 %), plic (8 %) a žaludku (7 %). U žen byl nejčastější nádor močového měchýře (25 %), následně pak ledvin (16 %), prsu (11 %), jater (10 %) a kolorekta a plic (10 % a 3 %). U žen s malignitou bylo pozorováno lepší přežívání než u mužů – po 1, 3, 5 a 7 letech to bylo 64 %, 43 %, 33 % a 29 % u mužů a 74 %, 57 %, 49 % a 44 % u žen. Nezávislými prediktory úmrtí byly věk > 35 let, mužské pohlaví, přítomnost diabetu a kardiovaskulárního onemocnění.

Autoři uzavírají, že problém maligních onemocnění u nemocných se selháním ledvin je zatím obvykle přehlížen pro extrémně vysokou mortalitu těchto pacientů způsobenou kardiovaskulárními a infekčními onemocněními. Nicméně s prodlužující se dobou přežití dialyzovaných a jejich progresivním stárnutím získává maligní onemocnění dialyzovaných na důležitosti, zejména malignity s velmi častým výskytem a u pacientů s vysoce

rizikovým profilem. Ten se může v závislosti na typu populace a geografickém výskytu lišit, pro asijskou populaci je typický vysoký výskyt nádorů jater (vysoká incidence hepatitid) a ledvin a vývodných močových cest (zřejmě

konzumace produktů s obsahem kyseliny aristolochové). Tyto informace mohou pomoci k individualizaci screeningových vyšetření a programů pro nemocné v závislosti na stupni jejich rizika.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Nemocní se selháním ledvin léčení dialýzou mají vyšší riziko vzniku malignity než obecná populace. Ukazuje se to až ve studiích z posledních let, pravděpodobně díky zlepšenému přežívání a delší očekávané době přežití dialyzovaných pacientů. Co se týče typu malignity, jsou podobné jako u transplantovaných pacientů, ale liší se od obecné populace. U dialyzovaných pacientů se často vyskytují nádory močového měchýře, ledvin, jater, štítné žlázy, jazyka a cervixu, málo pak mnohočetný myelom a non-hodgkinský lymfom.

Jak je vysvětlován vyšší výskyt nádorů u dialyzovaných pacientů? Jistě se může uplatnit imunodeficit a zhoršený nutriční stav. Dále se může uplatnit interakce známých rizikových faktorů (UV záření, kouření tabáku, alkohol) s dysfunkcí imunitou dialyzovaných pacientů navozenou uremickým prostředím a dialyzačním systémem jako takovým.²

Další otázku vyvolává vliv erythropoetinu, který je u dialyzovaných pacientů indikován dlouhodobě. Je známo, že receptory pro erythropoetin jsou i na povrchu nádorových buněk. Navíc angiogeneze indukovaná erythropoetinem může podporovat růst nádoru. Nicméně časové trendy nárůstu a poklesu incidence nádorů v souvislosti se zvýšením a omezením užívání erythropoetinu nebyly pozorovány, naopak nárůst incidence nádorů byl konstantní, a reálný klinický vliv erythropoetinu se tedy nezdá pravděpodobný.³

Získané cysty vlastních ledvin v průběhu dialyzačního léčení zvyšují riziko karcinomu ledvin.⁴

Protrahované užívání analgetik je rizikovým faktorem pro vznik karcinomu močového měchýře, ureteru a ledvinové pánvičky a také karcinomu ledviny, podobně jako dlouhodobé užívání cyklofosfamidů.⁴

Samozřejmě i virové infekce (hepatitida typu B, C, lidský papilomavirus [HPV]) predisponují k hepatocelulárnímu karcinomu, respektive ke karcinomu cervixu a jazyka.

V současné době nejsou žádná standardní doporučení pro onkologický screening u dialyzovaných pacientů (např. National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative [NKF-KDOQI] nebo Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO]).

Předchozí analýzy efektivity nákladů ukazovaly, že onkologický screening u dialyzovaných pacientů by prodloužil

přežívání o minimální počet dnů.⁵ V praxi se tedy do současné doby onkologický screening provádí na individuální bázi se zohledněním individuálních rizikových faktorů, očekávané doby přežití a transplantability. Včasné zachycení karcinomu prsu by u 50leté hemodialyzované Afroameričanky zachránilo potenciálně 41–291 dnů života, zatímco u 60leté bělošky s diabetem pouze asi 1–16 dnů života.⁶

Onkologický screening kolorektálního karcinomu komplikuje skutečnost, že incidence pozitivních nálezů okultního krvácení je u dialyzovaných vysoká pro vysoký výskyt nemaligních lézí v trávicím ústrojí, např. gastrointestinálních teleangiectazií, gastritidy a dalších. V indikovaných případech je pak vhodné provést kolonoskopii.

I u dialyzovaných pacientů jsou kontroverzní názory na stanovování koncentrace prostatického specifického antigenu (PSA) v séru v rámci onkologického screeningu, přičemž jeho koncentrace v séru nejsou zásadně ovlivněny stupněm renální dysfunkce. Screening karcinomu čípku a vakcinace proti viru HPV se indikuje individuálně na základě rizikových faktorů, transplantability a očekávané doby přežití. Rutinní screening zaměřený na karcinom prsu pomocí mamografie nelze s ohledem na zkrácené přežívání doporučit u všech žen,⁷ navíc kalcifikace cév mohou interferovat s vyšetřovanou tkání.⁸

Nádorové markery jsou glykoproteiny s relativně vysokou molekulovou hmotností a nejsou dostatečně účinně odstraňovány dialýzou.⁹ Markery, jejichž metabolismus závisí na funkci ledvin nebo na jejich odstraňování při dialýze (a/nebo na funkci ledvin) – např. karcinoembryonálního antigenu (carcinoembryonic antigen, CEA) – dávají často falešně pozitivní výsledky a nemají valný význam pro screening nebo léčení pacientů trpících nádorem. Účinnost ostatních karbohydrátových antigenů (CA 19-9, CA 50, CA 125, CA 15-3) jako nádorových markerů je nejasná. Zejména CA 125 se nezdá být spolehlivým markerem ovariálního tumoru u žen léčených peritoneální dialýzou.^{10,11}

Lze uzavřít, že onkologicky nemocných bude mezi dialyzovanými pacienty v souvislosti s prodlužováním doby života a dožíváním se vyššího věku přibývat. Onkologický screening je v této populaci nutno individualizovat, jednotné doporučení neexistuje.

LITERATURA

1. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999;354:93–99.
2. Heidland A, Bahner U, Vamvakas S. Incidence and spectrum of dialysis-associated cancer in three continents. *Am J Kidney Dis* 2000;35:347–351.
3. Butler AM, Olshan AF, Kshirsagar AV, et al. Cancer incidence among US Medicare ESRD patients receiving hemodialysis, 1996–2009. *Am J Kidney Dis* 2015;65:763–772.
4. Stewart JH, Buccianty G, Agodoa L, et al. Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:197–207.
5. Chertow GM, Paltiel AD, Owen WF, et al. Cost-effectiveness of cancer screening in end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 1996;156:1345–1350.
6. LeBrun CJ, Diehl LF, Abbott KC, et al. Life expectancy benefits of cancer screening in the end-stage renal disease population. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:237–243.
7. Kajbaf S, Nichol G, Zimmerman D. Cancer screening and life expectancy of Canadian patients with kidney failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1786–1789.
8. Castellanos M, Varma S, Ahern K, et al. Increased breast calcifications in women with ESRD on dialysis: implications for breast cancer screening. *Am J Kidney Dis* 2006;48:301–306.
9. Fillela X, Cases A, Molina R, et al. Tumor markers in patients with chronic renal failure. *Int J Biol Markers* 1990;5:85–88.
10. Bastani B, Chu N. Serum CA-125 level in end-stage renal disease patients maintained on chronic peritoneal dialysis or hemodialysis. The effect of continuous presence of peritoneal fluid, peritonitis and peritoneal catheter implantation. *Am J Nephrol* 1995;15:468–472.
11. Ho-dac-Pannekeet MM, Hiralall JK, Struijk DG, Krediet RT. Longitudinal follow-up of CA125 in peritoneal effluent. *Kidney Int* 1997;51:888–893.



**MEDICAL
TRIBUNE CZ**

ZVÝHODNĚNÉ PŘEDPLATITELSKÉ BALÍČKY

**MEDICAL
TRIBUNE**



**SESTAVTE
SI VLASTNÍ
JEDINEČNÉ
PŘEDPLATNÉ**

**1+1
600 Kč**

ReMedia



Při předplacení
dvou libovolných titulů
zaplatíte na ročním
předplatném **600 Kč**,
při předplacení tří titulů
zaplatíte **800 Kč**.*

**1+1+1
800 Kč**

**Medicina
po promoci**



*Platí pouze pro nové předplatitele.

VÍCE INFORMACÍ NAJDETE NA **WWW.TRIBUNE.CZ/PREDPLATNE**

Vliv antikoagulační léčby z důvodu fibrilace síní na incidenci ischemických cévních mozkových příhod a krvácení u starších pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Keskar V, McArthur E, Wald R, et al.

The association of anticoagulation, ischemic stroke, and hemorrhage in elderly adults with chronic kidney disease and atrial fibrillation. Kidney Int 2017; in press.

Fibrilace síní (FS) je nejčastěji se vyskytující se srdeční arytmií, její prevalence během posledních desetiletí kontinuálně narůstá. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) je její výskyt spojen s vyšším rizikem progresu renální insuficience do terminálního selhání ledvin (ESRD).¹ S poklesem renální funkce prevalence FS stoupá a zároveň se u těchto pacientů zvyšuje riziko vzniku tromboembolických i krvácivých komplikací v důsledku poruchy regulace koagulační kaskády a uremické trombopatie.² Výše rizika ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) asociované s FS závisí na přítomnosti nebo absenci klinických rizikových faktorů, mezi které je řazen i věk.³ Zda přínos antikoagulační terapie v prevenci iCMP u starších pacientů s CKD a FS převažuje nad rizikem krvácivých komplikací způsobených touto léčbou, zůstává nejasné. Cílem studie bylo stanovit vliv antikoagulační léčby na incidenci ischemických cévních příhod a míru rizika krvácivých komplikací při této terapii u pacientů starších 66 let s pokročilým chronickým onemocněním ledvin (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] < 45 ml/min/1,73 m²) a s fibrilací síní.

Jedná se o retrospektivní sledování, kdy data do studie byla získána z kanadské medicínské databáze Institutu pro klinická hodnocení (Institute for Clinical Evaluative Sciences, ICES), ve které jsou soustředěny laboratorní a klinické údaje včetně dat o užití medikaci od pacientů hospitalizovaných v 11 ontarijských nemocnicích. Pro vytvoření studijní kohorty byly použity údaje z databáze mezi lety 2002 a 2014. Podmínkou zařazení byl minimální věk 66 let, eGFR < 45 ml/min/1,73 m² (KDIGO [Kidney Disease: Improving Global Outcomes] stadium CKD 3b–5) a záznam nejméně jedné hodnoty eGFR v období jednoho roku před hospitalizací pro fibrila-

ci síní nebo během které byla FS poprvé zaznamenána. Antikoagulancia byla v kohortě antikoagulovaných pacientů předepsána během 30 dnů od propuštění. Celkem bylo do studie zahrnuto 6 544 pacientů s FS, z nich 1 475 (23 %) bylo léčeno antikoagulancii. Pacienti léčení antikoagulancii byli mladší (průměr 81,5 roku vs. 83 let) a měli vyšší eGFR (průměr 34,5 vs. 33,1 ml/min/1,73 m²) než pacienti bez antikoagulace. V anamnéze měli nižší incidenci krvácení (7 % vs. 12,9 %), infarktu myokardu (13,6 % vs. 21 %), chronické obstrukční plicní nemoci (11,8 % vs. 15,6 %) a tumorů (16,5 % vs. 20,8 %). Skóre CHA₂DS₂-VASc se mezi oběma skupinami nelišilo (4,3 vs. 4,3). Pacienti s antikoagulační léčbou měli kratší dobu hospitalizace pro FS (5 dní vs. 10,5 dne), méně předchozích hospitalizací (průměr 1 vs. 1,5), častěji byli sledováni nefrologem (35,8 % vs. 30,5 %), byli méně často léčení antiagregancii (12,8 % vs. 17,3 %) a častěji měli v medikaci statin (54,1 % vs. 48,5 %). K porovnání rizika vzniku iCMP, krvácivých komplikací a mortality u antikoagulovaných pacientů a pacientů bez antikoagulace byly srovnávané kohorty vytvořeny na základě srovnání pomocí tzv. propensity skóre (poměr 1 : 1, ±0,2 standardní odchylky v definovaných shodných parametrech). Celkem bylo porovnáváno 1 417 nelišících se párů ve sledovaných parametrech (96 % z kohorty léčené antikoagulancii). Antagonisty vitaminu K bylo léčeno 91,2 % antikoagulovaných pacientů, nízkomolekulárními hepariny 2,8 % pacientů a non-vitamin K perorálními antagonisty 6 % pacientů. Následně na vytvořených párech byl pomocí Coxovy regresní analýzy a Coxových modelů proporcionálních rizik hodnocen vztah mezi antikoagulační léčbou a vznikem ischemických nebo krvácivých příhod. Dále byla provedena řada analýz citlivosti k vyloučení bias, tj.

úmrtí pacienta před vznikem komplikace, výskyt iCMP během antikoagulační léčby nebo po eventuálním přerušení terapie, časově variační analýza ke zhodnocení vlivu přerušení nebo ukončení léčby antikoagulancii na sledovaný výstup.

Medián vzniku iCMP byl 267 dní (interkvartilové rozpětí [IQR] 97–927) u neantikoagulovaných pacientů a 268 dní (IQR 100–728) u antikoagulované skupiny. Medián výskytu krvácení byl 254 dní (IQR 96–896) u pacientů bez antikoagulační léčby a 269 dní (IQR 100–747) u nemocných s antikoagulační léčbou. Incidence výskytu iCMP v antikoagulované skupině byla 41,3 (95% CI 33,3–50,7) na 1 000 paciento-roků vs. 34,4 (95% CI 27,7–42,1) u neantikoagulované skupiny. Kumulativní incidence iCMP byla v obou skupinách srovnatelná. Riziko vzniku iCMP nebylo ve skupině antikoagulovaných pacientů významně nižší (poměr rizik [HR] 1,1; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,78–1,56). V analýzách citlivosti zůstalo riziko iCMP mezi oběma skupinami srovnatelné, v časově variačním modelu bylo riziko vzniku iCMP u pacientů léčených antikoagulancii významně vyšší (HR 1,59; 95% CI 1,34–1,90). Incidence krvácivých příhod dosahovala hodnoty 61,3 (95% CI 51,5–72,4)/1 000 paciento-roků u antikoagulované skupiny vs. 34,3 (95% CI 27,6–42,1) u neantikoagulovaných pacientů. Kumulativní incidence krvácení byla vyšší u pacientů léčených antikoagulancii.

Riziko vzniku krvácení bylo vyšší u pacientů s antikoagulací (HR 1,42; 95% CI 1,04–1,93) a dále se zvyšovalo po analýzách citlivosti (časově variační analýza HR 2,4). Pacienti nejčastěji krváčeli z dolního gastrointestinálního traktu (GIT) (30,5 %) nebo z močových cest (hematurie v 30,5 %) a dále bylo zaznamenáno krvácení z horního GIT (25,4 %), hemoptýza (4,5 %), intrakraniální krvácení (4,5 %), epistaxe (3,5 %). Celková mortalita byla nižší v antikoagulované skupině 122,6 úmrtí (95% CI 109–138)/1 000 paciento-roků vs. 136,3 úmrtí (95% CI 123–151) u pacientů bez antikoagulace. Kumulativní incidence celkové mortality byla nižší ve skupině s antikoagulační léčbou. Riziko úmrtí bylo nižší u pacientů léčených antikoagulancii (HR 0,74; 95% CI 0,62–0,88).

Výsledky této studie ukazují, že antikoagulační léčba pro fibrilaci síní u starších pacientů s pokročilým renálním selháním nevede k redukci rizika ischemické cévní mozkové příhody a zároveň zvyšuje riziko krvácení. Mortalita pacientů léčených antikoagulancii byla nižší než u pacientů neantikoagulovaných. Tato studie je jednou z dalších, které zpochybňují účinnost antikoagulační léčby v prevenci ischemických příhod u této specifické populace. V klinické praxi by rozhodnutí o zahájení antikoagulační terapie u starších pacientů s pokročilým stupněm CKD (G3b–G5) mělo být založeno na pečlivém zvážení rizika a přínosu této léčby individuálně u každého pacienta.

KOMENTÁŘ

MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Chronické onemocnění ledvin je asociováno s vyšší prevalencí fibrilace síní,⁴ zároveň stoupá riziko vzniku tromboembolických komplikací,⁵ krvácení⁶ a mortalita⁷ těchto pacientů. Fibrilace síní je významným rizikovým faktorem vzniku ischemické CMP s horší prognózou a častější rekurencí než iCMP bez vazby na fibrilaci síní. K odhadu rizika vzniku iCMP jsou používány skórovací systémy (CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc), které jsou na základě inkorporace významných klinických komorbidit schopny predikovat výši rizika.⁸ Přestože renální dysfunkce není v těchto systémech zahrnuta, je známo, že je významným rizikovým faktorem pro vznik FS a zároveň významně zvyšuje riziko vzniku iCMP asociované s fibrilací síní.⁹ Jedna třetina pacientů s FS je ve stadiu CKD G3–G5. Prevalence FS u osob bez CKD je 1 %, se stupněm CKD G1–G3 je to 2,8 %, ve stadiu CKD G4–G5 činí prevalence FS 4,2 %. U pacientů v terminálním stadiu CKD závislých na dialýze prevalence AF prudce stoupá, udává se 13–27 %.³ Nedávná metaanalýza provedená Zengem a spol.,⁵ ve které bylo analyzováno 18 studií zahrnujících 538 479 pacientů, ukázala, že pacienti s FS a eGFR < 60 ml/min/1,73 m² mají signifikantně vyšší riziko vzniku tromboembolických příhod než pacienti s eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² (RR 1,62). Pokles glomerulární filtrace o 10 ml/min/1,73 m² zvyšuje výskyt ischemické CMP o 0,41 %/rok. Ve studii ATRIA¹⁰ (Anticoagulation and Risk

Factors in Atrial Fibrillation) bylo riziko tromboembolické příhody u pacientů s eGFR < 45 ml/min/1,73 m² o 39 % vyšší než u pacientů s eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m². Nedávno publikovaná data 132 372 pacientů s FS z dánského registru ukazují, že pacienti s CKD mají vyšší riziko vzniku iCMP i krvácivých příhod.⁹ Stejně tak ve studii ROCKET-AF¹¹ (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), ve které bylo 14 264 pacientů s FS a eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² randomizováno do větve s rivaroxabanem nebo s warfarinem, byl pokles kreatininové clearance významným nezávislým prediktorem vzniku iCMP a systémové embolizace. Antikoagulační léčba antagonisty vitamínu K (VKA) snižuje podle studie z dánského registru výskyt tromboembolických příhod u pacientů s CKD, terapie VKA je však spojena se zvýšeným rizikem krvácení.⁹ Co se týče antagonistů vitamínu K, u pacientů s pokročilým stadiem CKD je jejich účinnost a bezpečnost sporná. V nedávno publikované studii, ve které byli porovnáváni pacienti nedialyzovaní s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² s pacienty se středně závažnou renální insuficiencí (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m²) a pacienti bez CKD, bylo zjištěno u pacientů s těžkou renální insuficiencí významně vyšší riziko iCMP a závažného krvácení při léčbě VKA než u pacientů s normální renální

funkcí (HR 2,75 a 1,66) nebo u pacientů se středně závažnou renální dysfunkcí (HR 3,93 a 1,86). K tomu jistě přispívá i obtížné dosažení stabilní kontroly koagulačních parametrů při léčbě VKA u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. V roce 2015 byla publikována studie demonstrující zvýšené riziko krvácení u starších pacientů s FS po zahájení léčby warfarinem, přičemž zvýšené riziko u pacientů se sníženou renální funkcí bylo výrazněji během prvních 30 dní léčby. V současnosti jsou publikovány čtyři randomizované kontrolované studie zabývající se porovnáním účinnosti warfarinu a nových perorálních antikoagulancií (NOAC). V porovnání s warfarinem byl demonstrován přínos NOAC, nicméně žádné studie dosud neporovnávaly NOAC a samotná antiagregancia. Z většiny studií jsou vyloučeni pacienti v pokročilých stádiích CKD, proto je dostupná evidence limitována

pouze observačními studiemi. Starší pacienti s FS bez CKD mají užitek z antikoagulační léčby, pokud je porovnávána s antiagregační monoterapií. Nicméně i starší pacienti bez chronického onemocnění ledvin mají dvoj- až trojnásobné riziko krvácení než mladší populace a u více než jedné čtvrtiny musí být léčba z bezpečnostního hlediska během prvního roku ukončena. To samé platí pro NOAC. U pacientů starších 80 let je riziko krvácivých příhod čtyřnásobně vyšší než u pacientů mladších 66 let.

Ani tato studie nepřináší více světla do rozporuplné diskuse ohledně antikoagulační léčby u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. K odpovědi na otázku, zda klinický přínos v redukci rizika tromboembolických příhod převažuje nad rizikem krvácení u této specifické populace, jsou nutné dostatečně silné randomizované kontrolované studie, které zatím chybějí.

LITERATURA

1. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, et al. Asymptomatic Atrial Fibrillation: Clinical Correlates, Management, and Outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med* 2015;128:509–518.
2. Friberg L, Benson L, Lip GY, et al. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J* 2015;36:297–306.
3. Chao TF, Chen SA. Risk of ischemic stroke and stroke prevention in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Atr Fibrillation* 2015;8:62–67.
4. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010;159:1102–1107.
5. Zeng WT, Sun XT, Tang K, et al. Risk of thromboembolic events in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *Stroke* 2015;46:157–163.
6. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821–2830.
7. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgreen J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129:961–970.
8. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *Chest* 2010;137:263–272.
9. 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.
10. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009;119:1363–1369.
11. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF and ATRIA study cohorts. *Circulation* 2013;127:224–232.
12. Jun M, James MT, Manns BJ, et al. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study. *BMJ* 2015;350:h246.
13. Molnar AO, Bota SE, Garg AX, et al. The risk of major hemorrhage with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2825–2832.

Výsledky léčených hypertoniků ve věku osmdesát a více let: kohortová analýza 79 376 osob

Delgado J, Masoli JA, Bowman K, et al.; as part of the Ageing Well Programme of the NIHR School for Public Health Research, England.

Outcomes of Treated Hypertension at Age 80 and Older: Cohort Analysis of 79,376 Individuals. J Am Geriatr Soc 2016 Dec 30. doi: 10.1111/jgs.14712. [Epub ahead of print]

Studie sledovala kohortu pacientů, kteří byli registrováni u praktických lékařů v Anglii a byli starší 80 let. V této věkové skupině je registrováno více než 98 % osob. Vybrání byli pacienti, kteří měli diagnostikovanou hypertenzi, měli předepsáno alespoň jedno antihypertenzivum a během úvodního tříletého období měli alespoň třikrát zanesenu hodnotu tlaku do databáze Clinical Practice Research Datalink. Vylučovací kritéria představovaly demence, nádorová onemocnění, cévní mozková příhoda, srdeční selhání nebo terminální selhání ledvin v anamnéze. Pacienti s diabetem a chronickou obstrukční plicní nemocí byli zařazeni, protože v analýzách senzitivity nebylo prokázáno, že by se tím významně změnily výsledky.

Pacienti byli rozděleni do skupin podle systolického tlaku (STK): méně než 125 mm Hg, 125–134 mm Hg, a dále po 10 mg až do 184 mm Hg, kategorie nad 185 mm Hg byla hodnocena společně. Pro zařazení do skupiny byl rozhodující medián tlaků. Nejnižší kategorie měla poněkud kratší dobu sledování, protože nižší hodnoty tlaku byly zachyceny většinou v posledních letech.

Hodnocenými výslednými ukazateli byla mortalita z jakékoliv příčiny, kardiovaskulární příhody (ischemická cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, srdeční selhání) a fraktury z důvodu fragility.

Celkem bylo hodnoceno 79 376 pacientů, průměrný věk při zařazení činil $82,1 \pm 3,3$ roku a 30 % představovali muži. Maximální doba sledování byla 11,9 roku (průměr $4,4 \pm 2,9$ roku). V průběhu sledování zemřelo 25 543 osob. Pro srovnávací skupinu bylo zvoleno rozmezí 145–155 mm Hg, protože u pacientů s těmito hodnotami STK byla zaznamenána nejnižší mortalita.

Riziko úmrtí vykazovalo křivku tvaru U, s nejnižší mortalitou u jedinců s STK 135–154 mm Hg (poměr rizik [HR] = 1,03, 95% interval spolehlivosti [CI] = 0,99–1,06,

což bylo prakticky stejné jako u srovnávací skupiny s STK 145–154 mm Hg). Riziko úmrtí bylo vyšší u pacientů s hodnotou STK nižší než 135 mm Hg (kombinace dvou nejnižších kategorií tlaku) (HR = 1,25; 95% CI = 1,19–1,31). Riziko úmrtí bylo hodnoceno i pro různou dobu sledování v segmentech po dvou letech, aby byla ověřena stabilita výsledků během krátkodobého i dlouhodobého sledování. Zvýšená mortalita byla dokumentována ve všech segmentech, i když v počátečních letech byla poněkud vyšší (HR = 1,38; 95% CI = 1,26–1,51). Aby se otestoval vliv diastolického tlaku (DTK), byly v každé kategorii STK vytvořeny skupiny s hodnotami DTK 85 mm Hg a vyššími, 70–84 mm Hg a méně než 70 mm Hg (podrobnější členění už nemělo dostatečnou statistickou sílu). Tvar U pro křivku mortality byl podobný pro všechny zkoumané skupiny. Signifikantní zvýšení celkové mortality zůstalo i po adjustaci na pulzní tlak (< 125 mm Hg: HR = 1,33, 95% CI = 1,2–1,48, $p < 0,001$; 125–134 mm Hg: HR = 1,15; 95% CI = 1,08–1,22, $p < 0,001$). Mezi pohlavími nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl.

Riziko vzniku infarktu myokardu stoupalo přibližně lineárně od nejvyšší k nejnižší kategorii STK (< 125 mm Hg: HR = 0,6; 95% CI = 0,43–0,84; 125–134 mm Hg: HR = 0,78; 95% CI = 0,67–0,92; skupina s STK > 185 mm Hg: HR = 1,8; 95% CI = 1,44–2,26). Podobný, i když plošší tvar měla křivka pro srdeční selhání. Riziko vzniku cévní mozkové příhody stoupalo od kategorie 145–154 mm Hg, do této hodnoty nebyl mezi skupinami rozdíl. U 7 882 osob došlo k selhání ledvin. Riziko rostlo progresivně od kategorie 145–154 mm Hg, ale bylo vyšší i pro skupinu s nejnižším STK (HR = 1,2; 95% CI = 1,02–1,4). Fraktury z důvodu křehkosti mělo 7 360 osob, hodnoty se mezi skupinami nelišily, nižší hodnoty TK tedy nepředstavovaly zvýšené riziko. Naopak u nižších hodnot tlaku byl trend překvapivě spíše ve směru nižšího rizika zlomenin.

KOMENTÁŘ

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

Studie využívá dat z registrů, jejichž kvalita není sledována tak jako v randomizovaných studiích. Navíc, jak zmiňují sami autoři, nejsou u všech pacientů dostupné hodnoty krevního tlaku v průběhu dalšího sledování, které se mohly významně lišit od zaváděcího období léčby. Na druhé straně informace lépe odrážejí výsledky běžné péče o neselektovanou populaci. Počet zařazených pacientů, kteří na počátku sledování neměli kromě diabetu nebo případně chronické obstrukční plicní nemoci žádnou významnou komorbiditu po dovršení 80 let, je imponující. Je evidentní, že populace tohoto věku přestává být souhrnem křehkých polymorbidních osob s krátkou životní prognózou. V této věkové skupině je doporučován cílový krevní tlak < 150 mm Hg, což splňovalo 34 288 osob z prvních tří skupin s nejnižším systolickým tlakem (43 %). Pokud by se započela i polovina pacientů ze skupiny s tlakem 145–155 mm Hg, kteří by tento limit mohli teoreticky také splňovat, bylo by to 45 700 osob, tedy necelých 58 %. V praxi tedy zhruba polovina populace nedosahuje ani této celkem benevolentní hranice krevního tlaku.

Podobný mortalitní trend už byl pozorován dříve, ale nebyl potvrzen v randomizovaných studiích. Na tomto místě není možné porovnávat všechny dosud publikované práce. Je však stále třeba mít na paměti, že výsledek je velmi závislý na výběru studovaných jedinců. Proto jsem vybrala dvě práce, které se liší metodikou i charakteristikami probandů, a poskytují tedy různé výsledky. Jednou z nich byla studie SPRINT 75+,¹ která ale zařadila pouze 2 636 pacientů, rozdělených do skupin s intenzivní léčbou (cílová hodnota krevního tlaku 120 mm Hg) a se standardní léčbou (140 mm Hg). Pacienti nesměli být diabetici a nesměli žít v ošetrovatelském ústavu. Medián sledování byl kratší (3,14 roku). Kromě toho se studie lišila zastoupením

žen (pouze 37,9 %, tj. téměř obrácený poměr mužů a žen než ve výše zmíněné studii). Ačkoliv jde o randomizovanou studii, a tudíž s nejvyšším stupněm důkazu v klinické medicíně, už toto složení pacientů napovídá, že extrapolace dat na obecnou populaci může být obtížná. Jinak kardiiovaskulární výsledky jsou stejné, tedy riziko stoupá se stoupajícím tlakem. S celkovou mortalitou to však bylo podobné a neměla tvar J-křivky. Celkem však bylo ve studii za celou dobu pouze 180 úmrtí, což je velmi malé procento ve srovnání s posuzovanou kohortovou studií Delgada a spol. To je patrně dáno nižším věkem studovaných pacientů, ale nejspíš i jejich výběrem.

Psychický a fyzický stav pacientů pravděpodobně ovlivňuje výsledky podobných studií. Ve studii Leiden 85-plus (která zařadila 85 % neselektovaných pacientů v měsíci jejich 85. narozenin v populaci města Leiden) naopak vyšší tlak zmírňoval riziko vzniku cévních mozkových příhod u velmi starých osob se zhoršenou psychickou a/nebo fyzickou kondicí.² Navíc vyšší hodnoty tlaku byl spojeny i s pomalejším poklesem mentální i fyzické kondice.³ Průměrná hodnota systolického krevního tlaku byla poměrně vysoká, 155 mm Hg, ale byl měřen pouze na začátku studie, nejsou tedy k dispozici data o hodnotách tlaku v průběhu sledování.

Jak vyplývá z kohortové studie, doporučený systolický krevní tlak ≤ 150 mm Hg je pro populaci pokročilého věku pravděpodobně vhodný. V každém případě tato studie potvrdila, že vysoké hodnoty krevního tlaku zvyšují riziko vzniku infarktů a cévní mozkové příhody. Protože však posuzovaná studie i studie SPRINT 75+ zařadily vybrané „zdravé“ osoby, je potřeba zvláštní opatrnosti ve snižování tlaku u jedinců s významnými komorbiditami, kteří do studií obvykle zařazování nejsou.

LITERATURA

1. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:2673–2682.
2. Sabayan B, van Vliet P, de Ruijter W, et al. High blood pressure, physical and cognitive function, and risk of stroke in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. *Stroke* 2013;44:15–20.
3. Sabayan B, Oleksik AM, Maier AB, et al. High blood pressure and resilience to physical and cognitive decline in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:2014–2019.

Atypický hemolyticko-uremický syndrom v těhotenství – zkušenosti s léčbou eculizumabem

Servais A, Devillard N, Frémeaux-Bacchi V, et al.

Atypical haemolytic uraemic syndrome and pregnancy: outcome with ongoing eculizumab. Nephrol Dial Transplant 2016;31:2122–2130.

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS) se řadí mezi trombotické mikroangiopatie, které jsou charakteristické multiorgánovým postižením mikrocirkulace v důsledku tvorby destičkových trombů. Typicky se manifestuje hemolytickou anémií s negativním Coombsovým testem, přítomností schistocytů, trombocytopenií a multiorgánovým postižením s dominantním postižením ledvin ve formě akutního oligoanurického selhání. V patogenezi onemocnění hraje klíčovou roli nekontrolovatelná aktivace alternativní cesty komplementu. Do objevení účinné léčby skončilo více než 60 % nemocných ve fázi terminálního selhání ledvin s nutností následné chronické dialyzační léčby. Prognózu pacientů s aHUS zásadně ovlivnilo zavedení nyní již široce rozšířené léčby eculizumabem – humanizovanou monoklonální protilátkou proti C5 složce komplementu, jež má rozhodující úlohu v aktivaci terminální kaskády komplementu.¹ Kromě zlepšení kvality života bez závislosti na dialyzační léčbě významně ovlivnil také osud mladých pacientek v reprodukčním období. Podávání eculizumabu v těhotenství je poměrně dobře prozkoumáno u pacientek s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH). Průběh těhotenství u pacientek s již diagnostikovaným aHUS, které jsou léčeny eculizumabem, a jejich další osud nejsou dosud dostatečně prostudovány.

Francouzská práce analyzuje průběh a komplikace celkem šesti gravidit u tří pacientek s již známým aHUS léčených eculizumabem. Všechny pacientky úspěšně otěhotněly do 18 měsíců od poslední ataky aHUS. Průměrný věk pacientek v graviditě je 28,5 (25–33) roku, průměrná koncentrace sérového kreatininu nemocných před graviditou dosahuje 189 (130–300) $\mu\text{mol/l}$, průměrná odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) 32 (18–45) ml/min/1,73 m^2 (s využitím výpočtu dle Modification of Diet in Renal

Disease [MDRD]). Nemocné vstupují do gravidity s anamnézou arteriální hypertenze s nutností užívání antihypertenzní medikace, s přítomností proteinurie do 1 g/den a se známkami již významného chronického renálního onemocnění. U jedné pacientky, která si sama ukončila léčbu eculizumabem po třetím týdnu od početí, došlo z důvodu relapsu základního onemocnění k ukončení těhotenství ve 12. týdnu gravidity. Druhé těhotenství u stejné nemocné bylo ukončeno potratem ve 24. týdnu navzdory léčbě eculizumabem. U ostatních gravidit jsou při léčbě eculizumabem klinické a laboratorní nálezy stabilizované do 29.–34. týdne gravidity, nicméně u jedné z pacientek nezabrání vzniku HELLP syndromu v návaznosti na porod, u dalších dvou pacientek se manifestuje preeklampsie. U všech pacientek bylo nutné předčasné ukončení gravidity, ve dvou případech byla u novorozenců následně přítomna růstová retardace. Průměrná porodní hmotnost dosahovala 1 632,5 (1 070–2 500) gramů. Pacientky byly zajištěny prevencí meningokokové infekce kontinuální antibiotickou terapií. U všech nemocných byly vyšetřeny koncentrace C3 a C4 složky komplementu v plazmě, dále byl proveden test na zjištění celkové aktivity komplementu aktivací klasickou cestou, aktivita je měřena jako množství séra potřebné k lýze 50 % buněk (test CH₅₀). Z důvodu inkompletní blokady komplementu bylo v průběhu všech gravidit u sledovaného souboru nemocných nutné navýšení dávek eculizumabu. Genetickou analýzou byly stanoveny kódující sekvence klíčových regulátorů a aktivátorů komplementu (komplementárního faktoru H [CFH], komplementárního faktoru I [CFI], membránového proteinového kofaktoru MCP/CD46 [MCP], C3 složky komplementu, komplementárního faktoru B [CFB] a trombomodulinu [THBD]).

KOMENTÁŘ

MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA

Vlastní těhotenství může být spouštěcím faktorem vzniku onemocnění až u téměř 10 % pacientek s aHUS, nejčastěji se manifestuje v posledním trimestru nebo časně po porodu.² Zkušenosti s léčbou eculizumabem u pacientek s aHUS v graviditě jsou dosud limitované, jeho účinky na plod nejsou detailně prozkoumány. Z dostupných literárních údajů nejsou prozatím známa jednotná doporučení a postupy při léčbě eculizumabem. Účinky a bezpečnost eculizumabu jsou u gravidních pacientek dosud nejvíce prozkoumány u PNH, u které nebyly zaznamenány závažné komplikace u matek ani u plodů a procento přežívajících plodů bylo vysoké. Je známo, že Fc fragment eculizumabu ve formě hybridu IgG4/IgG2 prochází placentou v tak malém množství, že u plodu neaktivuje komplement.³ V publikovaném britském souboru 61 pacientek byla z celkového počtu 71 gravidit zaznamenána pouze tři úmrtí plodů (4 %) a šest potratů (8 %), 22 (29 %) novorozenců však bylo předčasně narozených.⁴

Během těhotenství dochází k významnému zvýšení aktivity komplementu se zvýšením cirkulujících koncentrací jednotlivých složek, jejichž hodnoty po porodu klesají.⁵ K dosažení kompletní blokády komplementu v posledním trimestru těhotenství je nepochybně nutné navýšení jednotlivých dávek a zkrácení intervalů mezi jednotlivými podáními eculizumabu. I přes úpravu dávkování nebylo ve sledovaném souboru pacientek dosaženo kompletní inhibice C5 složky komplementu. Vysvětlením může být jednak zvýšená produkce C5 složky během gravidity, jednak zvýšení obsahu tuků a objemu vody. V budoucnosti se zdá být nadějně provádění farmakokinetických studií v průběhu gravidity, jak bylo publikováno v práci francouzských autorů.⁶ Úprava udržovací dávky v závislosti na hmotnosti pacienta může významně snížit náklady spojené s podáváním poměrně vysokých dávek eculizumabu. Současné sledování blokády C5 složky komplementu a koncentrací eculizumabu nepochybně povede ke zlepšení odhadu vstupní dávky a k načasování intervalů mezi jednotlivými aplikacemi eculizumabu. Nízká koncentrace volného eculizumabu ($< 50 \mu\text{g/ml}$) u pacientů s PNH koreluje s aktivitou komplementu měřenou testem CH₅₀ ($\text{CH}_{50} > 10 \%$; $p = 0,004$), se současným zvýšením koncentrací bilirubinu ($p < 0,0001$) a s potřebou podávání transfuzí ($p = 0,034$). Nízká aktivita komplementu ($\text{CH}_{50} \leq 10 \%$ normálních hodnot) je naopak spojena s nízkými koncentracemi laktátdehydrogenázy ($p = 0,002$). U studie prováděné in vitro bylo zjištěno, že křivka závislosti odezvy na dávce není u eculizumabu lineární.⁷ Eculizumab ve vyšších dávkách inhibuje CH₅₀ pomaleji, z těchto důvodů je k dosažení kompletní blokády komplementu nutná aplikace poměrně vysokých dávek. U pacientek plánujících těhotenství je doporučováno zvýšení dávky na 1 200 mg s aplikací každé dva týdny. V případě průkazu nekompletní inhibice C5 složky komplementu je v těhotenství navrhováno navýšení dávky dokonce na 1 500 mg, podávané rovněž každé dva týdny. Ke zvýšení frekvence aplikace na 1 200 mg, či dokonce na 1 500 mg týdně by se mělo přistoupit při známkách

hemolýzy, zhoršení renální funkce či při vzestupu proteinurie. V případě nedosažení kompletní blokády komplementu by měla být ve 26. týdnu gravidity zvažována také aplikace vyšší dávky v kratších intervalech. K udržení kompletní blokády komplementu je doporučováno podání přídatné dávky do 24 hodin od porodu, týden po porodu, dále se první měsíc po porodu doporučuje aplikace vyšších dávek ve zkráceném intervalu.⁸ Podávání eculizumabu v těhotenství by mělo být zahájeno pouze v případě známek relapsu aHUS u pacientek dosud v remisi, jež eculizumab neužívají. Léčba eculizumabem by měla být dále zvažována u asymptomatických pacientek se známou mutací v komplementu zjištěnou v rodinném screeningu z důvodu nekompletní penetrance, ceny léčby a limitovaných dat užití eculizumabu v graviditě.

Aktivace komplementu vede k poruše v regulaci angiogenních faktorů a ty k následnému poškození placenty.⁹ Poškození placenty zprostředkovanému komplementem je zabráněno expresí regulátorů aktivity komplementu trofoblastem (faktoru urychlujícího rozpad, membránového kofaktorového proteinu CD59). Zvýšené mateřské titry Bb produktů a aktivace komplementu v časně graviditě jsou asociovány se zvýšeným rizikem vzniku preeklampsie.¹⁰ Vyšší prevalence preeklampsie je popisována u pacientek s aHUS s přítomností mutace v komplementu (8–18 % pacientek). Některé formy HELLP syndromu sdílejí s aHUS rovněž společnou genetickou poruchu v alternativní cestě komplementu. Společná patogenetická příčina těchto klinických jednotek nabízí do budoucna možnost léčby eculizumabem. V americké práci byla popsána léčba 35leté pacientky, u které se v 26. týdnu gravidity rozvinul syndrom preeklampsie/HELLP syndrom. Gravidita byla ukončena ve 29. týdnu císařským řezem, včasná léčba eculizumabem zabránila úmrtí plodu a rodičky.¹¹

Prognózu pacientek s aHUS v graviditě významně ovlivňuje přítomnost již preexistujícího chronického onemocnění ledvin jakékoliv etiologie, a to i v počátečním stadiu. Současná přítomnost rizikových faktorů, tj. arteriální hypertenze, proteinurie a významného snížení renální funkce ($\text{eGFR} < 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), negativně ovlivňuje průběh těhotenství a zvyšuje riziko vzniku následných komplikací.¹² Přítomností renální insuficience a hypertenze se také vysvětluje předčasné narození plodů a nízká porodní hmotnost ve výše sledovaném souboru pacientek.

Z výše uvedených faktů je zřejmé, že k zavedení jednotných postupů při léčbě eculizumabem v graviditě je nutné provedení celé řady dalších studií, jež budou zaměřeny zejména na sledování koncentrací eculizumabu společně s dosažením kompletní blokády komplementu. Eculizumab jednoznačně zabraňuje relapsu aHUS v těhotenství, nicméně v prevenci výskytu preeklampsie či HELLP syndromu nejsou dosavadní práce úplně slibné.

V poslední době je široce diskutovanou otázkou délka léčby a vysazení eculizumabu u nemocných po navození úspěšné remise onemocnění. Z dosavadních publikovaných prací je zřej-

mé, že bezpečné vysazení eculizumabu je vázáno přinejmenším na podrobnou znalost genotypu jednotlivce.^{13,14} Relaps aHUS se nejčastěji vyskytuje v prvním roce od vysazení eculizumabu a u nosičů nejrizikovějších mutací, tj. v genu pro CFH a C3

složku komplementu.^{15,16} Při rozhodování o vysazení eculizumabu je jistě nezbytná spolupráce ošetřujícího lékaře s klinickým genetikem, který má cenné znalosti a zkušenosti s fenotypovou expresí jednotlivých mutací.

LITERATURA

1. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2169–2181.
2. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:859–867.
3. Hallstensen RF, Bergseth G, Foss S, et al. Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement of the newborn. *Immunobiology* 2015;220:452–459.
4. Kelly RJ, Hoschmann B, Szer J, et al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2015;373:1032–1039.
5. Johnson U, Gustavii B. Complement components in normal pregnancy. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand C* 1987;95:97–99.
6. Gatault P, Brachet G, Ternant D, et al. Therapeutic drug monitoring of eculizumab: rationale for an individual dosing schedule. *MAbs* 2015;7:1205–1211.
7. Peffault de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood* 2015;125:775–783.
8. Delmas Y, Bordes C, Loirat C, et al. Post-partum atypical haemolytic-uraemic syndrome treated with eculizumab: terminal complement activity assessment in clinical practice. *Clin Kidney J* 2013;6:243–244.
9. Girardi G, Yarilin D, Thurman JM, et al. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med* 2006;203:2165–2175.
10. Lynch AM, Murphy JR, Byers T, et al. Alternative complement pathway activation fragment Bc in early pregnancy as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:385.e1–9.
11. Burwick RM, Feinberg BB. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. *Placenta* 2013;34:201–203.
12. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2011–2022.
13. Ardissino G, Testa S, Possenti I, et al. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis* 2014;64:633–637.
14. Fakhouri F, Fila M, Provot F, et al. Pathogenic variants in complement genes and risk of atypical hemolytic uremic syndrome relapse after eculizumab discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:50–59.
15. Schramm EC, Roumenina LT, Rybkine T, et al. Mapping interactions between complement C3 and regulators using mutations in atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2015;125:2359–2369.
16. Toyoda H, Wada H, Miyata T, et al. Disease recurrence after early discontinuation of eculizumab in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome with complement C3 I1157T mutation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38:e137–e139.

Rekurentní fokálně segmentární glomeruloskleróza po transplantaci ledviny

MUDr. Jana Machová, MUDr. Mirko Bouda

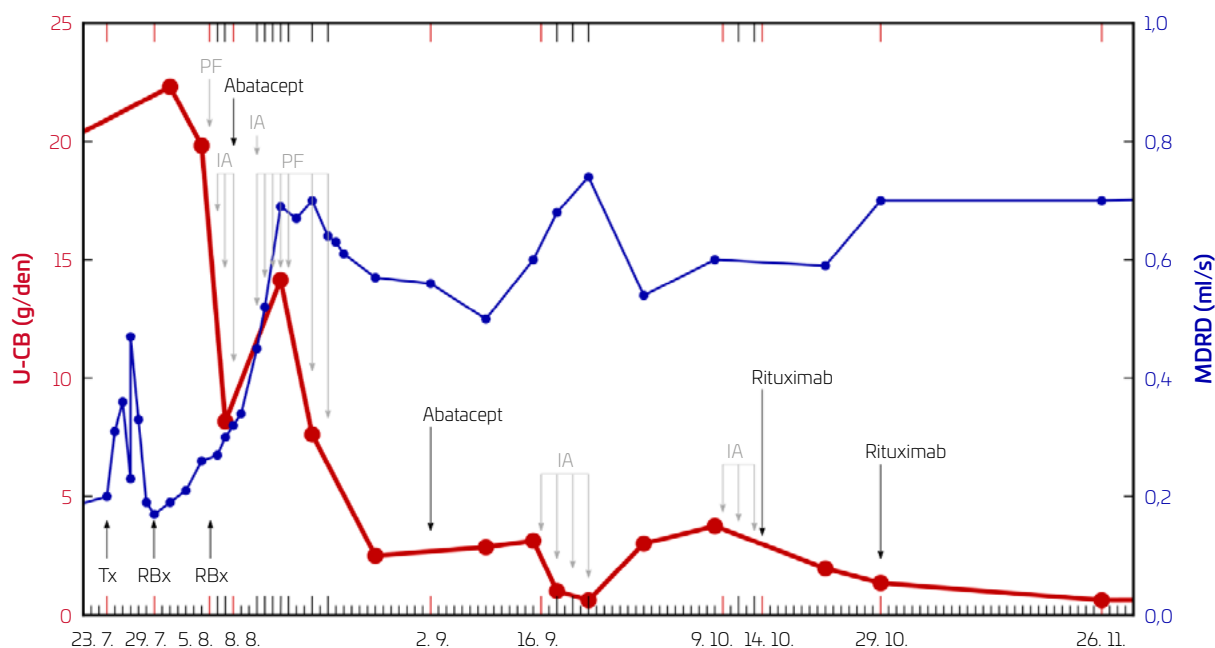
Nefrologické oddělení, I. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň

Kazuistika popisuje příběh šestatřicetileté ženy s idiopatickým nefrotickým syndromem. Onemocnění jí bylo diagnostikováno v devíti letech, zpočátku ji léčili pediatři a první ataka byla zvládnuta glukokortikoidy. První relaps se rozvinul po dalších sedmi letech, poté ale relapsy recidivovaly a jevíly známky kortikodependence. Toho času biopsie ledviny potvrdila nález minimálních změn. Další účinek kortikoidů byl však sporný, nepodařilo se již dosáhnout plné remise onemocnění.

Asi před patnácti lety byla pacientka předána do péče naší nefrologické ambulance, v té době měla plně rozvinutý nefrotický syndrom s odpadem bílkovin do moči asi 5 g/den, rovněž měla nežádoucí projevy chronické kortikoterapie (svalovou atrofii, facies lunata). Byla zahájena léčba cyklosporinem, následovalo postupné ukončení podávání kortikoidů a maximalizace symptomatické terapie proteinurie (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II). Po osmi měsících léčby se podařilo navodit remisi. V dalším průběhu onemocnění se relapsy opakovaly a byly následovány pouze dočasnými či parciálními remisemi. Další komplikací byla plicní embolizace, kdy vzhledem k časové souvislosti nešlo vyloučit vliv přechodně podávané kortikoterapie. Ani kombinovaná imunosuprese (cyklosporin + mykofenolát mofetil) nebyla dostatečně účinná a měla pouze přechodný vliv, nadále přetrvávala nefrotická proteinurie (3–4 g/den). Její další progres byla indikací k rebiopsii, která verifikovala fokálně segmentární glomerulosklerózu (FSGS). V té době bylo pacientce 29 let. Kombinovaná imunosuprese v podání takrolimu a mykofenolát mofetilu byla taktéž bez kýženého účinku.

Po 20 letech onemocnění se postupně začaly zhoršovat funkční parametry ledvin, nikdy však nebyly naměřeny toxické hodnoty takrolimu či cyklosporinu. Ve svých 33 letech pacientka dospěla do predialyzačních hodnot dusíkatých katabolitů a byla připravována k preemptivní transplantaci ledviny. V dalších měsících došlo k prudkému zhoršení funkce bez zjevné vyvolávající příčiny, což si vyžádalo zahájení dialyzační terapie cestou permanentního katétru.

Měsíc po zahájení hemodialýzy jí byla nabídnuta ledvina od nejvhodnějšího zemřelého dárce (muž, ročník 1994, kraniotrauma; krevní skupina AB, PRA: 0 %, index kompatibility: 23). Samotná transplantace proběhla bez komplikací. Byl zvolen imunosupresivní protokol zahrnující takrolimus, mykofenolát mofetil a glukokortikoid. Již v prvních hodinách po transplantaci měla pacientka hojnou diurézu s poklesem koncentrace dusíkatých katabolitů. Následně došlo k poklesu diurézy prakticky do anurie. Hyperkalemie si vyžádala provedení dialýzy. Sonografický i scintigrafický nález byl příznivý. Biopsie (šestý den po transplantaci) verifikovala nález těžké akutní tubulární nekrózy (ATN), bez známek rejekce, toxicity či rekurence FSGS. Ani klinicky nebyly v této fázi jasné známky rekurence, proteinurie byla detekovatelná již před transplantací z vlastních ledvin. Od sedmého dne se rozvinula mohutná diuréza, regredovaly známky retence tekutin, zvolna klesala koncentrace kreatininu v séru, avšak proteinurie progredovala z původních 6 g/den na 20 g/den. Vzhledem k aktuální diuréze byl pravděpodobným zdrojem právě transplantovaný štěp. Rebiopsie (13. den po transplantaci) ozřejmila výrazně reparovanou ATN a potvrdila podezření na rekurující FSGS. S ohledem na předpokládanou vyšší účinnost jsme při volbě aferetické metody zpočátku dali přednost imunoabsorpci (Immunosorba – protein A), avšak pro její nejistý účinek jsme posléze pokračovali v plazmaferézách. Vzhledem k absenci rychlého zlepšení jsme přistoupili k záchranné terapii abataceptem (16. den po transplantaci, 10 mg/kg). Funkce štěpu se postupně upravila a byla také v dalším průběhu stabilní (koncentrace kreatininu v séru se pohybovala kolem 140–150 μmol/l), nadále přetrvávala proteinurie a klesala jen velmi pozvolna (2 g/den). S měsíčním odstupem byla podána druhá dávka abataceptu (42. den po transplantaci). I přesto došlo k relapsu s proteinurií 3 g/den. Opětovně jsme zahájili sérii imunoabsorpcí s následnou remisí (0,6 g/den). Při ambulantní kontrole týden po dimisi byla opět detekovatelná proteinurie



OBR. 1 Průběh léčby pacientky po transplantaci ledviny provedené 23. července 2014.

IA – imunoadsorpce; MDRD – odhad glomerulární filtrace; PF – plazmaferéza; RBx – biopsie ledviny; Tx – transplantace; U-CB – odpad celkové bílkoviny do moči.

s jasným relapsem necelý měsíc poté (3,5 g/den). Další série imunoadsorpcí byla zakončena záchrannou léčbou rituximabem (83. a 97. den po transplantaci, à 1 000 mg). Průběh léčby po transplantaci u naší pacientky a její efekt na funkční parametry ledvin a proteinurii je znázorněn na obr. 1.

V dalším průběhu byla zaznamenána proteinurie se setrvalým poklesem, tři měsíce od transplantace byla menší

než 1 g/den. Nadále je pacientka prakticky bez proteinurie (do 0,3 g/den) až doposud, tedy 2,5 roku po transplantaci. Pacientka je ve velmi dobrém klinickém stavu a má dlouhodobě stabilní funkci štěpu (koncentrace kreatininu v séru se pohybují kolem 100–120 $\mu\text{mol/l}$).

Lze spekulovat, který z léčebných postupů byl tím zásadním, či zda byla účinná právě jejich kombinace, tj. kombinace imunoadsorpcí, abataceptu a rituximabu.

KOMENTÁŘ

Vždy zažíváme obavy o osud pacienta, jehož základní diagnózou je fokálně segmentární glomeruloskleróza a u něhož provádíme indikaci k transplantaci ledviny. Naše zkušenosti z minulosti nejsou příliš povzbudivé. I když je transplanto- vaná ledvina funkční, nemocní často prožívají mnoho útrap, které jsou spojeny jak s recidivou nefrotického syndromu, tak i s komplikacemi léčby, která je dosti složitá a také nebezpečná. Předložená kazuistika ukazuje na možnou lepší perspektivu těchto pacientů po transplantaci.

Epidemiologické studie, které se týkají frekvence rekurence, jsou zatíženy chybami. Podle různých zdrojů dochází k rekurenci fokálně segmentární glomerulosklerózy po transplantaci ve 30 % (20–50 %) případů. Předpokládá se však, že mezi pacienty zařazenými do studií je mnoho těch, kteří mají sekundární formu fokálně segmentární glomerulosklerózy (geneticky podmíněnou, dále způsobenou hyperfiltračním mechanismem při redukci počtu funkčních nefronů či s předpokládaným toxickým a virovým původem).

Sekundární formy obvykle nemají tendenci k rekurenci, výjimkou mohou být některé familiárně podmíněné formy (po-

psány u některých forem mutace podocinu, výjimečně u jiných geneticky podmíněných podocytopatií).

Lze vytipovat nemocné s vyšší pravděpodobností postižení štěpu. Jsou to ti, jejichž choroba byla aktivní ještě bezprostředně před transplantací, u nichž riziko dosahuje až 80 %. Problém lze očekávat u pacientů, u nichž došlo k rychlé progresi renální dysfunkce (do stadia CKD 5 za dobu kratší než tři roky). Také vznik choroby v dětství představuje větší nebezpečí. Rozpoznán byl i morfologický faktor rizika rekurence, tím je přítomnost mezangiální proliferace. Bylo zjištěno, že rekurenci bývají méně často postiženi nemocní, kterým byl podán antithymocytární globulin jako součást indukční imunosuprese. Protektivní účinek však nebyl pozorován při použití alemtuzumabu či anti IL-2R monoklonálních protilátek v indukci. To platí i v případě rekurence jiných glomerulonefritid po transplantaci.

V případě primární fokálně segmentární glomerulosklerózy je pravděpodobnou vyvolávající příčinou cirkulující faktor způsobující zvýšenou permeabilitu. Tento faktor je tedy také asi zodpovědný za rekurenci. Nejvíce podezřelým je solubilní

receptor pro urokinázu (suPAR). Je však možné, že jsou i jiné cirkulující faktory.

Byla vypracována pravidla (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO), jak postupovat v časném po-transplantačním období, abychom včas rozpoznali rekurenci. Data ukazují, že čím dříve jsou léčebné postupy při rekurenci zahájeny, tím jsou účinnější. Proteinurie se vyšetřuje kvantitativně v prvním týdnu denně, další čtyři týdny vždy alespoň jednou týdně. Pak již v prvním roce každé tři měsíce. Obvykle se problém objeví velmi časně po transplantaci, skoro vždy do čtyř týdnů, rekurence, jež vznikla později než za rok po transplantaci, ukazuje nejspíše na sekundární fokálně segmentární glomerulosklerózu. Typická je výrazná proteinurie, avšak někdy je obtížné posoudit, zda jde o ztráty z vlastních ledvin (se zachovanou diurézou), či ze štěpu. Pro tyto případy by mohl být užitečný průkaz apolipoproteinu A1 v moči.

Obecně, jsou-li použitelná preventivní opatření, představují ideální postup. Použití antithymocytárního globulinu v rámci indukční fáze imunosuprese by mohlo být považováno za vhodný postup. Nadějně je použití rituximabu v prevenci. Jeho podání snížilo procento rekurencí a vedlo k poklesu proteinurie a ke zvýšení glomerulární filtrace. Rituximab může zabránit rekurenci u nejrizikovější skupiny – u nemocných po předchozí ztrátě štěpu vlivem rekurence. Preventivní plazmaferéza má nejistý účinek.

Pro léčbu nemáme oporu v randomizované studii. V nekontrolovaných studiích plazmaferéza (podle možností pracoviště případně imunoabsorpce) vede ke snížení proteinurie a zlepšení glomerulární filtrace. Čím dříve se s plazmaferézou začne, tím lepší jsou výsledky. Po iniciačním zlepšení je však často nutné plazmaferézu v dalším po-transplantačním období opakovat. Studie s menším počtem dětských pacientů ukazují na možný přínos cyklofosfamidů. Ten byl podáván místo mykofenolát mofetilu či azathioprinu. Tito dětské pacienti byli léčeni současně plazmaferézou. Ve starších studiích byly používány vyš-

ší dávky cyklosporinu intravenózně či perorálně s částečným účinkem. Také vysoké dávky kortikoidů mohou vést k remisi nefrotického syndromu, ale po snižování dávky dochází velmi často k relapsům.

Rituximab byl účinný (v menších studiích) u nemocných rezistentních na léčbu plazmaferézou. Novou možností jsou takzvané záchranné postupy. Patří k nim použití abataceptu a belataceptu. Oba uvedené léky představují fúzní proteiny (Fc fragment Ig + CTLA4), blokují aktivaci T lymfocytů (neumožní kostimulační signál). Tyto látky se navazují na CD80 (nazývaný také B7-1, který se nachází na povrchu antigen prezentující buňky). U některých nemocných s fokálně segmentární glomerulosklerózou je B7-1 výrazně exprimován na podocytech a tam poškozuje funkci integrinu. Léčba těmito záchrannými léky byla úspěšná spíše tam, kde byl CD80 (resp. B7-1) přítomen při imunohistochemickém vyšetření glomerulů. U úspěšně léčených nemocných šlo o ty, kteří nereagovali na předchozí terapii rituximabem.

Naše nemocná byla vysoce riziková z hlediska rekurence. Předmětem diskuse může být intenzita indukční imunosuprese. Většina pracovišť však rituximab či plazmaferézu v těchto případech profylakticky neužívá. Problémem je také nemožnost identifikovat, který z postupů (či kombinace) vedl k navození remise. Zajímavé by mohlo být (v kontextu posouzení vlivu abataceptu) vyšetření exprese CD80 na glomerulech, avšak imunohistochemické vyšetření tohoto znaku není běžně dostupné.

Nakonec terminologická poznámka. Používáme pojem segmentární, nikoliv segmentální, což je proti současnému trendu v naší nefrologické literatuře. Máme více důvodů takto postupovat. Termín segmentární používají i jiné lékařské obory. Mnozí naši významní autoři (Matoušovic, Rossmann) používají rovněž pojem segmentární. V neposlední řadě i webový slovník nakladatelství Maxdorf považuje námi zvolený postup za správný.

LITERATURA

- Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:2535–2542.
- Hickson LJ, Gera M, Amer H, et al. Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis: outcomes and response to therapy for recurrence. *Transplantation* 2009;87:1232–1239.
- Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, et al. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002;347:103–109.
- Sharma M, Sharma R, McCarthy ET, Savin VJ. "The FSGS factor:" enrichment and in vivo effect of activity from focal segmental glomerulosclerosis plasma. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:552–561.
- Sharma M, Sharma R, Reddy SR, et al. Proteinuria after injection of human focal segmental glomerulosclerosis factor. *Transplantation* 2002;73:366–372.
- Alachkar N, Weis C, Arend LJ, et al. Podocyte effacement closely links to suPAR levels at time of posttransplantation focal segmental glomerulosclerosis occurrence and improves with therapy. *Transplantation* 2013;96:649–656.
- Wei C, El Hindi S, Li J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011;17:952–960.
- Audard V, Kamar N, Sahali D, et al. Rituximab therapy prevents focal and segmental glomerulosclerosis recurrence after a second renal transplantation. *Transplant Int* 2012;25:e62–e66.
- Gonzalez E, Ettenger R, Rianthavorn P, et al. Preemptive plasmapheresis and recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2011;15:495–501.
- Meyer TN, Thaiss F, Stahl RA. Immunoabsorption and rituximab therapy in a second living – related kidney transplant patient with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant Int* 2007;20:1066–1071.
- Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, et al. Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:2907–2912.
- Apeland T, Hartmann A. Rituximab therapy in early recurrent focal segmental sclerosis after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2091–2094.
- Dello Strologo L, Guzzo I, Laurenzi C, et al. Use of rituximab in focal glomerulosclerosis relapses after renal transplantation. *Transplantation* 2009;88:417–420.
- Yu CC, Fornoni A, Weins A, et al. Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *N Engl J Med* 2013;369:2416–2423.
- Alachkar N, Carter-Monroe N, Reiser J. Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *N Engl J Med* 2014;370:1263–1264.
- Garin EH, Reiser J, Cara-Fuentes G, et al. Case series: CTLA4-IgG1 therapy in minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2015;30:469–477.
- Delviller M, Baye E, Durrbach A, et al. B7-1 blockade does not improve post-transplant nephrotic syndrome caused by recurrent FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2520–2527.
- <http://maxdorf.cz/caste-chyby>.

Pacient s chronickým onemocněním ledvin a srdečním selháním z pohledu kardiologa

Doc. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA

Ambulance srdečního selhání a hypertenze, Kardiovaskulární centrum Nemocnice Na Homolce, Praha

SOUHRN

Výskyt chronického onemocnění ledvin u pacientů se srdečním selháním je častý. Je to dáno několika příčinami: společné rizikové faktory, společné patofyziologické mechanismy a stárnutí populace s častějším výskytem obou klinických syndromů u starších nemocných. Vzájemný vztah těchto syndromů bývá v literatuře označován jako kardiorenální syndrom. Přítomnost chronického onemocnění ledvin u pacienta se srdečním selháním má praktický význam především v omezení výběru léčby, zejména optimální farmakoterapie.

KLÍČOVÁ SLOVA: farmakoterapie – chronické onemocnění ledvin – kardiorenální syndrom – srdeční selhání

Úvod

Výskyt chronického onemocnění ledvin (CKD) je u pacientů se syndromem chronického srdečního selhání (chronic heart failure, CHF) častý. Přítomnost CKD u pacienta s CHF má i negativní prognostický význam. Výskyt obou klinických syndromů v populaci stoupá. Je to dáno zaprvé stárnutím populace, kdy u starších jedinců je výskyt CHF a CKD vyšší. Druhým zásadním faktorem jsou pokroky v léčbě některých kardiovaskulárních onemocnění, akutních koronárních syndromů, hypertenze a v terapii nemocných s diabetes mellitus, kdy se stále více polymorbidních pacientů dostává do stadia pokročilých orgánových poškození. U 30 % pacientů s akutním srdečním selháním (acute heart failure, AHF) je doloženo významné snížení ledvinových funkcí. U pacientů s CHF mělo podle některých autorů odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² až 39 % nemocných s pokročilým CHF ve funkční třídě NYHA (New York Heart Association) IV (klidová dušnost zhoršená jakoukoli zátěží) a až 31 % jedinců ve třídě NYHA III (dušnost při jakékoli aktivitě).^{1,2} V současné době je zřejmé, že koexistence srdečního selhání a renálního onemocnění má velmi špatnou prognózu.

Vztah CKD a CHF je velmi těsný a oboustranný. Chronické srdeční selhání představuje komplexní klinický syndrom, který je definován jako symptomatická porucha srdeční funkce a vzniká následkem celé řady kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Výskyt KVO a riziko úmrtí

z kardiovaskulárních příčin jsou u pacientů, kteří dospějí do stadia terminálního selhání ledvin (end-stage renal disease, ESRD), velmi vysoké. Více než 43 % ze všech úmrtí u pacientů ve stadiu terminálního selhání ledvin má KV příčinu. Úmrtí na KVO je u pacientů s CKD deset- až dvacetkrát častější než u obecné populace.^{3,4} Velmi vysoká je i KV morbidita u pacientů s ESRD. Odhaduje se, že až 75 % nemocných s ESRD má srdeční hypertrofii a přibližně 40 % pacientů ischemickou chorobu srdeční (ICHS). Riziko KV morbidity a mortality je však vysoké ve všech stadiích CKD. Kromě tradičních rizikových faktorů, které jsou společné pro CKD a KVO, jako je hypertenze, diabetes mellitus a dyslipidemie, se na riziku vzniku KVO zřejmě podílejí i faktory spojené s uremií: renální anémie a poruchy kalciofosfátového metabolismu. Faktory spojenými s rizikem uremické kardiomyopatie jsou: dyslipidemie, hyperhomocysteinemie a oxidační stres. Ovlivnění těchto faktorů je hlavním principem kardioprotekce u pacientů již od časných stadií chronického onemocnění ledvin.⁵

Chronické onemocnění ledvin je významným a nezávislým rizikovým faktorem mortality u pacientů s CHF. Chronické onemocnění ledvin se vyskytuje u pacientů s CHF častěji než u nemocných s kardiovaskulárním onemocněním a normální srdeční funkcí. Vztah mezi stupněm CKD a rizikem úmrtí u pacientů s CHF byl mimo jiné předmětem studie Hillegeho a spolupracovníků. Studie zahrnovala 1 906 pacientů s pokročilým CHF funkční kla-

sifikace NYHA III/IV a s významnou systolickou dysfunkcí levé komory s ejekční frakcí levé komory (EF LK) $\leq 35\%$. Průměrná eGFR souboru hodnocená podle Cockcroftovy-Gaultovy rovnice byla 62,9 ml/min/1,73 m². Výchozí eGFR se ukázala být nejvýznamnějším prediktorem mortality, následovala funkční třída NYHA a používání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI). Pacienti v nejnižším kvartilu eGFR (< 44 ml/min/1,73 m²) měli téměř třikrát vyšší riziko úmrtí než jedinci v nejvyšším kvartilu eGFR (> 76 ml/min/1,73 m²) – relativní riziko 2,85, $p < 0,001$. Prediktivní hodnota EF LK pro riziko úmrtí nebyla statisticky významná ($p = 0,053$). Tato práce ukázala, že stupeň CKD je silnějším prediktorem mortality než poškození srdeční funkce hodnocené EF LK a funkční třídou NYHA. Stupeň poškození renálních funkcí na EF LK nezávisel.^{6,7} Někteří autoři označují spojení CKD a CHF jako kardiorenální syndrom (cardiorenal syndrome, CRS).^{8,9} Kardiorenální syndrom je definován jako patofyziologický stav, kdy srdeční a renální dysfunkce vede k progresivnímu selhání individuálních orgánů. Ronco definoval několik klinických typů kardiorenálního syndromu: akutní kardiorenální, akutní renokardiální, chronický kardiorenální, chronický renokardiální a sekundární CRS.¹⁰

Ukazuje se, že hlavními komponentami kardiorenálního spojení jsou: nadměrná, trvalá a nežádoucí aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), oxidační stres charakterizovaný dysbalancí mezi produkcí oxidu dusnatého a tvorbou volných kyslíkových radikálů, aktivace zánětu a sympatoadrenálního systému (SAS). V rozvoji CKD u pacientů s CHF se tedy zřejmě uplatňuje hned několik faktorů: snížení srdečního výdeje spolu se zvýšením centrálního, renálního žilního a intraabdominálního tlaku,^{11–13} nedostatečná blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron,¹⁴ aktivace nervových zakončení sympatiku v ledvinách,¹⁵ oxidační stres,¹⁶ anémie, snížená produkce erythropoietinu¹⁷ a další mechanismy.

Přehled terapie srdečního selhání u pacientů se sníženou ejekční frakcí levé komory

Léčba srdečního selhání je komplexní a zahrnuje: dietní a režimová opatření, farmakoterapii, přístrojovou nechirurgickou terapii (kardiostimulaci, desynchronizační léčbu, defibrilátory) a chirurgickou terapii (revaskularizaci myokardu, korekci chlopenních vad, implantaci mechanické srdeční podpory, transplantaci srdce). Farmakoterapie CHF je nezbytná u všech pacientů s CHF, má nejvíce důkazů o snížení mortality a morbiditu u pacientů s CHF a sníženou EF LK $< 40\%$ (heart failure with reduced ejection fraction, HFREF).

Základem farmakoterapie HFREF jsou betablokátory, inhibitory RAAS a antagonisté mineralokortikoidních receptorů (mineralocorticoid receptor antagonists, MRA). Tyto léky příznivě ovlivňují morbiditu a mortalitu pacientů s HFREF. Dále jsou to diuretika a digoxin, které ovlivňují symptomy.¹⁸ Do moderní farmakoterapie HFREF dále patří ivabradin – selektivní inhibitor kanálu I_f v sinusovém

uzlu, který zpomaluje srdeční frekvenci. Snižuje riziko úmrtí z KV příčin a riziko hospitalizace pro srdeční selhání u pacientů s HFREF a tepovou frekvencí > 70 /min při sinusovém rytmu navzdory optimální terapii zahrnující i maximální tolerovanou dávku betablokátoru.¹⁹ Významným mezníkem ve farmakoterapii HFREF byly výsledky studie PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial).²⁰ Lék s původním kódovým označením LCZ696 se skládá ze sakubitrilu (inhibitoru neprilysinu) a blokátoru receptoru AT₁ pro angiotenzin II valsartanu. Neprilysin je neutrální endopeptidáza, která degraduje několik vazoaktivních peptidů, zejména natriuretické peptidy v krvi. Inhibice neutrální endopeptidázy prodlužuje příznivý diuretický, natriuretický a vazodilatační účinek zejména natriuretického peptidu typu B v krvi. Sakubitril-valsartan je představitelem nové lékové skupiny označované jako inhibitory neprilysinu a receptoru angiotenzinu (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI). Sakubitril je prolék, který prostřednictvím aktivní látky (LBQ657) inhibuje neutrální endopeptidázu (neprilysin). Blokáda receptoru AT₁ pro angiotenzin II je zajištěna prostřednictvím valsartanu.

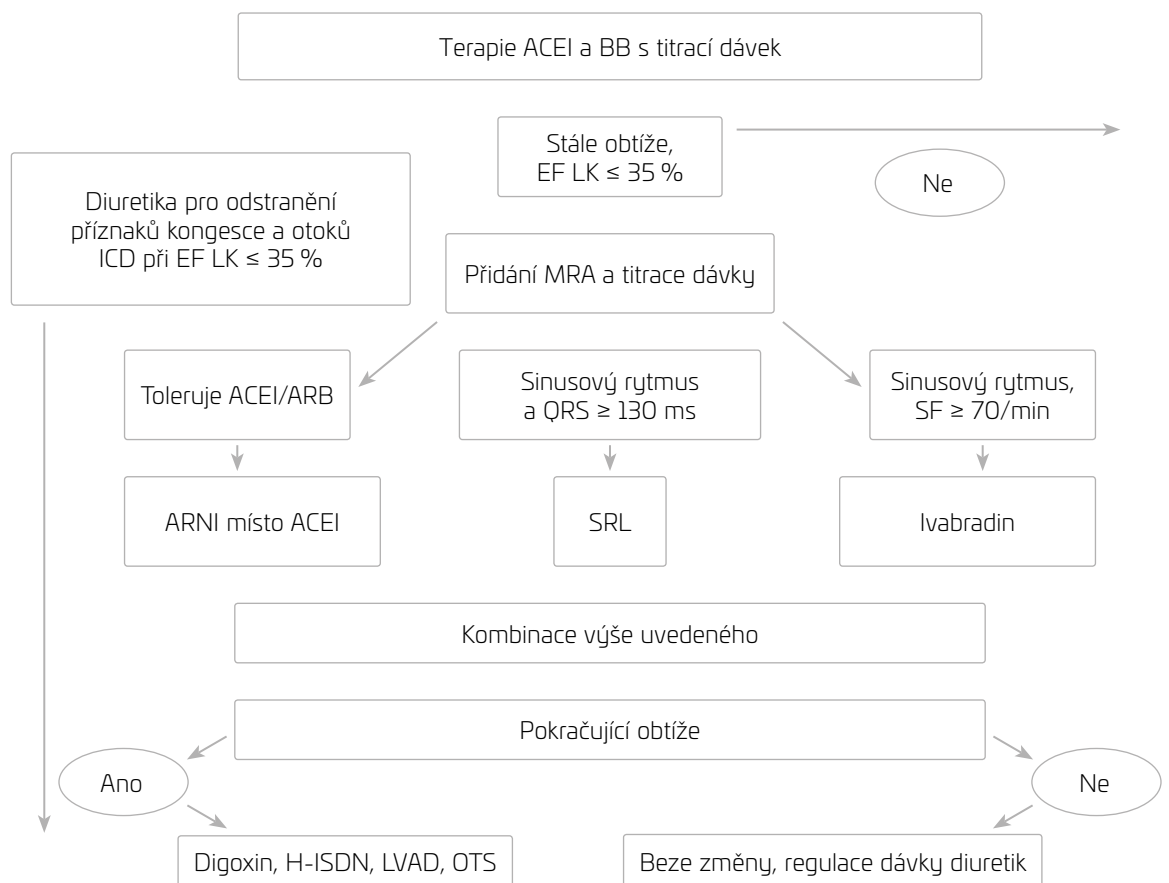
Farmakoterapie pacientů s CHF a CKD

Výběr léčby nemocných s CHF a CKD musí respektovat nedostatek důkazů o prospěšnosti standardní farmakoterapie srdečního selhání u pacientů se sníženou renální funkcí. Například důkazy o prospěšnosti léčby ACEI máme pro jedince s mírnou a středně závažnou renální insuficiencí (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m²), důkazy o kardioprotektivním účinku ACEI u pacientů s pokročilým CKD (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) chybějí.²¹

Použití ACEI a antagonistů receptoru AT₁ pro angiotenzin II (angiotensin receptor blockers, ARB) u pacientů s CKD může být spojeno s řadou problémů. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu mohou na začátku léčby způsobit pokles glomerulární filtrace se vzestupem koncentrace kreatininu. Je to dáno poklesem rezistence ve vaskulárním systému, a tím poklesem kapilárního tlaku v glomerulu se snížením glomerulární filtrace (GFR). Úvodní dávka ACEI nebo ARB může rovněž způsobit pokles krevního tlaku, což je nežádoucím jevem u pacientů se sníženou funkcí ledvin. Při pravidelném sledování renálních funkcí a kalemie je možné kompletní blokádu RAAS použít u velkého procenta pacientů.

Z praktického hlediska je vhodné u pacientů s CHF a sníženou eGFR použít ACEI s duálním mechanismem vylučování (například trandolapril).

Spirolakton jako hlavní představitel MRA snižuje mortalitu pacientů s pokročilým CHF NYHA III a IV, subanalýza nemocných s renální insuficiencí ukázala větší riziko vzniku hyperkalemie u této podskupiny.^{22,23} V roce 2011 byly zveřejněny výsledky studie EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure). Tato studie prokázala, že



OBR. 1 Algoritmus léčby chronického srdečního selhání se sníženou EF LK.

ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB – antagonisté receptoru AT₁ pro angiotenzin II; ARNI – antagonisté receptoru angiotenzinu a neprilysinu (angiotensin receptor neprilysin inhibitors); BB – betablokátory; EF LK – ejekční frakce levé komory; H-ISDN – hydralazin-isosorbid dinitrát; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; LVAD – mechanická podpora funkce levé komory (left ventricular assist device); MRA – antagonisté mineralokortikoidních receptorů; OTS – ortotopická transplantace srdce; SF – srdeční frekvence; SRL – srdeční resynchronizační léčba.

přidání selektivního MRA eplerenonu ke standardní terapii CHF (HFREF) je spojeno se snížením rizika úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání i u pacientů s méně pokročilou symptomatologií (NYHA II), ale s významnou systolickou dysfunkcí levé komory (průměrná EF LK byla 26 %).²⁴ Výsledky této studie tedy rozšířily indikaci MRA u CHF, do zveřejnění této studie byly MRA indikovány pouze u pacientů s pokročilým HFREF NYHA III a IV (spironolakton) a u pacientů se srdečním selháním časné po infarktu myokardu (eplerenon).²⁵ Na riziko hyperkalemie musíme u pacientů s CHF a CKD vždy myslet. Reálná praxe je jiná než protokol klinické studie, kde byli primárně vyloučeni pacienti s významným CKD a hyperkalemií, kalemie a renální parametry byly v průběhu studie pravidelně monitorovány. Pacienti ve studii RALES dostávali kličkové diuretikum (100 %) a inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (> 90 %) a většinou také digoxin (> 70 %). Proto by MRA měly být podávány u pacientů trpících CHF a CKD vždy pouze v kombinaci s kličkovým diuretikem. Použití kličkových diuretik je u pacientů s kardiorenálním syndromem téměř vždy nezbytné, restrikce příjmu tekutin a soli často nestačí zejména u oligurických nemocných. Lékem volby je furosemid v dávce až 500 mg/den *per os* rozdělené do dvou podání.

Prognózu nemocných s CHF zlepšují také betablokátory. Kardioprotektivní účinek betablokátorů je na stupni renálního poškození zřejmě nezávislý.²⁶ Prognózu pacientů s CHF podle vědeckých důkazů zlepšují metoprolol sukcinát, karvedilol, bisoprolol a nebivolol. V současné době máme dostatek informací o tom, že použití betablokátorů je bezpečné a prospěšné i pro podskupinu nemocných se sníženou funkcí ledvin.²⁷

Použití digoxinu u pacientů s CHF je spojeno se snížením rizika hospitalizací jak u pacientů s fibrilací síní, tak u pacientů se sinusovým rytmem. Jeho použití u pacientů se sníženou funkcí ledvin je však spojeno s významným rizikem kumulace léku v organismu a s výskytem nežádoucích účinků. Vylučování digoxinu je na renální funkci závislé, výskyt nechutenství, nauzey, barevného vidění a poruch srdečního rytmu můžeme tak u pacientů s CKD očekávat častěji, a proto monitorace plazmatické koncentrace digoxinu je u těchto nemocných nutná.

Současná doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání vyhrazují použití digoxinu pro nemocné s pokročilým CHF při vyčerpání ostatních možností léčby.²⁸ Digoxin u CHF nesnižuje mortalitu, proto zejména u pacientů s CKD je třeba se této terapii i s ohledem na výše uvedená rizika vyhnout.

Další farmakoterapie CHF u CKD

Sporné je použití hypolipidemické léčby statiny u pacientů s CHF a CKD. Na jedné straně je známo, že dyslipidemie je významným rizikovým faktorem vzniku a progresu renální insuficience.²⁹ Hypolipidemická terapie statiny u pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění má zřejmě nefroprotektivní účinek.³⁰ Rovněž je známo, že terapie statiny u pacientů ve vysokém kardiovaskulárním riziku (například po infarktu myokardu) snižuje kromě celkové mortality a mortality z KV příčin také riziko vzniku srdečního selhání.³¹

Avšak prospektivní studie, které randomizovaly pouze pacienty s CHF, neprokázaly zlepšení klinických výsledků při hypolipidemické léčbě statiny.^{32,33}

Ivabradin je indikován pro stabilní CHF se sníženou EF LK třídy NYHA II a III a s klidovou tepovou frekvencí > 70/min při sinusovém rytmu. K exkreci metabolitů dochází v podobné míře stolicí a močí, proto není nutné u pacientů s CKD dávku redukovat. Kontraindikací pro ivabradin je pouze pokročilá CKD s eGFR < 15 ml/min/1,73 m².

Sakubitril-valsartan (Entresto) je slibným lékem pro léčbu stabilního CHF se sníženou EF LK. Tento lék by podle současných doporučení měl nahradit ACEI nebo ARB, pokud jsou pacienti nadále symptomatictí a předchozí léčbu ACEI nebo ARB tolerovali. Subanalýza výsledků studie PARADIGM-HF ukázala, že účinnost léku je nezávislá na funkci ledvin. Při terapii sakubitril-valsartanem byl zaznamenán menší vzestup koncentrace kreatininu a menší výskyt významné hyperkalemie > 6,0 mmol/l ve srovnání

s enalapilem při standardní léčbě CHF.²⁰ Dávku sakubitril-valsartanu je však nutné korigovat podle renálních funkcí. U pacientů s eGFR > 60 ml/min/1,73 m² není nutné dávku snižovat a úvodní dávka je 2 × 49 mg/51 mg a cílová dávka 2 × 97 mg/103 mg. U pacientů s hodnotou eGFR < 60 a > 30 ml/min/1,73 m² je nutné úvodní dávku snížit na 2 × 24 mg/26 mg s cílovou dávkou 2 × 49 mg/51 mg. Podávání tohoto léku u pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² je kontraindikováno.

Přehled lékových skupin v algoritmu léčby srdečního selhání se sníženou EF LK ukazuje **obr. 1**.

Závěr

Současný výskyt srdečního selhání a chronického onemocnění ledvin je častý. Péče o nemocné se současným CHF a CKD vyžaduje multidisciplinární přístup založený na spolupráci nefrologa a kardiologa. Terapie nemocných s CHF a CKD zahrnuje kromě léčby srdečního selhání specifické postupy léčby nemocných s renální insuficí: léčbu renální anémie, korekci metabolické acidózy, korekci poruch kalciofosfátového metabolismu, terapii hyperurikemie a další. Spolupráce kardiologa a nefrologa je jistě nezbytná u nemocných, kteří se dostanou do pokročilého stadia CHF a CKD. Týká se mimo jiné i volby metody náhradní funkce ledvin u pacientů s CHF a indikace k transplantaci srdce a ledviny.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Nemocnice Na Homolce – NNH, 00023884), IG160502.

LITERATURA

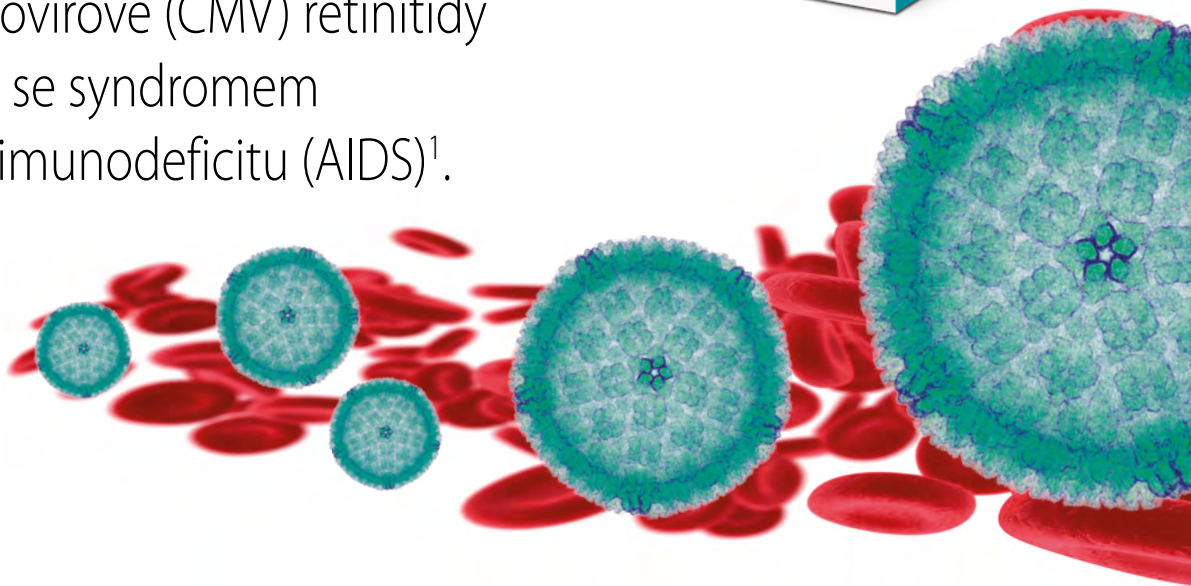
- McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004;109:1004–1009.
- Fried LF, Shlipak MG, Crump C, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1364–1372.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(Suppl. 12):S16–S23.
- Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41(5 Suppl):11–17.
- Jungers P, Qualim Z, Nguyen-Khoa T, et al. Cardioprotection: an essential component for predialysis chronic renal failure treatment. *Nephrologie* 2003;24:79–88.
- Cohen N, Gorelik O, Almozni-Sarafian D, et al. Renal dysfunction in congestive heart failure, pathophysiological and prognostic significance. *Clin Nephrol* 2004;61:177–184.
- Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:203–210.
- Shlipak MG, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation* 2004;110:1514–1517.
- Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, et al. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005;26:11–17.
- Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008;34:957–962.
- Mullens W, Abrahams T, Skouri HN, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:300–306.
- Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:589–596.
- Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick SM, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2006;32:1722–1732.
- Remuzzi G, Perico N, Mancina M, Ruggerenti P. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;99(Suppl):S57–S65.
- Petersson M, Friberg P, Eisenhofer G, et al. Long-term outcome in relation to renal sympathetic activity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:906–913.
- Tojo A, Onozato ML, Kobayashi N, et al. Angiotensin II and oxidative stress in Dahl-sensitive rat with heart failure. *Hypertension* 2002;40:834–839.
- Jie KE, Verhaar MC, Cramer MJ, et al. Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: cellular mechanisms on the cardiorenal connectors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;291:F932–F944.
- Špinar J, Hradec J, Špinarová L, Vítovec J. Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016. Připraven Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2016;58:597–636.
- Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradin and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:875–885.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
- Shlipak MG. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;138:917–924.

22. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:753–755.
23. Svensson M, Gustafsson F, Galatius S, et al. How prevalent is hyperkalemia and renal dysfunction during treatment with spironolactone in patients with congestive heart failure? *J Card Fail* 2004;10:297–303.
24. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
25. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al., for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–1321.
26. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patients groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:469–479.
27. Ghali JK, Wikstrand J, Van Veldhuisen DJ, et al., for MERIT-HF Study Group. The Influence of Renal Function on Clinical Outcome and Response to β -Blockade in Systolic Heart Failure: Insights From Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic HF (MERIT-HF). *J Card Fail* 2009;15:310–318.
28. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
29. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol* 2004;57:728–734.
30. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2084–2091.
31. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389.
32. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. The CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248–2261.
33. GISSI HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231–1239.

Valganciclovir Teva 450 mg potahované tablety

Vaše volba pro:

- ▶ prevenci CMV onemocnění u CMV-negativních příjemců orgánových transplantátů od CMV pozitivních dárců¹.
- ▶ indukční a udržovací léčbu cytomegalovirové (CMV) retinitidy u pacientů se syndromem získaného imunodeficitu (AIDS)¹.



Zkrácená informace o přípravku

Valganciclovir Teva 450 mg potahované tablety.

Název: Valganciclovir Teva 450 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna tableta obsahuje valgancicloviri hydrochloridum 496,3 mg, což odpovídá valganciclovirum 450 mg. Přípravek obsahuje laktosou. **Dávkování a způsob podání:** Standardní dávkování u dospělých: **Indukční léčba u CMV retinitidy:** U pacientů s aktivní CMV retinitidou je doporučena dávka 900 mg valgancicloviru (2 tablety přípravku Valganciclovir Teva 450 mg) dvakrát denně po dobu 21 dnů, podávaných dle možnosti společně s jídlem. Prodloužení indukční léčby může zvyšovat riziko poškození kostní dřeně. **Udržovací léčba u CMV retinitidy:** Po předcházející indukční léčbě nebo u pacientů se stabilizovanou CMV retinitidou je doporučena perorální udržovací dávka 900 mg valgancicloviru (dvě tablety přípravku Valganciclovir Teva 450 mg) jednou denně, zahájená dle možnosti společně s jídlem. U pacientů se zhoršující se retinitidou je možno indukční léčbu zopakovat, je však třeba vzít v úvahu možnou lékovou rezistenci viru. **Prevence CMV onemocnění u příjemců transplantovaných solidních orgánů:** U pacientů po transplantaci ledviny se doporučuje dávka 900 mg (2 tablety přípravku Valganciclovir Teva 450 mg) jednou denně, zahájená do 10 dnů po transplantaci a podávaná do 100 dnů po transplantaci. Profylaktická léčba může pokračovat do 200 dnů po transplantaci. U pacientů-příjemců transplantovaných solidních orgánů (kromě ledviny) se doporučuje dávka 900 mg (dvě tablety přípravku Valganciclovir Teva 450 mg) jednou denně, zahájená do 10 dnů po transplantaci a podávaná do 100 dnů po transplantaci. Kdykoli to je možné, mají být tablety podávány s jídlem. Pokyny ke zvláštnímu dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin; poruchou funkce jater; u pacientů podstupujících hemodialýzu; u pediatrické populace a u starších pacientů; stejně jako u pacientů s abnormálním krevním obrazem, naleznete v Souhrnné informaci o přípravku (SPC). Pokud se během léčby přípravkem Valganciclovir Teva objeví významné odchylky v počtu krevních buněk, je třeba zvážit léčbu hematopoetickými růstovými faktory a/nebo přerušit léčbu. Tablety se nemají pít ani drtit. Vzhledem k tomu, že valganciclovir je považován u lidí za potenciální teratogen a karcinogen, je třeba věnovat velkou pozornost manipulaci s poškozenými tabletami (viz bod 4.4). Zabraňte přímému kontaktu poškozených či rozdrčených tablet s kůží či sliznicemi. V případě takového kontaktu se pečlivě umyjte mydlem a vodou, důkladně vypláchněte oči sterilní vodou nebo alespoň čistou vodou, není-li sterilní voda k dispozici. **Kontraindikace:** Přípravek Valganciclovir Teva je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na valganciclovir, ganciclovir nebo na kteroukoli pomocnou látku. Vzhledem k podobné chemické struktuře valgancicloviru, acikloviru a valacikloviru není vyloučena zkřížená hypersenzitivita mezi těmito léčivy. Proto je přípravek Valganciclovir Teva kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na aciklovir a valaciklovir. Valganciclovir Teva je kontraindikován v době kojení. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Před zahájením léčby valganciclovirem je třeba poučit pacienty o možných rizicích pro plod. Při studiích na zvířatech byla u gancicloviru prokázána mutagenita, teratogenita, aspermatogenita, karcinogenita a potlačení ženské fertility. Valganciclovir proto má být u člověka považován za potenciální teratogen a karcinogen, který může způsobit vrozené defekty a maligní onemocnění. Z dlouhodobého hlediska je používání valgancicloviru spojeno s možným rizikem karcinogenity a reprodukční toxicity. U pacientů léčených valganciclovirem (a ganciclovirem) byla pozorována těžká leukopenie, neutropenie, anémie, trombocytopenie, pancytopenie, útlum kostní dřeně a aplastická anémie. Léčba proto nemá být zahajována u pacientů, kteří mají absolutní počet neutrofilů nižší než 500 buněk/μl nebo počet trombocytů nižší než 25 000/μl, nebo pokud je hladina hemoglobinu nižší než 8 g/dl. Během léčby se doporučuje sledovat kompletní krevní obraz včetně počtu trombocytů. Další zvláštní upozornění pro použití přípravku Valganciclovir Teva naleznete v Souhrnné informaci o přípravku (SPC). **Interakce:** Imipenem/cilastatin: Tato léčiva se nemají podávat současně s přípravkem Valganciclovir Teva, pokud přinesou léčbu nepřevládá možná rizika. Probenecid: Pacienti, kteří užívají současně probenecid a přípravek Valganciclovir Teva mají být pečlivě sledováni pro možné toxické účinky gancicloviru. Další informace o účincích gancicloviru na jiné léčivé přípravky naleznete v Souhrnné informaci o přípravku (SPC). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotenství: Nejsou k dispozici žádné informace o podávání valgancicloviru těhotným ženám. Valganciclovir Teva nemá být podáván v těhotenství, pokud možno pozitivní efekt léčby matky nepřevládá možná rizika teratogenního poškození dítěte. Kojení musí být při užívání přípravku Valganciclovir Teva ukončeno. Fertilita: Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno používat v průběhu léčby účinnou antikoncepci. Mužům musí být doporučeno používat bariérové antikoncepce v průběhu léčby přípravkem Valganciclovir Teva a ještě nejméně 90 dní po jejím ukončení, pokud není jisté, že partnerka nemůže otěhotnět. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky po podání valgancicloviru u dospělých jsou neutropenie, anémie a průjem. Těžká neutropenie (absolutní počet neutrofilů nižší než 500/μl) se vyskytuje častěji u pacientů s CMV retinitidou léčených valganciclovirem než u příjemců transplantovaného orgánu léčených valganciclovirem. **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Žadatelé zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Předávkování: U pacientů, u kterých došlo k předávkování valganciclovirem, jsou vhodnými metodami snížení plazmatických koncentrací léku hemodialýza a hydratace. Valganciclovir je prolečivo gancicloviru, které se po perorálním podání rychle a extenzivně metabolizuje na ganciclovir. Hlášení o předávkování intravenózním ganciclovirem byla získána v klinických studiích a během post-marketingového sledování: U většiny pacientů došlo k výskytu jednoho či více nežádoucích účinků. Další podrobnosti naleznete v Souhrnné informaci o přípravku (SPC). **Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti:** Valganciclovir je prolečivo gancicloviru, a proto je možno účinky pozorované u gancicloviru vztáhnout i na používání valgancicloviru. Toxicita valgancicloviru v předklinických studiích bezpečnosti byla stejná jako u gancicloviru a byla způsobena expozicí gancicloviru v hladinách obdobných či nižších než jaké jsou dosahovány při indukčních dávkách u lidí. Mezi ireverzibilní toxické účinky patří toxicita vůči gonádám (ztráta testikulárních buněk) a nefrotoxicita (uremie, buněčná degenerace), mezi reverzibilní patří myelotoxicita (anémie, neutropenie, lymfocytopenie) a gastrointestinální toxicita (nekróza slizničních buněk). Další podrobnosti naleznete v Souhrnné informaci o přípravku (SPC). **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Velikost balení:** Velikost balení: 10, 30 a 60 tablet. Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.; Radlická 1c, 150 00 Praha, Česká republika. **Registrační číslo:** 42/173/14-C. Datum první registrace: 11. 6. 2014. Datum revize textu: 1. 9. 2015. **Před předepsáním léku se seznáme se Souhrnnou údají o přípravku (SPC). Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Valganciclovir Teva 450 mg, 1. 9. 2015