

postgraduální nefrologie

číslo 3

nezávislý informační bulletin | ročník XV | září 2017

ŘÍDÍ REDAKČNÍ RADA:

PŘEDSEDKYNĚ

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

ČLENOVÉ

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

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

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

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

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

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

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

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

CKF Česká nadace
pro nemoci ledvin™
Czech Kidney Foundation



PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 3** Krevní tlak – je méně vždy více?
Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

NÁZOR HOSTA

- 7** Pacient s onemocněním ledvin v ordinaci urologa
MUDr. Jiří Klečka, Ph.D., MBA

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

- 10** Budesonid – nová naděje v léčbě IgA nefropatie
Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.
- 13** Imunoglobulin degradující enzym umožní transplantaci HLA-inkompatibilním příjemcům
Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.
- 16** Závažná aortální stenóza u dialyzovaných pacientů
Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.
- 18** Vliv perorálně podávaného vankomycinu na plazmatické koncentrace IS a PCS ve vztahu ke změnám složení fekálního mikrobiomu u hemodialyzovaných pacientů
Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.
- 21** Intenzivní kontrola krevního tlaku snižuje u nediabetiků s chronickým onemocněním ledvin mortalitu a kardiovaskulární morbiditu
Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA
- 25** TEMPO 4:4 – multicentrická otevřená studie u autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin hodnotící bezpečnost a účinnost dlouhodobého podávání tolvaptanu
Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.
- 27** Nízké dávky furosemidu a akutní poškození ledvin
Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.
- 29** Porucha cirkadiánní hemodynamiky a funkce ledvin u jaterní cirhózy
MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; MUDr. Nikola Mejzliková; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA
- 32** Natremie a mortalita v národní kohortě peritoneálně dialyzovaných pacientů
Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

KAZUISTIKY

- 35** Peritoneální dialýza jako přechodná léčba pacientů s akutním selháním ledvin
MUDr. Veronika Hošková, MUDr. Vladimíra Bednářová, CSc.

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, Petr Tkadlec

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 jakékoliv formě či jakýmkoli způsobem bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv.

Krevní tlak – je méně vždy více?

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

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Léčba hypertenze u pacientů s onemocněním ledvin nepochybně zlepšuje jejich prognózu. Nepanuje ovšem zcela shoda v tom, jaká má být cílová hodnota dosaženého tlaku. SPRINT byla po dlouhé době pozitivní randomizovaná studie, která prokázala účinky snížení systolického tlaku na hodnoty nižší než 120 mm Hg. Jiné studie, zejména ty, které využívají rozsáhlé medicínské databáze, tyto účinky neprokázaly a ukazují spíše křivku tvaru J, kde příliš nízký krevní tlak je spojen s vyšší mortalitou. Tento rozpor je v současné době natolik v centru pozornosti, že bude tématem zvláštní konference KDIGO, která se uskuteční v prosinci. Novým trendem je i posuzování nočního poklesu tlaku, jehož patologické hodnoty jsou stále více považovány za důležitou příčinu komplikací hypertenze.

KLÍČOVÁ SLOVA: hypertenze – studie SPRINT – studie HOPE-3 – non-dipping

Krevní tlak významně ovlivňuje prognózu onemocnění ledvin. Existuje o tom dostatek dat z experimentů, klinických intervenčních studií a v poslední době i z rozsáhlých klinických databází. I metodicky dobře zpracované studie však často poskytují výsledky, v jejichž interpretaci se neshodnou ani uznávaní odborníci. Naším úkolem je však podat doporučení konkrétnímu pacientovi a tato doporučení se mohou v čase i významně měnit. Obecná dostupnost leckdy nekvalitně interpretovaných informací na internetu situaci dále komplikuje. Spolupracující pacienti uvádí ve zmatek a nespolečným poskytuje jejich účelová selekce podklad pro „úpravu“ léčby podle jejich představ. Ani pro odborníky často není situace jednoznačná. Doporučení odborných společností sice berou v úvahu všechna dostupná data, ale nové studie je mohou velmi brzo zpochybnovat.

Dosavadní doporučení

Guidelines Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) z roku 2012 doporučují u pacientů s diabetem i bez diabetu s chronickým onemocněním ledvin (CKD) snížit tlak na hodnotu nižší než 140/90 mm Hg, což se kryje s doporučeními pro populaci bez onemocnění ledvin a má sílu 1B, jde tedy o silné doporučení. U pacientů s albuminurií se doporučuje snížit tlak na hodnotu nižší než 130/80 mm Hg, ale se silou pouze 2D, tj. dostupné důkazy nejsou považovány za dostatečně silné. Hranice 130/80 mm Hg platí i pro pacienty po transplantaci led-

vin. Pro pacienty pokročilého věku není hranice (alespoň v těchto doporučeních) stanovena vůbec a doporučuje se vzít v úvahu věk, přidružená onemocnění a další léky a pečlivě monitorovat nežádoucí účinky léčby, přičemž tomuto doporučení není přiřazen stupeň spolehlivosti. Obecné guidelines pro léčbu hypertenze pro tuto věkovou kategorii doporučují rozmezí 130–150 mm Hg systolického tlaku. Od roku 2012 byly publikovány další studie, které vnímání této hranice narušily, proto se ve dnech 7.–10. září 2017 konala konference KDIGO, která se tomuto tématu věnovala (<http://kdigo.org/conferences/>). Webové stránky pro guidelines zatím odkazují na výsledky studie SPRINT.

Zdroje nových informací

Základním zdrojem medicíny založené na důkazech jsou samozřejmě randomizované studie. Přelom znamenala studie SPRINT publikovaná v roce 2015. Prokázala, že u pacientů léčených s cílem snížit systolický krevní tlak k cílovým hodnotám nižším než 120 mm Hg je nižší riziko kardiovaskulárních příhod a úmrtí z jakýchkoliv příčin; tato studie bude ještě rozebrána dále. Dále se objevilo několik kohortových studií u různě definovaných populací pacientů, jejichž výsledky jsou protichůdné. Ani studie HOPE-3 a nová analýza velkého množství dat ze studie VALUE tyto povzbudivé výsledky nepotvrzují.

V současné době je možno čerpat i z rozsáhlých elektronických databází, ve kterých lze hodnotit velké množství jedinců bez jejich přímé účasti. Výhoda spočívá

zejména v tom, že jsou k dispozici informace i o těch nemocných, kteří by z nejrůznějších důvodů do randomizovaných studií nebyli zařazeni. To jsou na jedné straně pacienti s předpokládanou velmi krátkou dobou dožití a s mnoha přidruženými onemocněními, která by zkreslovala celkový výsledek. Na druhé straně může jít o jedince mladší nebo s podstatně nižším celkovým kardiovaskulárním rizikem. Zcela intuitivně lze očekávat, že u těchto skupin by se statisticky neprokázala účinnost jakékoli intervence. U první skupiny proto, že již není v silách jakéhokoliv medicínského postupu zvrátit nepříznivou prognózu. U druhé skupiny by se pravděpodobně účinek nestačil projevit po omezenou dobu trvání studie. Nezdopovězenou otázkou ovšem zůstává, zda by se účinek léčby projevil po delší době. Není úplně vyloučeno, že značná část takových jedinců se nikdy nedostane do skupiny s vysokým rizikem, a jejich intenzivní léčba by tedy byla zbytečná, nebo dokonce nevýhodná, protože by je vystavila nežádoucím účinkům léčby. Použité databáze v tomto směru selektovány většinou nejsou, a jsou tedy nezastupitelným a relativně levným zdrojem informací. Nevýhodou databází je zejména fakt, že zadané údaje nejsou ověřovány tak, jak je to nutné u klinických studií, takže zejména příčiny úmrtí u starších osob mohou vykazovat podstatné zkreslení. Nikdy také není garantována úplnost informací a snadněji dojde k záměně příčiny a následku.

Jaké by měly být cílové hodnoty krevního tlaku?

Jak už bylo řečeno, poznatky z poslední doby se neshodují vždy s dosavadními doporučeními. Do studie SPRINT bylo zařazeno 9 361 hypertoniků starších 50 let se systolickým tlakem > 130 mm Hg a s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Vyloučení byli zejména diabetici a pacienti s cévní mozkovou příhodou v anamnéze. Z nefrologického hlediska pacienti s chronickým onemocněním ledvin a glomerulární filtrací (GFR) 20–59 ml/min/1,73 m² byli automaticky zařazeni do kategorie vysokého rizika a nemuseli mít žádný další prokazatelný rizikový faktor. Proteinurie vyšší než 1 g/24 h nebo glomerulonefritida předpokládající imunosupresivní léčbu však byly vylučovacími kritérii. Pacientů s CKD bylo celkem 2 648.¹

Pacienti byli randomizováni do skupiny s cílovou hodnotou systolického krevního tlaku < 120 mm Hg (intenzivní léčba) nebo < 140 mm Hg (standardní léčba). Primární složený sledovaný ukazatel zahrnoval infarkt myokardu nebo jiný akutní koronární syndrom, cévní mozkovou příhodu, srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Původně bylo plánováno šestileté sledování, ale studie byla ukončena v okamžiku, kdy medián sledování byl 3,26 roku, protože intenzivně léčená skupina měla prokazatelně lepší výsledky než skupina randomizovaná k tlaku < 140 mm Hg.

Nejdůležitějším výsledkem bylo snížení primárního kritéria u intenzivně léčené skupiny o 25 % a redukce celkové mortality o 27 procent. Riziko srdečního selhání

dosahovalo u intenzivně léčené skupiny pouze 63 % rizika u standardní skupiny.²

Ve skupině pacientů s CKD byl primární výsledek podobný, ale nedosáhl statistické významnosti. Kdyby šlo o samostatnou studii, musel by být interpretován jako negativní, v kontextu ostatních výsledků nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi podskupinami. U pacientů s CKD nebyl zjištěn rozdíl v incidenci poklesu GFR o 50 % nebo zahájení dialýzy. U pacientů bez předchozí CKD byl častější pokles GFR v intenzivně léčené skupině, a to více než trojnásobně, zde však bylo jako pokles hodnoceno již 30 % s výslednou hodnotou < 60 ml/min/1,73 m². Podrobnější zhodnocení vlivu na renální funkci nebylo dosud publikováno.

Následná simulace výdajů na jeden rok kvalitního života ukázala, že jeden kvalitní rok života stojí méně než 50 000 dolarů na zdravotních výdajích (léky, kontroly a další péče) za pět let, pokud pak už klesá adherence a efektivita, nebo 28 000 dolarů, pokud stejný účinek i postup přetrvává i dále.³ Jde samozřejmě o americké ceny a v českém zdravotnictví by náklady byly jistě nižší. I tak by pravděpodobně většina českých důchodců dokázala s touto částkou zlepšit svou kvalitu života daleko více.

Pacienti s diabetem na rozdíl od předchozích informací z podobného snížení hodnot krevního tlaku nemají užitek, jak ukázala studie ACCORD již dříve.⁴ Tyto výsledky však byly známy již v době tvorby doporučení KDIGO, proto je podrobněji nerozebíráme. Ke stejným závěrům vedla nedávna práce Brunströma a Carlberga, která přinesla rozsáhlou metaanalýzu studií zabývajících se snižováním tlaku u diabetiků.⁵

Opačný výsledek než studie SPRINT přinesla studie HOPE-3, která zařadila 12 705 pacientů bez kardiovaskulárního onemocnění, ale s alespoň jedním rizikovým faktorem kromě věku. Zařazeni byli muži od 55 let a ženy od 65 let (resp. od 60 let, pokud měly alespoň dva rizikové faktory). Pacienti byli léčeni rosuvastatinem a kombinací kandesartanu s hydrochlorothiazidem, přičemž uspořádání studie bylo faktoriální: jedna skupina dostávala rosuvastatin + kombinaci antihypertenziv, druhá skupina rosuvastatin a placebo, třetí kandesartan/hydrochlorothiazid a placebo a čtvrtá dvojí placebo. Prvním koprímárním výsledkem byla kombinace úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. Druhý koprímárním výsledek zahrnoval ještě resuscitaci pro srdeční zástavu, srdeční selhání a revaskularizaci. Pacienti byli sledováni 5,6 roku (medián).

Skupina s kombinací aktivní léčby měla nižší riziko prvního i druhého koprímárním výsledku než skupina s dvojnásobným placebem.⁶ Podávání antihypertenzní medikace samo o sobě nepřineslo rozdíl ani v jednom z prespecifikovaných výsledků.⁷ Rozdíl v dosaženém systolickém tlaku činil však pouze cca 6 mm Hg. Navíc do studie byli zařazeni i pacienti, kteří byli normotenzní na začátku studie a nebyla u nich vůbec stanovena diagnóza hypertenze a antihypertenzní medikace sama o sobě těžko mohla zlepšit jejich prognózu.

V poslední době byly také provedeny nové analýzy studie VALUE, která byla publikována už v roce 2004 a srovnávala valsartan s amlodipinem u pacientů s vysokým kardiálním rizikem.⁸ Celkem bylo do studie zařazeno 12 205 pacientů starších 50 let. Mezi oběma medikacemi nebyl rozdíl v primárním výsledku, který byl kombinací více parametrů kardiovaskulární morbidity a mortality z kardiovaskulárních příčin.

Nová analýza rozdělila pacienty nikoliv podle medikace, ale podle dosažených hodnot tlaku. Hodnocených podskupin bylo podstatně více, ale pro srovnání s ostatními studii je vhodné vybrat rozdělení podle dosaženého průměrného systolického tlaku: 140 mm Hg a více, 130–139 mm Hg a méně než 130 mm Hg. Referenční skupinu tvořili pacienti s průměrným systolickým tlakem 140 mm Hg a více. Snížení systolického krevního tlaku na 130–139 mm Hg vedlo k výrazné redukci rizika mortality z kardiovaskulárních příčin, celkové mortality, infarktu myokardu, srdečního selhání a cévní mozkové příhody. Skupina s hodnotou systolického krevního tlaku nižší než 130 mm Hg vykazovala další zlepšení pouze ve snížení rizika cévní mozkové příhody, jinak bylo riziko stejné, nebo dokonce vyšší než ve skupině druhé.

Studie SPRINT prokázala příznivé výsledky s intenzivní léčbou i u více než 2 500 pacientů, kteří byli starší 75 let.¹ Ani tyto výsledky nejsou v souladu s jinými publikovanými pracemi, i když zde nešlo o randomizované studie. Všechny se shodují, že velmi vysoké hodnoty krevního tlaku zvyšují kardiovaskulární riziko, ale pokud jde o celkovou mortalitu, mají křivky obvykle tvar písmene J, s vyšší mortalitou v oblasti nižších hodnot krevního tlaku.

Leiden 85-plus Study zařadila neselektovaně 513 pacientů ze spádové oblasti v měsíci jejich 85. narozenin. Průměrný systolický tlak byl 155 mm Hg, ale byl měřen pouze na začátku. Primárním sledovaným ukazatelem byla cévní mozková příhoda. Vyšší tlak nezvyšoval incidenci, ale naopak ji snižoval u pacientů s kognitivním nebo pohybovým deficitem na začátku studie.

Kohortová studie využívající zdravotnickou databázi Velké Británie, jež zahrnuje téměř osmdesát tisíc pacientů starších 80 let, prokázala nejnižší celkovou mortalitu u skupiny se systolickým tlakem 135–154 mm Hg, přičemž šlo o průměrný tlak po dobu sledování. Podobně jako u studie SPRINT byli vyřazeni pacienti s demencí a cévní mozkovou příhodou v anamnéze, ale diabetici byli součástí studované populace. Zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárních příhod bylo zjištěno až u hodnot krevního tlaku vyšších než 154 mm Hg. Pouze riziko infarktu myokardu stoupalo kontinuálně od nejvyšších k nejnižším hodnotám tlaku.⁹ Tato studie byla komentována v prvním letošním čísle *Postgraduální nefrologie*, další podrobnosti je tedy možno nalézt tam.

Jakým způsobem posuzovat krevní tlak u konkrétního pacienta?

Další ne zcela vyřešenou otázkou je, jak máme posoudit, zda bylo dosaženo správné hodnoty krevního tla-

ku. Hypertenze bílého pláště je u chronických pacientů pravděpodobně minoritním problémem a dá se snadno vyloučit tím, že si pacient měří tlak automatickým přístrojem v domácím prostředí. S rozvojem ambulantního 24hodinového monitorování tlaku se však objevuje problém maskované hypertenze. Evropská doporučení už v takových případech zahrnují použití 24hodinového monitorování.¹⁰

Maskovaná hypertenze byla podle nedávné studie přítomna u více než čtvrtiny pacientů s CKD,¹¹ zatímco hypertenze bílého pláště pouze u 4,1 procenta pacientů. Ostatně i ve studii SPRINT byla podskupina pacientů, která absolvovala ambulantní monitoraci, a ukázalo se, že denní hodnoty krevního tlaku zejména v intenzivně léčené skupině byly vyšší než tlaky v ordinaci.¹² Procento nočního poklesu se nelišilo u intenzivně a standardně léčené skupiny, ale více než polovina pacientů neměla noční pokles tlaku, nebo měla dokonce vzestup, a to i po léčbě. Ambulantní měření nekorelovalo příliš s tlakem v ordinaci. Hlavním limitem však bylo, že monitorování proběhlo pouze jednorázově a až v průběhu studie, nikoliv na jejím začátku.

Posuzování nočního tlaku obecně nabývá v poslední době na důležitosti a je zahrnuto i do evropských doporučení.¹⁰ Některé studie prokázaly příznivý vliv relativního poklesu tlaku oproti dennímu, jiné naopak zdůrazňují důležitost absolutní hodnoty nočního tlaku. Rozdílná je i metoda, kterou se určuje, co vlastně noční tlak je. Například již zmíněná studie SPRINT používala k hodnocení pouze 9–21 hodin pro denní tlak a 1–6 hodin pro tlak noční, což zahrnuje i současné doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi.

Noční krevní tlak je nezávislým prediktorem rizika kardiovaskulární morbidity.¹³ V minulém čísle byla komentována studie, která hodnotila riziko rozvoje CKD v závislosti na poklesu nočního tlaku a vliv léčby. Snížení nočního tlaku vedlo i ke snížení rizika.¹⁴ Pacienti s denní hypertenzí a normotenzí v noci měli paradoxně nejnižší riziko pravděpodobně proto, že měli z definice největší pokles oproti dennímu tlaku. Nedávná studie zaměřená na rozvoj srdeční hypertrofie však prokázala závislost na absolutní hodnotě nočního tlaku, a ne na stupni jeho poklesu.¹⁵

Závěr

Léčba hypertenze snižuje morbiditu a mortalitu u všech skupin pacientů a snížení krevního tlaku na normální hodnoty nižší než 140/90 mm Hg je nepochybně naším úkolem i u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. V této chvíli není zcela prokázáno, že by snižování tlaku k ještě nižším cílovým hodnotám vedlo k jednoznačnému zlepšení prognózy pacientů, zejména těch, kteří mají nízké kardiovaskulární riziko. Budeme se ovšem muset pravděpodobně více zaměřovat na noční tlak pomocí ambulantního monitorování a odpovídajícího večerního dávkování léků.

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. Upadhyaya B, Rocco M, Lewis CE, et al. Effect of Intensive Blood Pressure Treatment on Heart Failure Events in the Systolic Blood Pressure Reduction Intervention Trial. *Circ Heart Fail* 2017;10(4). doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003613.
3. Bress AP, Bellows BK, King JB, et al. Cost-Effectiveness of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2017;377:745–755.
4. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–1585.
5. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016;352:i1717.
6. Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;374:2032–2043.
7. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;374:2009–2020.
8. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022–2031.
9. Delgado J, Masoli JA, Bowman K, et al. Outcomes of Treated Hypertension at Age 80 and Older: Cohort Analysis of 79,376 Individuals. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:995–1003.
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–2219.
11. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, et al. Masked Hypertension and Elevated Nighttime Blood Pressure in CKD: Prevalence and Association with Target Organ Damage. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:642–652.
12. Drawz PE, Pajewski NM, Bates JT, et al. Effect of Intensive Versus Standard Clinic-Based Hypertension Management on Ambulatory Blood Pressure: Results From the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Ambulatory Blood Pressure Study. *Hypertension* 2017;69:42–50.
13. Roush GC, Fagard RH, Salles GF, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens* 2014;32:2332–2340; discussion 2340.
14. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Sleep-Time Ambulatory BP Is an Independent Prognostic Marker of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2802–2811.
15. Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, et al. Nighttime blood pressure and new-onset left ventricular hypertrophy: findings from the Pamela population. *Hypertension* 2013;62:78–84.

Pacient s onemocněním ledvin v ordinaci urologa

MUDr. Jiří Klečka, Ph.D., MBA

Urologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha;
Urocentrum Plzeň, ResearchSite

SOUHRN

Žádný z klinických oborů není státem ve státě a v rámci každodenní praxe se setkáváme s polymorbidními pacienty, jejichž léčba vyžaduje větší či menší míru mezioborové spolupráce. V rámci urologie a nefrologie toto platí ještě více. V následujícím textu jsem se dotkl nejčastějších styčných témat urologie a nefrologie.

KLÍČOVÁ SLOVA: mikroskopická hematurie - benigní hyperplazie prostaty - litiáza - nádory močového měchýře

Úvod

Nefrologie a urologie jsou obory, které se v mnoha svých podoblastech zcela prolínají a spolupráce urologa a nefrologa je každodenní součástí naší lékařské praxe. Vzpomínám si na svého učitele a přednostu Urologické kliniky FN Plzeň doc. MUDr. Zdeňka Oudu, CSc., který se mě u státní zkoušky z chirurgie ptal, u jakých urologických onemocnění se může vyskytovat mikroskopická či makroskopická hematurie. Jako medik jsem byl touto otázkou zaskočen, protože jsem nedokázal rychle vybrat onemocnění, a tak jsem řekl, že prakticky u všech, a moje odpověď byla kvitována pozitivně. Se vstupem do praxe se toto tvrzení potvrdilo a například diagnostika, resp. diferenciální diagnostika příčin mikroskopické hematurie je naším každodenním chlebem. Rozebírat na tomto místě všechny možné příčiny přítomnosti erytrocytů v moči by bylo nad rámec rozsahu tohoto sdělení, a tak se dotknu spíše zásadních urologických témat s dopadem na obor nefrologie. Na tomto místě si jen neodpustím jednu vsuvku, která se spíše než erudovaných nefrologů týká „periferních“ lékařů, kteří dodnes zcela nechápou termín mikroskopická hematurie, definovaný jako přítomnost erytrocytů v moči, a nikoliv jako kolonka krev na jeden či více křížků s nálezem 0–4 erytrocyty. Detekce hemoglobinu v moči bez přítomnosti erytrocytů a následná vyšetření urologem spadají spíše do oblasti celkového screeningu. Ten ovšem s ohledem na včasnou detekci, kdy se jedinec dostane do ambulance z jiných zdravotních příčin (s urologickou symptomatologií), pravděpodobně neumožní

záchyt jiných než urologických onemocnění. Pravdou však zůstává, že přibližně u 15–18 % pacientů s mikroskopickou hematurií nalezneme urologickou malignitu, nejčastěji tumory močového měchýře a nádory ledvin, kde je Česká republika na prvním místě na světě.

Co se týče diagnostiky příčin hematurie, asi nemá smysl zde podávat výčet diagnostických modalit, ale jejich nedílnou součástí je endoskopické vyšetření, resp. cystoskopie. Ultrazvuk je miniinvazivní vyšetření, které má sice vysokou senzitivitu a specifitu, ale na drobné tumory močového měchýře nedosáhne a u pacientů s *carcinoma in situ* je zcela nepoužitelné. Přístrojové vybavení je v současné době stále kvalitnější a v případě cystoskopie jsou zařízení vybavena systémy NBI (narrow band imaging), které umožňují lepší zobrazení patologické vaskularizace, a tím pádem lepší diagnostiku maligních onemocnění močového měchýře a v mnoha případech mohou nahradit i ekonomicky náročnou fotodynamickou diagnostiku s použitím kyseliny hexa-aminolevulové.

Další společnou problematikou urologie a nefrologie je renální selhání. Dělení na prerenální, renální a subrenální selhání snad ani není potřeba připomínat, každopádně léčba je skoro vždy mezioborová, zvláště u subrenálních příčin, kde primární akutní fázi řeší nefrolog a následuje většinou chirurgická intervence urologa. Mezi nejčastější příčiny patří nefro- či ureterolitiáza, retence moči při subvezikální obstrukci prostatou či striktura uretry. Dovolu mi na tomto místě pár poznámek urologa k výše uvedeným stavům.

Subvezikální obstrukce prostatou (benigní hyperplazie prostaty), symptomy dolních močových cest (LUTS)

Benigní hyperplazie prostaty (BHP) je nejčastější benigní onemocnění mužů, jehož prevalence a incidence s věkem stoupá. Charakterizuje ji zvětšení prostaty, které svými důsledky může významně ovlivnit kvalitu pacientova života. V posledních letech se klinicky benigní hyperplazie prostaty řadí mezi širší skupinu diagnóz označovaných jako symptomy dolních močových cest (lower urinary tract symptoms, LUTS).¹ Pohled na problematiku a léčbu LUTS se řídí doporučenými postupy Evropské urologické společnosti. V posledních letech zaznamenala léčba tohoto onemocnění značný rozvoj od pouhého sledování přes farmakoterapii až po možnosti chirurgické.

Klinický obraz LUTS a jejich komplikace

V symptomatologii LUTS dominují mikční potíže. Ty jsou rozděleny na symptomy evakuační, dříve označované jako obstrukční, a symptomy jímací, dříve označované jako iritační.

Evakuační symptomatologie zahrnuje malý proud moči, prodlevu v začátku močení, protražované močení, pocit nedostatečného vymočení, či přímo akutní náhlou retenci moči, která již vyžaduje neodkladný lékařský zásah. Druhá složka symptomatologie LUTS, tedy jímací, zahrnuje sníženou jímací schopnost močového měchýře projevující se pocitem nutné náhlé potřeby vymočit se, zvýšenou frekvencí této potřeby, polakisurií a nykturií, a v neposlední řadě i náhlou inkontinencí. Dalším ze symptomů, nebo přesněji komplikací, která již nepatří mezi LUTS, je i hematurie.

Dle míry obtíží rozeznávají někteří autoři tři stadia vývoje tohoto onemocnění. V prvním stadiu pociťuje pacient typické mikční potíže, a to zejména v nočních hodinách. Přes den jsou potíže mírnější. Další prohloubení těchto potíží, charakterizované zejména častou nykturií a pocitem neúplného vymočení, je známkou pokročilosti onemocnění (druhé stadium), kdy již dochází k postupné dekompenzaci stavu. V nejvyšším, třetím stadiu LUTS dochází ke kompletní retenci moči, někdy doprovázené stálým odkapáváním moči, v důsledku přeplnění močového měchýře, které vede až k renálnímu selhání.

Dlouhodobá retence moči pak vede k patologickému rozšíření močových cest, včetně dutého systému ledvin (ledvinné pánvičky s ledvinnými kalichy), které vyústí v poškození ledvin doprovázené mimo jiné uremií.² Výjimkou není ani cystolitíáza a infekce močových cest, či přímo urosepse. S prvními dvěma zmiňovanými komplikacemi se můžeme setkat u pacientů již ve druhém stadiu LUTS.

Pro zhodnocení míry závažnosti obtíží může být nápomocný dotazník doporučený Světovou zdravotnickou organizací – Mezinárodní skóre prostatických symptomů (International Prostate Symptom Score, IPSS). Vzhledem k tomu, že BHP významně ovlivňuje kvalitu života nemocného (Quality of Life, QoL), důležitou roli sehrává

i subjektivní hodnocení mikčních potíží pacientem. Součástí dotazníku je proto i dotaz směřovaný na kvalitu života nemocného. Odpověď pak lze také použít jako hodnotící marker vývoje onemocnění v průběhu času a k sledování vlivu chronické terapie.³⁻⁵

Závěrem této kapitoly je však nutno uvést, že klinické potíže při zbytnění prostatické tkáně nemusí vždy pacient, zejména v počáteční fázi onemocnění, pociťovat. A opačně, potíže blízké LUTS nemusejí být nutně vyvolány BHP, ale např. nadměrně anatomicky vyvinutou tkání prostaty či patologickým procesem, zánětem či maligním nádorem prostaty nebo močového měchýře. I proto je nutné doporučit pacientovi, jenž trpí mikčními potížemi, odborné lékařské vyšetření co nejdříve.

Léčba

Problematika BHP je široká a lze ji léčit několika způsoby od prostého sledování přes farmakoterapii (monoterapie, kombinovaná léčba) až v poslední řadě chirurgickou intervencí. Vše závisí na závažnosti subjektivních obtíží a na výskytu možných komplikací. Chirurgická léčba je určena pro ty pacienty, u kterých se vyskytly komplikace a farmakoterapie nebyla dostatečná. Nemocné, kteří mají pouze mírné symptomy (IPSS < 8) a nemají komplikace z obstrukce, lze sledovat a případnou léčbu zahájit až v případě progresu. U těch pacientů, kteří už mají obtíže střední až výrazné (IPSS 8–35) a jsou bez komplikací, je obvykle nutné zahájit farmakoterapii, eventuálně chirurgickou léčbu. V současné době máme na trhu řadu přípravků, které mají ověřený účinek na symptomatologii benigní hyperplazie prostaty. Můžeme mezi ně počítat antagonisty α -adrenergických receptorů, inhibitory 5 α -reduktázy, anticholinergika (ovlivňující především iritační symptomatologii), fytopřípravky a jejich kombinace.

Co se týče léčby chirurgické, platí stále, že zlatým standardem léčby je transuretrální resekce prostaty. V současné době se stále více uplatňují miniinvasivní metodiky typu fotoselektivní vaporizace prostaty (PVP) či holmiové enukleace prostaty (HoLEP). Otevřená prostatektomie je již relativně minoritní metodikou, jež zůstává rezervována pro prostaty s hmotností nad 100 gramů.

Subrenální obstrukce (nefro-, ureterolitíáza)

Urolitiáza je druhým nejčastějším urologickým onemocněním a patří dnes k jedné z nejčastějších civilizačních chorob. Každým rokem se urolitiáza nově objevuje přibližně u 0,1–0,5 % populace.⁶ Prevalence se pohybuje kolem 4–5 % dospělé populace a s rostoucí spotřebou živočišných bílkovin v potravě se výskyt tohoto onemocnění zvyšuje. Infekce močových cest jsou nejčastějšími bakteriálními infekcemi⁷ a představují jeden z nejpálčivějších problémů nejen v urologii, ale v medicíně vůbec. Poměr zastoupení přítomnosti litíázy u mužů a žen je 2 : 1 s výjimkou romské menšiny, kde je poměr opačný. Problematika symptomatologie a léčby uroinfekcí je v odborné lékařské veřejnosti všeobecně dostatečně známa.

Příčiny vzniku litiázy

Multifaktoriální teorie epidemiologie urolitiázy předpokládá, že na genezi konkrementů mají vliv vnitřní a vnější faktory. Vnitřní faktory jsou souhrnem převážně dědičných biochemických nebo anatomických vlastností každého člověka. Zahrnují etnické, rasové, familiární vlivy a vrozené fyziologické nebo anatomické predispozice k tvorbě močových konkrementů. Vnější faktory jsou souhrnem vlivů okolního prostředí. Zahrnují místní klima, kvalitu pitné vody, dietní režim dané populace, přítomnost nebo nepřítomnost některých stopových prvků v potravinách nebo v pitné vodě a faktory sociologické.

Léčba urolitiázy

Cílem léčby v akutním stadiu je uvolnit obstrukci v odvodu moči, dále odstranit konkrement a současně zachovat močové cesty v dobrém funkčním a morfologickém stavu. Součástí komplexní léčby urolitiázy je i detekce rizikových faktorů jejího vzniku a doporučení takových opatření, která by co nejvíce snížila riziko vzniku recidivy konkrementu.

Konzervativní léčba spočívá v analgetické a spasmolytické léčbě bolesti při akutní renální kolice s eventuálním spontánním vyloučením konkrementu. Ke konzervativní léčbě řadíme i disoluci RTG nekontrastní litiázy. Chirurgická léčba spočívá nejčastěji v aplikaci rázové vlny jak na oblast ledviny, tak ureteru, dále jde o endoskopické metody, které představuje uretroskopie či perkutánní extrakce. Otevřené výkony jako pyelolitomie či ureterolitomie jsou dnes již raritní a stále více se indikují výkony laparoskopické – laparoskopická ureterolitomie.

Závěr

Na závěr mi dovoluji konstatovat, že výše uvedená témata jsou jen základní společnou problematikou nefrologie a urologie a mohl bych pokračovat dále a klidně sepsat pojednání na téma „nefrologie z pohledu urologa“, ale to nebylo cílem tohoto článku. Urolog bude i nadále úzce spolupracovat s nefrologem a vážít si jeho práce, když nefrolog umožní například neodkladnou dialýzou stabilizovat pacienta a připravit jej k podání anestezie tak, aby urolog mohl pokračovat chirurgickou léčbou.

LITERATURA

1. Rudolf K. Farmaceutická péče u pacientů s benigní hyperplazií prostaty. *Prakt Lékáren* 2012;8:177–180.
2. Hanuš M. Benigní hyperplazie prostaty. In: Abrahámová J. Doporučený postup pro léčbu vybraných urologických onemocnění: doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře 2011. Praha, Společnost všeobecného lékařství, 2011, 3–6.
3. Juliao AA, Plata M, Kazzazi A, et al. American Urological Association and European Association of Urology guidelines in the management of benign prostatic hypertrophy: revisited. *Curr Opin Urol* 2012;22:34–39.
4. Andersen JT, Ekman P, Wolf H. Can finasteride reverse the progress of benign prostate hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. *Urology* 1995;46:631–637.
5. McConell JD, for the MTOPS Steering Committee. The long term effects of medical therapy on the progression of BPH: results from MTOPS trial (Abstract 1042). *J Urol* 2002;167(4 Suppl):265.
6. Mates J, Křížek V. Urolithiasis. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství, 1958.
7. Bartoníčková K. Infekce močových cest a jejich léčení. *Remedia* 1996;6:21–34.

Budesonid – nová naděje v léčbě IgA nefropatie

Fellström BC, Barratt J, Cook H, et al.

Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. Lancet 2017;389:2117–2127.

IgA nefropatie (IgAN) je z hlediska prevalence celosvětově nejčastější primární glomerulonefritidou. Diagnóza se většinou manifestuje již v mladém věku a bohužel stále u 20–40 % pacientů onemocnění progreduje do terminálního selhání ledvin (ESRD) během 10–20 let od stanovení diagnózy. Nejvýznamnějšími faktory spojenými s progresí choroby do ESRD jsou přítomnost proteinurie, hypertenze a snížení glomerulární filtrace (GFR) již v době stanovení diagnózy. Léčba většinou bývá málo účinná. Základním předpokladem zpomalení progresu choroby je snížení proteinurie, proto i guidelines KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) z roku 2012 doporučují (úroveň doporučení 1B) jako léčbu první volby u nemocných s proteinurií > 1 g/den blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu [ACEI] či sartany).¹ Dávku je potřeba titrovat tak, abychom dosáhli proteinurie < 1 g/den anebo do maximálně tolerované dávky s ohledem na symptomatickou hypotenzi (úroveň doporučení 2D). U nemocných s GFR > 50 ml/min/1,73 m², kde se po šesti měsících podávání maximálních dávek inhibitorů RAAS nedosáhne proteinurie < 1 g/den, je pak doporučena léčba vysokými dávkami kortikosteroidů (úroveň doporučení 2C). Tato léčba bývá ale u řady nemocných špatně tolerována, a navíc je zatížena řadou závažných nežádoucích účinků, jako jsou infekce, hypertenze, vzestup hmotnosti, diabetes či osteoporóza. Vliv systémové imunosuprese na pokles proteinurie a stabilizaci GFR ale není jistý a ani v kombinaci s dietními opatřeními nemusí být přínosem (studie STOP-IgAN).²

Přínosem by tedy mohla být cílená terapie. Ukazuje se totiž, že v patogenezi IgAN hraje roli imunitní systém střeva a to tak, že B lymfocyty lokalizované v Peyerských placích střevní mukózy zvýšeně produkují galaktóza-deficientní imunoglobuliny A₁ (IgA₁) (GdIgA₁), které následně formují velké imunokomplexy s antiglykanovými protilátkami IgG. Tyto komplexy mohou být vychytávány z cirkulace a vázat se na povrch mezangiálních buněk glomerulů, výsledkem čehož je jejich proliferace, uvolňování

mediátorů zánětu a fibrotická remodelace. Důsledkem těchto změn je proteinurie a pokles renální funkce. Lokální imunosuprese ovlivňující tyto slizniční B lymfocyty by tedy mohla snížit produkci GdIgA₁, a tím i tvorbu imunokomplexů, následně pak vést k poklesu proteinurie a ke stabilizaci renální funkce.

Budesonid je glukokortikosteroid s převážně lokálním působením, který je již dlouho využíván v léčbě astmatu či nespecifických střevních zánětů. Nová forma perorálního budesonidu cíleně uvolňovaná v distálním ileu (targeted-release form; TRF-budesonid, Nefecon) byla vyvinuta s cílem snížit počet B lymfocytů v této oblasti (vysoká koncentrace Peyerských plaků je právě v distálním ileu) a tím snížit produkci GdIgA₁. V pilotních studiích s touto látkou se ukázalo, že celkové systémové účinky přípravku Nefecon byly velmi malé kvůli tomu, že se látka nejprve metabolizuje v játrech (first-pass effect) a jen asi 10 % se dostává do systémové cirkulace. Ve studii s 16 nemocnými vedl Nefecon podávaný celkem šest měsíců k významnému snížení proteinurie.³

Cílem komentované studie je randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze IIb u nemocných s biopticky verifikovanou IgAN, u kterých byla zjištěna významná proteinurie (i přes maximální blokádu RAAS) a riziko progresu do ESRD. Do studie bylo celkem randomizováno 150 nemocných z 62 center v celé Evropě, 149 jich bylo nakonec hodnoceno ve výsledné analýze. Vstupní kritéria zahrnovala nemocné s GFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² a s poměrem protein/kreatinin (UPCR) > 0,5 g/g (50 mg/mmol) nebo s celkovou proteinurií > 0,75 g/den.

Nemocní byli nejprve šest měsíců sledováni a léčeni ACEI/sartany do maximální tolerované dávky a cílového tlaku < 130/80 mm Hg. Pokud během této doby neklesla proteinurie na hodnotu < 0,5 g/g (či < 0,75 g/den) a TK nebyl vyšší než 160/100 mm Hg, byli nemocní randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k podávání placebo nebo k užívání přípravku Nefecon v dávce 8 mg/den či 16 mg/den. Pacienti užívali lék celkem devět měsíců ve formě tablet

jedenkrát denně, vždy ráno jednu hodinu před jídlem. Léčba inhibitory RAAS nesměla být v dalším průběhu studie měněna. Poté následovalo období sledování v délce tři měsíce. Primárním cílovým ukazatelem studie byl pokles UPCR na konci devítiměsíčního období léčby.

Po devíti měsících léčby se ukázalo, že léčba přípravkem Nefecon (dohromady obě léčebné větve) vedla k signifikantnímu poklesu proteinurie v porovnání s placebem o 24,4 % (UPCR se u léčených nemocných snížil o 0,74 g/g; 95% CI 0,59–0,94, $p = 0,0066$). U skupiny léčené přípravkem Nefecon v dávce 16 mg/den dosahoval průměrný pokles UPCR 27,3 % (48 nemocných), ve skupině s 8 mg/den to bylo 21,5 % (51 nemocných). Ve skupině léčené placebem došlo naopak k vzestupu UPCR o 2,7 procenta. Pokles proteinurie přetrvával i po celou dobu tří měsíců v průběhu sledování; ve skupině léčené přípravkem Nefecon v dávce 16 mg/den byl pokles UPCR po 12 měsících dokonce o 32 % nižší v porovnání se vstupními hodnotami.

Odhadovaná GFR (eGFR) zůstala během celých 12 měsíců stabilní v obou léčených skupinách, zatímco ve skupině užívající placebo došlo k jejímu poklesu zhruba o 10 %, změny v eGFR po devíti měsících léčby

představovaly: –9,8 % v placebové větvi, +0,6 % ve větvi s přípravkem Nefecon 16 mg a –0,9 % ve větvi s přípravkem Nefecon 8 mg/den.

Výskyt nežádoucích příhod byl ve všech skupinách poměrně vysoký; nelišil se v počtu pacientů mezi skupinami (u 88 % nemocných léčených přípravkem Nefecon 16 mg, 94 % pacientů užívajících Nefecon 8 mg a 84 % nemocných užívajících placebo), ale celkový počet příhod byl u léčených nemocných vyšší než u nemocných užívajících placebo. Dvě ze třinácti závažných nežádoucích příhod byly pravděpodobně spojeny s terapií přípravkem Nefecon (jedenkrát hluboká žilní trombóza a jedenkrát nevysvětlitelný pokles GFR v období sledování). Terapie přípravkem Nefecon nebyla spojena se zvýšeným výskytem hypertenze, diabetu ani nevedla ke zvýšení krevního tlaku, ale větší procento léčených nemocných ukončilo léčbu předčasně pro výskyt nežádoucích příhod. Nikdo z nemocných během studie nezemřel a u nikoho nedošlo k progresi do ESRD.

Autoři tedy na závěr konstatují, že TRF-budesonid je velmi slibnou léčbou pro nemocné s IgA nefropatií a perzistující proteinurií, kteří mají zachovanou GFR a neodpovídají adekvátně na maximální léčbu RAAS.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Účinná léčba IgAN zůstává i dnes velkou výzvou pro současnou medicínu. Použití TRF-budesonidu u této diagnózy vycházelo z hypotézy, že dysfunkce imunitního systému střevní mukózy hraje významnou roli ve formování imunitních komplexů a v patogenezi IgAN. Ukazuje se, že potlačení tohoto imunitního stimulu přímo ve střevě je účinné a vcelku dobře tolerované.

Komentovaná studie je jednou z mála, které v poslední době přinesly pozitivní výsledky v nefrologii a splnily očekávané cílové ukazatele. Efekt léčby s TRF-budesonidem byl prokázán v obou léčebných větvích, nicméně vyšší dávka (16 mg/den) a delší trvání léčby bylo spojeno s lepšími výsledky. Příznivé je také to, že pokles UPCR přetrvával i po vysazení terapie během celého sledovacího období, ve skupině léčené přípravkem Nefecon 16 mg/den dokonce ještě dále klesal (na konci sledovaného období o 32 %). Tomuto poklesu odpovídal i pokles celkové proteinurie za 24 hodin. To je nesmírně důležité, protože v řadě jiných studií často dochází po ukončení léčby k rebound fenoménu a proteinurie se opět zvyšuje. Pokles proteinurie je nepochybně tím klíčovým momentem, který z dlouhodobého hlediska ovlivňuje GFR a progresi do ESRD. To ukázala i metaanalýza 11 studií provedených u nemocných s IgAN, kde byl pokles proteinurie po devíti měsících léčby o 50 % proti vstupní hodnotě spojen s polovičním rizikem progresu CKD a poklesu GFR (HR 0,40) v následném období.⁴ Pokles proteinurie dosažený podáváním kortikosteroidů (systémově) měl zhruba dvojnásobně lepší vliv na výsledný pokles GFR v porovnání s poklesem, kterého bylo dosaženo léčbou ACEI/sartany.

Pokles GFR v placebové větvi komentované studie o 10 % proti vstupní hodnotě jen za devět měsíců se může zdát poměrně velký v porovnání s jinými studii (např. STOP-IgAN) i s našimi klinickými zkušenostmi. Vzhledem k absenci znalostí nálezů z renálních biopsií u těchto nemocných (a tím třeba i znalosti o rozsahu glomerulosklerózy či stupně intersticiální fibrózy) nelze dělat jasné závěry, nicméně z laboratorních dat vyplývá, že nejvyšší pokles GFR měli nemocní s vysokou vstupní proteinurií. Jedním z možných vysvětlení může být také skutečnost, že v komentované studii dostávalo maximální tolerovanou dávku ACEI/sartan jen 68 % nemocných v placebové větvi, zatímco ve studii STOP-IgAN to bylo 78 %; navíc zde nemocní ještě dodržovali striktní dietní opatření ve smyslu omezení příjmu bílkovin, ale i soli. To vše jistě mohlo také přispět k tomu, že pokles GFR byl ve studii STOP-IgAN nižší.

Ve studii STOP-IgAN přidání imunosupresivní léčby vysokými dávkami kortikosteroidů nevedlo v porovnání s podpůrnou léčbou (maximální blokáda RAAS, dietní opatření) ke snížení počtu nemocných, u kterých došlo k definovanému poklesu GFR v průběhu tříletého sledování; jinými slovy, imunosupresivní léčba nebyla spojena s lepším renálním přežíváním, naopak byla prováděna vyšším výskytem nežádoucích účinků.² Vysokým výskytem nežádoucích účinků systémové kortikoterapie byla zatížena i další studie TESTING, která nakonec musela být kvůli tomu předčasně ukončena.⁵ I v komentované studii byl celkový počet nežádoucích účinků léčby

vyšší v obou větvích s aktivní medikací a předčasně léčbu ukončili zejména nemocní léčení TFR-budesonidem, přesto byla léčba podstatně lépe tolerována než systémová kortikoterapie.

Léčba přípravkem Nefecon 16 mg byla spojena i se snížením výskytu hematurie, i když její prognostický význam není zcela jasný.

Za největší nedostatky studie lze asi označit relativně krátký čas jejího trvání a zejména krátkou dobu sledování nemocných po vysazení léčby, dále převahu účasti bělochů a poté velmi rozdílnou dobu od provedení renální biopsie a zařazení do studie spolu s nemožností posoudit vliv histologických změn na riziko progresse chronického onemocnění ledvin. I přesto má studie velký klinický význam.

LITERATURA

1. KDIGO Guidelines: Chapter 10: Immunoglobuline A nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2012;2:209–217.
2. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Eng J Med* 2015;373:2225–2236.
3. Smerud HK, Bárány P, Lindström K, et al. New treatment for IgA nephropathy: enteric budesonide targeted to the ileocecal region ameliorates proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3237–3242.
4. Inker LA, Mondal H, Greene T, et al. Early Change in Urine Protein as a Surrogate End Point in Studies of IgA Nephropathy: An Individual-Patient Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016;68:392–401.
5. Lv J, Zhang H, Perkovic V, on behalf of TESTING Study Group. The Therapeutic Evaluation of Steroids in IGA Nephropathy Global (TESTING) Study. Abstrakt na ERA-EDTA 2016.

Imunoglobulin degradující enzym umožní transplantaci HLA-inkompatibilním příjemcům

Jordan SC, Lorant T, Choi J, et al.

IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. N Engl J Med 2017;377:442–453.

Ačkoliv je transplantace ledviny považována za metodu volby léčby nevratného selhání ledvin, je pro nemocné s vysokými hodnotami preformovaných anti-HLA protilátek těžko dostupná. Zhruba 30 % nemocných na čekací listině je senzitivizováno, což znamená, že mají přítomné cirkulující anti-HLA protilátky. Tito nemocní častěji nemohou nalézt vhodného dárce pro přítomnou imunologickou bariéru (pozitivní crossmatch) anebo u nich častěji dochází k protilátkami zprostředkované rejekci a v jejím důsledku pak k horšímu přežití transplantované ledviny v případě, kdy je transplantace provedena při negativním crossmatch, ale nemocní mají přítomné anti-HLA protilátky. V minulosti bylo provedeno několik pokusů, jak umožnit transplantaci ledviny těmto nemocným. Byly to desenzitizační strategie s použitím anti-CD20 monoklonální protilátky (rituximab), intravenózního imunoglobulinu (IVIg) a plazmaferézy. Navíc byly zavedeny detailnější testy k průkazu specificity protilátek a lepší definice rizika rejekce. Současná data svědčí pro prodloužení života nemocných podstupujících transplantaci ledviny za použití desenzitizační strategie proti nemocným léčeným jenom dialýzou. V současnosti dostupné strategie snižující množství anti-HLA protilátky sice transplantaci ledviny často umožní, ovšem nemocní jsou stejně ohroženi vyšším rizikem vzniku akutní a chronické humorální rejekce v důsledku tvorby protilátek po transplantaci. Neexistují tak dosud autoritami povolené léčebné postupy pro tento typ léčby.

Imunoglobulin G (IgG) degradující enzym původem ze *Streptococcus pyogenes* (IdeS) je rekombinantní proteáza *S. pyogenes* produkovaná bakterií *Escherichia coli*, která specificky štěpí všechny podtřídy lidských IgG. Imunoglobulin G degradující aktivita je přítomná u obecné bakteriální strategie patogenních bakterií. Imunoglobulin G degradující enzym původem ze *S. pyogenes* hydrolyzuje lidský IgG na pozici Gly236 v dolním regionu těžkého řetězce imunoglobulinu. Tato aktivita je významná, protože Fc region imunoglobulinu je kritický pro interakci s Fc receptorem

a pro vazbu komplementu. To znamená, že proteolytická aktivita v této části IgG zabrání vzniku cytotoxicity způsobené IgG, ale rovněž i toxicity způsobené komplementem.

Tato práce popisuje kombinovaná data ze dvou separátních studií fáze I–II, které vyšetřovaly bezpečnost a účinnost IdeS u senzitivizovaných nemocných s cílem umožnit provedení jinak HLA-inkompatibilní transplantace ledviny. Studie byly provedeny Cedars-Sinai Medical Center v Los Angeles a na univerzitách ve švédské Uppsale a ve Stockholmu.

Úvodní část studie, která měla za cíl ověřit dávkování IdeS, byla provedena ve Švédsku a dvě následující studie, ve Švédsku a ve Spojených státech amerických, pak ověřily bezpečnost a účinnost IdeS aplikovaného před transplantací ledviny u vysoce imunizovaných nemocných s cílem redukovat nebo eliminovat dárcovsky specifické protilátky (DSA) a umožnit tak transplantaci od inkompatibilního dárce bez vzniku časně humorální rejekce. Medián panel-reaktivních protilátek byl 95 % (rozptyl 22–100 %). Do studie byli zařazeni nemocní nejen podle výše hodnoty protilátek, ale rovněž podle doby čekání na transplantaci a výskytu opakovaných pozitivních crossmatch před transplantací nebo podle přítomnosti DSA zabráňující provedení transplantace. Akceptace HLA-inkompatibilní transplantace po desenzitizačním protokolu byla již v minulosti při jiných studiích definována jako negativní komplement-dependentní (CDC) crossmatch, negativní crossmatch pomocí průtokové cytometrie (FACS crossmatch) anebo pozitivní FACS-T a FACS-B crossmatch s nízkým kanálovým posunem (< 250, ve většině českých transplantáčnických center se FACS crossmatch vyjadřuje jenom semikvantitativně). Nemocní ve Švédsku měli alespoň dvě DSA s průměrnou fluorescenční intenzitou (MFI) > 3 000. Osm nemocných ve Švédsku absolvovalo úvodní část hledající vhodnou dávku a ti nepodstoupili transplantaci ledviny. Celkem 25 nemocných (14 v USA a 11 ve Švédsku) pak transplantaci ledviny podstoupilo. Nemocní dostali IdeS v dávce 0,24 mg/kg (v USA)

a 0,25 mg/kg nebo 0,50 mg/kg (ve Švédsku). Imunoglobulin G degradující enzym původem ze *Streptococcus pyogenes* byl podán intravenózně čtyři až šest hodin před samotnou transplantací ledviny. Crossmatch a DSA byly sledovány v pravidelných intervalech po transplantaci. Nemocní ve švédské studii dostali jako indukci koňský ATG (Atgam) po dobu čtyř dnů po transplantaci. Tato protilátka není štěpena IdeS. Nemocní v americké studii dostali jako indukci alemtuzumab (Campath, 30 mg s.c.) čtyři dny po transplantaci. Jinak nemocní byli léčeni standardní imunosupresí (takrolimus, mykofenolová kyselina [MMF], steroidy). Všem nemocným byla podávána profylakticky antibiotika. Nemocní v americké studii dostali rovněž IVIG 2 g/kg ve dnech 7 a 14. Těmto nemocným byl podán rovněž rituximab ve dnech 14 a 21 v dávce 375 mg/m². Humanizované protilátky a IVIG byly podány v době delší, než je počas působení IdeS, takovým způsobem, aby nedošlo k digesci protilátek.

Do studie bylo zařazeno osm senzitivovaných nemocných čekajících na transplantaci ledviny a 25 vysoce senzitivovaných nemocných před transplantací od zemřelého nebo žijícího dárce. Nemocní v americké studii měli delší dobu studené ischemie (19,9 h vs. 10,6 h), více opožděný rozvoj funkce štěpu (77 % vs. 11 %). U 22 z 25 nemocných byly přítomny DSA před transplantací, ale po transplantaci neměl nikdo z nemocných detekovatelné DSA. Analýza ukázala, že do šesti hodin po začátku infuze byly všechny IgG kompletně rozštěpeny na Fc a Fab fragmenty. Nová syntéza imunoglobulinů byla detekována po jednom až dvou týdnech. Snížení koncentrace IgG přetrvávalo

po 28 dní. Autoři zaznamenali kompletní inhibici C1q vázajících anti-HLA protilátek. Nebyl pozorován žádný vliv IdeS na počty periferních lymfocytů. Ve švédské studii nebyly koncentrace anti-HLA protilátek a dárcovsky specifických protilátek detekovatelné do 14. dne po transplantaci, následně již byla patrna novotvorba protilátek. V americké studii se silnější imunosupresí po transplantaci byla novotvorba protilátek menší.

U tří nemocných ve švédské studii došlo k akutní humorální rejekci druhý týden po transplantaci v souvislosti s novotvorbou protilátek. Šestiměsíční protokolární biopsie prokázaly minimální zánět u 9/11 nemocných. U sedmi nemocných v americké studii byl v biopsiích (okolo 4. měsíce) přítomen zánět a dva nemocní pak měli akutní humorální rejekci. Jeden nemocný v americké studii prodělal hyperakutní rejekci bezprostředně po revaskularizaci. Detailní testy ukázaly na přítomnost protilátek IgM a IgA reagujících s dárcovským endotelem, šlo o non-HLA protilátky. Tento štěp byl bezprostředně ztracen. V americké kohortě nebyly zaznamenány žádné závažné infekce, bakteriální ani virové. Ve švédské části studie pak měl jeden pacient protrahovanou replikaci polyoma BK viru a u jednoho nemocného byly zaznamenány přetrvávající myalgie.

Tato studie ukázala na významné snížení koncentrace IgG anti-HLA protilátek a dárcovsky specifických protilátek po aplikaci IdeS. Toto snížení umožnilo úspěšnou transplantaci u 24 z 25 nemocných. Přežití štěpu a nemocných bylo po dobu 1,5 roku od transplantace podobné v obou studiích.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Před více než 50 lety Terasaki a Russell popsali aloprotilátky jako hlavní imunologickou bariéru bránící úspěšné transplantaci. Protilátkami zprostředkovaná (tzv. humorální) rejekce (AMR) je v současnosti považována za hlavní příčinu dysfunkce a selhání funkce štěpu po transplantaci ledviny. Protilátky způsobují cévní poškození, které je buď akutní, nebo chronické, a může se manifestovat jako náhlá nebo progresivní dysfunkce štěpu. Rizikovými faktory pro vznik protilátkami zprostředkované rejekce jsou doba strávená na dialýze, opakovaná transplantace, předchozí senzitivace HLA antigeny, přítomnost panel-reaktivních protilátek. Diagnostika AMR je možná na základě průkazu depozice složky C4d komplementu v peritubulárních kapilárách (PTC) a přítomnosti dárcovsky specifických protilátek. Existuje ale také poškození způsobené protilátkami proti non-HLA antigenům.

*V léčbě AMR se dosud používají aferetické metody (přede-
vším plazmaferézy, někdy i imunoadsorpce), intravenózní
imunoglobuliny a rituximab; protokoly se ovšem stále liší
centrum od centra. U rezistentních případů se může uplatnit
bortezomib, ale ne všechna centra jej používají. Opět jde o off-*

*-label indikaci a nelze opomenout nežádoucí účinky spojené
s touto léčbou. Všechny terapeutické postupy, které používáme
v léčbě akutní AMR, neprošly testováním v randomizovaných
klinických studiích, a jde tedy spíše o zkušenosti center nebo
o doporučení panelu expertů než o medicínu založenou na dů-
kazech.*

*V poslední době je pozornost věnována také prevenci vzniku
humorální rejekce. Tu na jedné straně představují centry
definovaná imunologická kritéria pro akceptaci nabídky dárce
konkrétnímu příjemci a na druhé straně desenzitizační proto-
koly v peritransplantačním období. Kromě protokolů již uveřej-
něných na stránkách Postgraduální nefrologie je v poslední
době věnována pozornost několika směrům. Nedávné klinické
studie s ekulizumabem ukázaly, že ekulizumab není přínosem
pro prevenci akutní protilátkami zprostředkované rejekce
u HLA inkompatibilních transplantací ledvin a nezabrání ani
opožděnému rozvoji funkce štěpu. V současnosti probíhají další
klinické studie s blokátory komplementu (anti-C1), které je
ale předčasné hodnotit (fáze II klinického zkoušení). Tocilizumab
je humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 blokující*

receptor pro interleukin 6 (IL-6R) se mimo jiné uplatňuje v T i B buněčné imunitní odpovědi proti alogennímu štěpu. V současnosti je kromě svých primárních indikací v revmatologii zkoušen také v desenzitizačních režimech u nemocných s anti-HLA protilátkami a v prevenci a léčbě chronické humorální rejekce, transplantační glomerulopatie. Posledním z testovaných přípravků je IdeS. Na světových kongresech se o tomto unikátním přípravku, štěpícím lidský imunoglobulin IgG, mluví již tři roky. První výsledky studií fáze I–II, které byly provedeny ve Švédsku a v Kalifornii, byly nedávno publikovány v *New England Journal of Medicine* a v detailu popsány výše. Je ale zatím velmi předčasné sdílet naznačený optimismus. Předně imunosuprese po transplantaci se v obou studiích značně lišila, v americké části dostali nemocní navíc rituximab a IVIG. Dále ne nepodstatná skupina nemocných

měla jenom malé množství anti-HLA protilátek a u nich lze očekávat výborné dlouhodobé výsledky. Tato studie tak vlastně zatím jenom ukázala, že IdeS je možno nemocným s anti-HLA protilátkami před transplantací podat, po dobu 14 dní jsou nemocní bez vlastních imunoglobulinů a funkce štěpu se rozvine. Otázku ohledně vzniku akutní nebo chronické rejekce v kohortě senzitivovaných nemocných a otázku týkající se dlouhodobé bezpečnosti léčby s IdeS ale musí zodpovědět jiné, větší studie fáze II–III, s dobře definovanými vstupními kritérii a s definovanou imunosupresivní terapií.

Každopádně je povzbudivé, že ve stojatých vodách po-transplantační imunosuprese se začínají objevovat první pokusy, jak řešit problematiku takových nemocných, u kterých doporučení *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) selhávají.

LITERATURA

1. Choi J, Aubert O, Vo A, et al. Assessment of Tocilizumab (Anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal) as a Potential Treatment for Chronic Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy in HLA-Sensitized Renal Allograft Recipients. *Am J Transplant* 2017 Feb 15. doi: 10.1111/ajt.14228.
2. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med* 2016;374:940–950.

Závažná aortální stenóza u dialyzovaných pacientů

Kawase Y, Taniguchi T, Morimoto T, et al.

Severe Aortic Stenosis in Dialysis Patients. J Am Heart Assoc 2017;6. pii: e004961. doi: 10.1161/JAHA.116.004961.

Předkládaná studie se zaměřuje na prognózu hemodialyzovaných pacientů se závažnou aortální stenózou v případě konzervativního postupu nebo operačního řešení. U dialyzovaných pacientů hrozí vyšší riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění včetně kalcifikací srdečních chlopní a/nebo koronárních tepen.¹ Kalcifikovaná aortální stenóza je u dialyzovaných pacientů obzvláště častou komplikací a je v této populaci nezávislým rizikovým faktorem mortality.¹ U dialyzovaných pacientů zatím nebyl přesně popsán průběh a prognóza aortální stenózy – dosud bylo publikováno pouze několik menších studií, dále není přesně známo, zda se průběh a prognóza aortální stenózy liší mezi hemodialyzovanými a obecnou populací ani zda je náhrada chlopně u hemodialyzovaných stejně prospěšná jako u obecné populace.

S cílem posoudit dlouhodobé klinické výsledky hemodialyzovaných pacientů se závažnou aortální stenózou včetně vlivu chirurgického řešení a porovnat je s obecnou populací byla provedena retrospektivní observační studie – analýza dat registru CURRENT AS.² Jde o retrospektivní multicentrický registr, do kterého bylo mezi lednem 2003 a prosincem 2011 zařazeno 3 815 pacientů se závažnou aortální stenózou z 27 center v Japonsku. Závažná aortální stenóza byla definována jako vrcholová rychlost aortálního jetu > 4,0 m/s, tlakový gradient > 40 mm Hg a plocha aortální chlopně < 1,0 cm². Vyšetřování bylo prováděno dvourozměrnou a dopplerovskou echokardiografií. Vrcholová rychlost aortálního jetu a tlakový gradient byly vypočteny podle zjednodušené Bernoulliho rovnice. Plocha aortální chlopně byla počítána standardním vzorcem a vztažena na tělesný povrch.

Mezi zařazenými pacienty bylo 405 dialyzovaných. Operováno bylo 135 dialyzovaných (33,3 %) a 1 062 pacientů bez závislosti na dialýze (31,1 %). Konzervativní postup zahrnoval pečlivé klinické sledování asymptomatických pacientů a konzervativní léčení anginy pectoris a/nebo srdečního selhání u symptomatických pacientů. K operačnímu řešení se nepřístupovalo pro tři hlavní důvody – nebyla formální indikace kvůli absenci symptomů nebo došlo ke zmírnění symptomů při medikamentózní léčbě,

dále pokud bylo velmi vysoké operační riziko, a dále se nepřístupovalo k chirurgickému řešení tehdy, pokud je pacient odmítl.

Sledovanými klinickými výsledky byla primárně úmrtí ze všech příčin, sekundárně pak úmrtí z kardiovaskulárních příčin, úmrtí v důsledku aortální stenózy, úmrtí na operační komplikace aortální stenózy, náhlá smrt, úmrtí z jiných než kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání.

Výsledky

Hemodialyzovaní pacienti se od pacientů bez závislosti na dialýze lišili v řadě klinických charakteristik – byli mladší (73 let vs. 78 let), měli nižší index tělesné hmotnosti (20,5 kg/m² vs. 21,9 kg/m²), měli vyšší počet kardiovaskulárních přidružených onemocnění. Při echokardiografickém vyšetření měli větší end-diastolický i end-systolický rozměr, nižší ejekční frakci levé komory srdeční, větší hypertrofii interventrikulárního septa i zadní stěny (vše $p < 0,001$), na druhé straně lehce nižší postižení aortální chlopně podle kvantitativních parametrů ($p < 0,001$ až $p < 0,03$). Tyto rozdíly byly zjištěny jak ve skupině léčené chirurgicky, tak konzervativně.

Průměrná doba sledování byla 1 361 (1 055–1 697) dní.

Při porovnání podskupiny hemodialyzovaných a pacientů z obecné populace bez závislosti na dialýze zjistíme, celkem podle očekávání, že celková mortalita po pětiletém sledování celé kohorty (operovaní i neoperovaní pacienti) je u hemodialyzovaných vyšší než u pacientů bez závislosti na dialýze (71 % vs. 40 %, $p < 0,001$).

V rámci kohorty hemodialyzovaných snížilo operační řešení aortální stenózy riziko úmrtí po pěti letech ve srovnání s konzervativním postupem na 60,6 % (vs. 75 % u konzervativního postupu) ($p < 0,001$). Současně se také snížilo riziko náhlé smrti na 10,2 % vs. 31,7 % ($p < 0,001$). Tento pozitivní vliv byl u hemodialyzovaných méně vyjádřen než u pacientů z obecné populace, a navíc bylo významně vyšší riziko úmrtí v pooperačním období – u hemodialyzovaných 21,2 % vs. 2,3 % v obecné populaci ($p < 0,001$).

Autoři uzavírají, že náhrada aortální chlopně u hemodialyzovaných se závažnou aortální stenózou zlepšuje jejich prognózu. Je však spojena s mnohonásobně vyšším

rizikem úmrtí (přibližně o 20 %) pooperačně než u obecné populace. Z těchto nálezů vyplývá urgentní potřeba zlepšit výsledky operací aortální chlopně u hemodialyzovaných.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Aortální stenóza je nejčastější příčinou obstrukce výtokového traktu levé komory srdeční. Je definována jako antegrádní rychlost přes abnormální chlopeň alespoň 2 m/s. Stadia aortální stenózy jsou definována podle závažnosti symptomů, anatomie a hemodynamiky chlopně a funkce levé komory srdeční.

Etiologicky může být aortální stenóza způsobena kongenitálně, revmaticky, metabolickými onemocněními – např. Fabryho chorobou, při systémovém lupusu, alkaptonurii apod. V průmyslově vyspělých zemích je kalcifikace nejčastější příčinou aortální stenózy. U nemocných s chronickým onemocněním ledvin se toto degenerativní onemocnění vyskytuje častěji a v nižším věku než u obecné populace a má horší prognózu.³ Nepochybně souvisí s poruchami metabolismu minerálů – zvýšení sérové koncentrace fosfátů o každých 0,5 mg/dl zvyšuje prevalenci kalcifikací aortální chlopně v obecné populaci o 12 %.⁴ Obdobný vztah byl prokázán i u nemocných s chronickým onemocněním ledvin, kde vzestup sérové koncentrace fosfátů o každých 1 mg/dl i v rámci fyziologického rozmezí byl spojen se zvýšením prevalence kalcifikace aortální chlopně o 25 % a mitrální chlopně o 62 %, po adjustaci na tradiční

rizikové faktory pro aterosklerózu, na parathormon a koncentraci 1,25-dihydroxyvitaminu D.⁵

Náhrada aortální chlopně je jediným kauzálním řešením aortální stenózy. V předkládané studii bylo prokázáno, že tento výkon i u hemodialyzovaných pacientů snižuje mortalitu (oproti konzervativnímu postupu). Je to dáno i snížením výskytu náhlé srdeční smrti po odstranění aortální stenózy a snížením počtu epizod srdečního selhání.

Bohužel peri- a časná pooperační mortalita po náhradě aortální chlopně u hemodialyzovaných pacientů byla vysoká, kolem 20 %, nejčastěji v důsledku infekčních komplikací a krvácení. Snížení mortality při této operaci je nezbytné pro zlepšení klinických výsledků. Zde se samozřejmě nabízí méně invazivní postup – katetrizační implantace aortální chlopně (transcatheter aortic valve implantation, TAVI).

Hlavní limitací studie je její observační povaha – pacienti nebyli ke srovnávaným postupům randomizováni, ale ošetřující lékař jim na základě úvah stanovil indikaci k těmto postupům. Přestože byly výsledky statisticky adjustovány na parametry, které by mohly výsledky ovlivnit, nelze vyloučit, že nebyly zohledněny všechny tyto faktory.

LITERATURA

1. London GM, Pannier B, Marchais SJ, Guerin AP. Calcification of the aortic valve in the dialyzed patient. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:778–783.
2. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, et al. Initial surgical versus conservative strategies in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2827–2838.
3. Kawase Y, Taniguchi T, Morimoto T, et al. Severe Aortic Stenosis in Dialysis Patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004961. DOI: 10.1161/JAHA.116.004961.
4. Linefsky JP, O'Brien KD, Katz R, et al. Association of serum phosphate levels with aortic valve sclerosis and annular calcification: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:291–297.
5. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:381–387.

Vliv perorálně podávaného vankomycinu na plazmatické koncentrace IS a PCS ve vztahu ke změnám složení fekálního mikrobiomu u hemodialyzovaných pacientů

Nazzal L, Roberts J, Singh P, et al.

Microbiome perturbation by oral vancomycin reduces plasma concentration of two gut-derived uremic solutes, indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate, in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 2017 Mar 31. doi: 10.1093/ndt/gfx029

Indoxyl sulfát (IS), para-cresol (p-cresol), para-cresyl sulfát (PCS) a para-cresyl glukuronát patří k uremickým toxinům menší molekulové hmotnosti se silnou vazbou na proteiny. Para-cresol je konečný produkt katabolismu proteinů produkovaný střevními bakteriemi, které metabolizují tyrozin a fenylalanin. U dialyzovaných pacientů jsou jejich koncentrace v krvi zvýšené kvůli retenci při ztrátě exkretční a/nebo metabolické funkce ledvin a obtížnému odstraňování klasickou dialýzou právě vzhledem k silné vazbě na proteiny. Koncentrace těchto uremických toxinů může být zvyšována i vlivy zevního prostředí, kde jejich hlavními zdroji jsou toluen, menthofuran (obsažen v rostlinných léčivech a v parfémujících látkách) a psychedelické léky.

High-flux dialýza ve srovnání s low-flux dialýzou není účinnější při odstraňování těchto uremických toxinů.¹ U peritoneálně dialyzovaných pacientů jsou plazmatické koncentrace para-cresolu signifikantně nižší než u hemodialyzovaných.²

V několika studiích byl prokázán vztah mezi koncentrací p-cresolu a klinickými výsledky včetně hospitalizací, klinických projevů uremie, mortality a kardiovaskulárních onemocnění. Obdobné vztahy byly zjištěny i pro para-cresyl sulfát jak u hemodialyzovaných, tak v nižších stádiích poruchy funkce ledvin (chronické onemocnění ledvin [CKD]) stadia 2–4. V prospektivní observační studii dokonce para-cresyl sulfát a indoxyl sulfát nezávisle korelovaly s rychlostí progresu chronického onemocnění ledvin.

Molekulární mechanismy účinků těchto uremických toxinů nejsou zatím plně objasněny. Z pokusů ve tkáňových kulturách se zdá, že se tyto látky dostávají do buněčného jádra, kde po vazbě na určité receptory fungují jako transkripční faktor pro mnohé profibrotické molekuly.^{3,4} Para-cresyl sulfát stimuluje bazální aktivitu leukocytů,

má tedy prozánětlivý účinek. Para-cresol a PCS ovlivňují funkci endotelu. V ledvinách způsobují poškození tubulárních funkcí – zvyšují expresi genů pro cytokiny a inflamatorních procesů v proximálních tubulárních buňkách, podněcují epiteliální – mezenchymální změny, fibrotizaci a glomerulosklerózu.

Vzhledem ke klinické relevanci uremických toxinů této skupiny u nemocných s chronickým onemocněním ledvin se zvyšuje zájem o další možnosti snížení jejich koncentrací v plazmě u pacientů léčených hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

Mnohé z těchto uremických toxinů vázaných na bílkoviny pocházejí ze střeva a v některých případech jsou produktem enzymatických reakcí bakterií na substráty diety.^{5–7} Na tuto příčinu upozornil mj. nález, že IS a PCS jsou u dialyzovaných nemocných po totální kolektomii přítomny v signifikantně nižších koncentracích. Indol vzniká z tryptofanu účinkem intestinálních bakterií, je vstřebáván do portální cirkulace a v játrech se po hydroxylaci a sulfatizaci mění na indoxyl sulfát. Obdobným způsobem metabolizují střevní bakterie tyrozin, z něhož pak v sérii dalších kroků vzniká para-cresyl sulfát. Bakterie, které se na této metabolizaci podílejí, jsou zejména aeroby (*Enterobacteriaceae*), ale částečně i anaeroby (*Clostridium perfringens*).

Odstraňování těchto uremických toxinů hemodialýzou i peritoneální dialýzou je nedostatečné, proto jsou hledány další strategie, jak jejich sérové koncentrace snížit, a jako jedna z možností se nabízí změna střevního mikrobiomu.

V předkládané studii byl zkoumán vliv perorálně podávaného vankomycinu na plazmatické koncentrace IS a PCS ve vztahu ke změnám složení fekálního mikrobiomu u hemodialyzovaných pacientů. Vankomycin se po perorálním

podání vstřebává minimálně. V pokusu na zvířeti bylo po jeho podání pozorováno změněné vylučování uracilu, aminokyselin, mastných kyselin, hippurátu a fenylacetyl glycinu do moči.⁸

Do studie bylo zařazeno deset pacientů věkového rozmezí 27–67 let léčených hemodialýzou dva roky až osm let. Odběry krve byly prováděny před 3–3,5hodinovou hemodialýzou a po ní ve dnech –2 a 0 (den zahájení studie), dále pouze před hemodialýzou ve dnech +2, 5, 7, 14, 28 po podání vankomycinu. Odebíráno bylo v setu před vstupem do dialyzátoru. Vzorky stolice byly odebírány ve dnech 0, 7, 28. Indoxyl sulfát a PCS byly stanovovány chromatograficky, mikrobiom byl posuzován sekvencováním genu 16S rRNA cíleně na region V4.

Výsledek: Před podáním vankomycinu (den –2, 0) byla plazmatická koncentrace IS průměrně 35,5 µg/ml

a 39,4 µg/ml (hodnoty u zdravých popisované v rozmezí 0,89–1,1 µg/ml). Koncentrace PCS se pohybovaly v rozmezí 28,85–47,49 µg/ml (u zdravých průměrně 1,93 µg/ml). Predialyzační koncentrace vykazovaly vysokou interindividuální variabilitu. Koncentrace IS a PCS se v průběhu studie mezi jednotlivými dny lišily, nejnižších hodnot bylo dosaženo mezi dnem 2 a 7. Koncentrace se vrátily k normálu za 28 dní.

Střevní mikrobiom se po podání vankomycinu také změnil co do typu bakterií – zejména poklesla diverzita do sedmého dne po podání a tato změna přetrvávala ještě 28. den.

Autoři uzavírají, že změna střevního mikrobiomu podáním antibiotika může být klinicky důležitým zásahem ke snížení koncentrace některých uremických toxinů v krvi u nemocných se selháním ledvin.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Možnost, že koncentraci uremických toxinů vázaných na proteiny by se dalo snížit modifikací střevní mikroflóry, by měla významný klinický dopad.

Zvýšené koncentrace těchto uremických toxinů v plazmě dialyzovaných jsou nepochybně nežádoucí a obvyklými dialyzačními metodami je není možné plně korigovat. Pokud bylo přímo srovnáváno odstraňování IS a PCS při high-flux a low-flux dialýze, nebyl zjištěn významný rozdíl (pravděpodobně v důsledku vazby na proteiny). Velké a metodicky velmi dobře provedené studie HEMO a MPO srovnávající vliv high-flux vs. low-flux dialýzy na přežívání také nezjistily zásadní rozdíl v přežívání (s výjimkou pacientů léčených déle než 3,7 roku a pacientů s hodnotou albuminu < 40 g/l), což do tohoto kontextu nepřímě zapadá.

Teoreticky může být pro odstraňování uremických toxinů vázaných na proteiny výhodou zvýšení konvektivního transportu zvýšením ultrafiltrace a substitucí volumu při hemodiafiltraci nebo hemofiltraci. Jsou k dispozici data srovnávající přímo odstraňování uremických toxinů při hemofiltraci a hemodiafiltraci – prediluční hemofiltrace je účinnější v odstraňování IS i PCS než postdiluční hemodiafiltrace.⁹

Další možnost představuje podání aktivního střevního sorbentu AST-120, na který se váže IS v závislosti na dávce, jak bylo prokázáno v randomizované, zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientů se středně pokročilou renální dysfunkcí,¹⁰ alternativně též změna diety včetně nízkoproteinové diety a přidání probiotik nebo synbiotik a snaha o udržení zbytkové funkce vlastních ledvin, které významně přispívají ke snížení koncentrací těchto uremických toxinů v krvi.

Předkládaná studie testující potenciál ovlivnění střevní mikroflóry antibiotikem za účelem snížení produkce uremických toxinů IS a PCS přináší pozitivní výsledky, ke snížení koncentrace těchto látek v krvi skutečně dochází. Studie má jistá omezení pro některé metodické nedostatky (studie zahrnuje malý počet pacientů, nebyla kontrolovaná, nebyla randomizovaná a antibiotikum bylo podáno jednorázově).

Pokud vezmeme v úvahu výsledky této studie i výsledky studií s prebiotiky a synbiotiky, po jejichž podání hemodialyzovaným pacientům došlo k poklesu koncentrace PCS v krvi až o 20 %, zdá se, že se otevírá nová a revoluční cesta ke zlepšení klinických výsledků – snížení morbidit a mortality dialyzovaných pacientů pomocí ovlivnění střevního mikrobiomu.^{11,12}

LITERATURA

1. Lesaffer G, De Smet R, Lameire N, et al. Intradialytic removal of protein-bound uremic toxins: role of solute characteristics and of dialyzer membrane. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:50–57.
2. Evenepoel P, Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Superior dialytic clearance of beta(2)-microglobulin and p-cresol by high-flux hemodialysis as compared to peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2006;70:794–799.
3. Gondouin B, Cerini C, Dou L, et al. Indolic uremic solutes increase tissue factor production in endothelial cells by the aryl hydrocarbon receptor pathway. *Kidney Int* 2013;84:733–744.
4. Shivanna S, Kolandaivelu K, Shashar M, et al. The Aryl Hydrocarbon Receptor is a Critical Regulator of Tissue Factor Stability and an Antithrombotic Target in Uremia. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:189–201.
5. Meijers BK, Evenepoel P. The gut-kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:759–761.
6. Aronov PA, Luo FJ, Plummer NS, et al. Colonic contribution to uremic solutes. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1769–1776.
7. Meyer TW, Hostetter TH. Uremic solutes from colon microbes. *Kidney Int* 2012;81:949–954.

8. Yap IK, Li JF, Saric J, et al. Metabonomic and microbiological analysis of the dynamic effect of vancomycin-induced gut microbiota modification in the mouse. *J Proteome Res* 2008;7:3718–3728.
9. Meert N, Eloit S, Waterloos MA, et al. Effective removal of protein-bound uremic solutes by different convective strategies: a prospective trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:562–570.
10. Schulman G, Agarwal R, Acharya M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of AST-120 (Kremezin) in patients with moderate to severe CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:565–577.
11. Meijers BK, De Preter V, Verbeke K, et al. p-Cresyl sulfate serum concentrations in haemodialysis patients are reduced by the prebiotic oligofructose-enriched inulin. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:219–224.
12. Rossi M, Johnson DW, Morrison M, et al. Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:223–231.

Intenzivní kontrola krevního tlaku snižuje u nediabetiků s chronickým onemocněním ledvin mortalitu a kardiovaskulární morbiditu

Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, et al.

Effects of Intensive BP Control in CKD. J Am Soc Nephrol 2017;28:2812–2823.

Hypertenze se vyskytuje u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) častěji než u osob s normální renální funkcí. Zvyšuje kardiovaskulární riziko a přispívá k progresi CKD.¹ Optimální cílový krevní tlak (TK), který by minimalizoval kardiovaskulární i renální riziko, ale zatím nebyl pro pacienty s CKD spolehlivě definován. Předchozí randomizované klinické studie neukázaly u nediabetiků s CKD jednoznačně pozitivní vliv intenzivní kontroly krevního tlaku na renální prognózu,² a některé observační studie dokonce vedly k představě, že nižší krevní tlak může kardiovaskulární a renální riziko zvyšovat.

SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial, 2015),³ randomizovaná, kontrolovaná, otevřená studie sponzorovaná National Institutes of Health v Bethesdě ve Spojených státech amerických, dosud největší studie srovnávající vliv rozdílných cílových krevních tlaků na prognózu pacientů, měla za cíl porovnat vliv intenzivního (cílový systolický krevní tlak 120 mm Hg) vs. standardního (cílový systolický krevní tlak 140 mm Hg) snížení systolického krevního tlaku na kardiovaskulární a renální parametry.

Hlavními vstupními kritérii byl věk > 50 let, systolický krevní tlak 130–180 mm Hg a zvýšené kardiovaskulární riziko. Chronické onemocnění ledvin bylo ve studii definováno jako odhadovaná glomerulární filtrace 20–59 ml/min/1,73 m². Hlavními vylučovacími kritérii byly ve studii SPRINT diabetes mellitus, proteinurie > 1 g/24 h, polycystické ledviny, anamnéza cévní mozkové příhody, symptomatické srdeční selhání a ejekční frakce levé komory srdeční < 35 procent.

Zařazení pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k cílovému systolickému krevnímu tlaku < 120 mm Hg (intenzivní kontrola krevního tlaku) nebo < 140 mm Hg (standardní kontrola krevního tlaku). Antihypertenzní léčba byla nastavena tak, aby byl dosažen a udržen cílový systolický krevní tlak, ve specifických situacích bylo např.

doporučeno užívání inhibitorů systému renin-angiotenzin. Doporučeny byly rovněž zásady zdravé životosprávy a fyzická aktivita, tyto aktivity ale nebyly specificky monitorovány. Pro výpočet glomerulární filtrace byla použita čtyřparametrová rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

Primární sledovaný ukazatel byl složený z nefatálního infarktu myokardu, akutního koronárního syndromu, nefatálního dekompenzovaného srdečního selhání, nefatální cévní mozkové příhody a z úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Sekundárními sledovanými ukazateli byly jednotlivé komponenty primárního složeného sledovaného ukazatele a celková mortalita. Analýza kardiovaskulární prognózy u pacientů s CKD nebyla prespecifikována. Hlavním renálním sledovaným ukazatelem byl 50% pokles odhadované glomerulární filtrace proti vstupní hodnotě nebo vývoj terminálního chronického selhání ledvin vyžadující dialýzu nebo transplantaci.

Hlavním výsledkem studie (SPRINT, 2015) byl průkaz příznivého vlivu nižšího cílového systolického krevního tlaku na celkovou mortalitu a kardiovaskulární morbiditu, který byl přítomen i u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Nízký cílový krevní tlak ale neměl žádný vliv na hlavní sledovaný renální ukazatel (50% pokles odhadované glomerulární filtrace vzhledem ke vstupní hodnotě glomerulární filtrace a/nebo vývoj terminálního selhání ledvin).

Cílem komentované subanalýzy bylo dále podrobněji charakterizovat vliv intenzivního snížení systolického krevního tlaku na kardiovaskulární a renální prognózu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Z celé kohorty studie SPRINT (9 361 pacientů) mělo 2 646 pacientů (28,3 %) při vstupním vyšetření chronické onemocnění ledvin. Průměrný věk pacientů s CKD byl 72 let a 43,9 % z nich bylo ve věku 75 let a více. Čtyřicet procent pacientů tvořily ženy. Většina pacientů (67,2 %)

byli nehispanští běloši, zbytek představovali Hispánci a černoši. Pacienti v průměru užívali 2,16 antihypertenziva při vstupu do studie a měli průměrný systolický a diastolický krevní tlak 139,3/75 mm Hg.

Studie SPRINT byla ukončena předčasně po střední době sledování 3,3 roku, protože byl jednoznačně prokázán přínos intenzivní kontroly krevního tlaku. Studii nedokončilo (nebo bylo ztraceno ze sledování) 135 pacientů ve větvi s intenzivní kontrolou TK a 162 pacientů ve větvi se standardní kontrolou krevního tlaku. V průběhu studie užívali pacienti ve větvi s intenzivní kontrolou TK v průměru 2,96 léku, zatímco pacienti ve větvi se standardní kontrolou TK užívali v průměru 2,06 léku. Ve větvi s intenzivní kontrolou TK bylo ve srovnání s větvi se standardní kontrolou TK zaznamenáno větší použití prakticky všech druhů antihypertenziv. Po roce studie dosahoval průměrný krevní tlak ve větvi s intenzivní kontrolou TK 123,4/67 mm Hg a ve větvi se standardní kontrolou TK 140/73,9 mm Hg. V průběhu studie byl krevní tlak ve skupině pacientů s intenzivní kontrolou TK 123/66,4 mm Hg a ve skupině se standardní kontrolou TK 135,4/72,5 mm Hg. Průměrný rozdíl systolického krevního tlaku mezi oběma skupinami byl 12,3 mm Hg.

Vliv intenzivní kontroly krevního tlaku na kardiovaskulární příhody a celkovou mortalitu byl u pacientů s CKD podobný jako u pacientů bez chronického onemocnění ledvin. Primární sledovaný kardiovaskulární ukazatel se vyskytl u 2,68 % pacientů ve větvi s intenzivní kontrolou TK a u 3,19 % pacientů ve větvi se standardní kontrolou TK (relativní riziko [RR] 0,81, interval spolehlivosti [CI] 0,63–1,05, tento rozdíl ale nebyl zřejmě zejména vzhledem k nižšímu počtu pacientů statisticky významný). Celková mortalita činila 1,61 % u pacientů ve větvi s intenzivní kontrolou TK a 2,21 % ve větvi se standardní kontrolou

TK (RR 0,72, CI 0,53–0,99, $p < 0,05$). Vliv intenzivní kontroly krevního tlaku na jednotlivé komponenty primárního složeného cílového ukazatele nebyl statisticky významný.

U pacientů s CKD a věkem ≥ 75 let při vstupu do studie bylo ve větvi s intenzivní kontrolou TK sníženo riziko primárního složeného cílového ukazatele (RR 0,64, CI 0,45–0,92), celková mortalita (RR 0,64, CI 0,43–0,96) a složený ukazatel primárního parametru a celkové mortality (RR 0,66, CI 0,49–0,90).

Primární renální složený ukazatel (pokles odhadované GFR o 50 % nebo vývoj terminálního selhání ledvin) se vyskytl u 1,1 % pacientů ve větvi s intenzivní kontrolou TK a u 1,6 % pacientů ve větvi se standardní kontrolou TK (RR 0,90, CI 0,44–1,83). Nebyly zjištěny významné rozdíly ani v rychlosti poklesu odhadované glomerulární filtrace.

Pokud byla ale jako vstupní hodnota glomerulární filtrace použita hodnota naměřená šest měsíců po vstupu do studie, byl rozdíl v rychlosti ztráty glomerulární filtrace mezi skupinou s intenzivní a standardní kontrolou TK statisticky významný (0,47 ml/min/1,73 m²/rok vs. 0,32 ml/min/1,73 m²/rok, $p = 0,03$, větší ve skupině s intenzivní kontrolou TK). Mezi oběma skupinami nebyl významný rozdíl ve vstupní albuminurii, poměr albumin/kreatinin byl však konzistentně nižší ve skupině léčené intenzivně ve srovnání se skupinou léčenou standardně ($p < 0,001$).

Mezi oběma skupinami nebyl rozdíl v závažných nežádoucích účincích, včetně ortostatické hypotenze, bradykardie, synkop, pádů vedoucích ke zranění, hyponatremie či hypernatremie. Pacienti ve skupině s intenzivní kontrolou TK měli ale ve srovnání s pacienty ve skupině se standardní kontrolou TK vyšší riziko hypokalemie (RR 1,87, CI 1,02–3,43), hyperkalemie (RR 1,36, CI 1,01–1,82) a akutního selhání ledvin (RR 1,46, CI 1,1–1,95).

KOMENTÁŘ

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

V komentované subanalýze studie SPRINT vedlo intenzivní snížení systolického krevního tlaku u pacientů s CKD k významnému poklesu výskytu primárního složeného kardiovaskulárního ukazatele a celkové mortality, ale neovlivnilo progresi chronického onemocnění ledvin. Naopak intenzivnější snížení systolického krevního tlaku mělo za následek o něco rychlejší pokles odhadované glomerulární filtrace a bylo spojeno s vyšším rizikem hypokalemie, hyperkalemie a akutního selhání ledvin.

Dřívější randomizované kontrolované studie s různými cílovými hodnotami krevního tlaku neměly dostatečnou statistickou sílu, aby ukázaly eventuální vliv různě intenzivního snížení krevního tlaku na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu z kardiovaskulárních příčin.^{2,4,5} Dvě nedávné studie podobné studii SPRINT také sledovaly vliv různých cílových hodnot systolického krevního tlaku na kardiovaskulární prognózu. Ani

ve studii Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial,⁶ ani ve studii Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Trial (ACCORD)⁷ nebyl prokázán signifikantní rozdíl v kardiovaskulárních cílových ukazatelích mezi pacienty s nízkou a standardní hodnotou krevního tlaku. Průměrná vstupní odhadovaná glomerulární filtrace byla ale v obou těchto studiích > 80 ml/min/1,73 m² a cílové ukazatele nebyly v těchto studiích na rozdíl od studie SPRINT specificky hodnoceny v podskupině pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Základní přínos intenzivní kontroly systolického krevního tlaku ve smyslu redukce kardiovaskulární morbidity a mortality z kardiovaskulárních příčin zůstal zachován i u podskupiny pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Je ale třeba zdůraznit, že velká většina pacientů (66 %) měla vstupní odhadovanou glomerulární filtraci ≥ 45 ml/min/1,73 m², relativně nízkou střední vstupní albuminurii (12,8 mg/g) a poma-

lý pokles odhadované glomerulární filtrace během sledování ($< 0,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), znamená to tedy, že pacienti s CKD ve studii SPRINT měli ve své většině jen mírné CKD s nízkým rizikem progresu a během studie si udrželi svoji odhadovanou glomerulární filtraci bez většího poklesu.

I v podskupině pacientů s CKD ve studii SPRINT vedla intenzivní kontrola krevního tlaku k významnému snížení celkové mortality, které bylo podobné jako v celé kohortě pacientů ve studii SPRINT (28 % vs. 27 %). Intenzivní snížení krevního tlaku prodlužuje dožití tedy i u pacientů s CKD a hypertenzí, kteří mají velmi vysokou mortalitu. Vliv intenzivního snížení krevního tlaku na primární složený kardiovaskulární sledovaný ukazatel nebyl statisticky významný, ale byl numericky konzistentní se statisticky významným vlivem, který byl zaznamenán v celé kohortě pacientů. Účinek byl statisticky významný u pacientů s CKD ve věku 75 let a více a byl opět konzistentní s účinkem intenzivního snížení systolického krevního tlaku u starších pacientů v celé kohortě pacientů.⁸

Pro pacienty s CKD je pochopitelně velmi důležitý vliv intenzivního snížení krevního tlaku na progresi chronického onemocnění ledvin. Ve studii MDRD³ a AASK⁴ nebyl zaznamenán žádný vliv intenzivního snížení krevního tlaku na primární renální cílový ukazatel. Post hoc analýzy obou studií ale ukázaly možný pozitivní účinek intenzivního snížení TK v podskupině pacientů s významnou proteinurií.^{2,9} Ke sporným výsledkům ohledně vlivu snížení krevního tlaku na progresi CKD dospěly i dvě publikované metaanalýzy.^{10,11} Ve studii SPRINT nebyl prokázán příznivý (ale ani nepříznivý) vliv intenzivní redukce systolického krevního tlaku na žádný z renálních cílových parametrů. Pacienti ve studii SPRINT se lišili od pacientů v jiných studiích zahrnujících pacienty s CKD. Pacienti s proteinurií $> 1 \text{ g/24 h}$ nemohli být do studie SPRINT zařazeni. Populace pacientů ve studii SPRINT byla multietnická, zatímco ve studii MDRD byli převážně běloši a vstup do studie AASK byl omezen čistě na černochy. Ani ve studii MDRD, ani ve studii AASK nebyl cílový krevní tlak tak nízký jako ve studii SPRINT. Přes tyto rozdíly jsou výsledky studie SPRINT ohledně renální prognózy konzistentní s výsledky studií MDRD a AASK.

Lze tedy shrnout, že u pacientů s CKD a proteinurií $< 1 \text{ g/24 h}$ nebyl prokázán významný pozitivní vliv intenzivního snížení krevního tlaku na progresi CKD, ale nebyl zaznamenán ani podstatný nepříznivý účinek intenzivního snížení krevního tlaku na renální prognózu. Akutní pokles odhadované glomerulární filtrace po snížení krevního tlaku byl popsán již v předchozích studiích^{2,4} a předpokládá se, že je způsoben změnami renální mikrocirkulace. Ve studii SPRINT byl také zaznamenán akutní pokles glomerulární filtrace v intenzivně léčené skupině pacientů ihned po randomizaci. Naopak ve standardně léčené skupině došlo během prvních šesti měsíců k mírnému vzestupu odhadované glomerulární filtrace. Je pravděpodobné, že častější výskyt více než 30% poklesu odhadované glomerulární filtrace pozorovaný v intenzivně léčené skupině souvisí s akutním hemodynamicky podmíněným poklesem glomerulární filtrace po zahájení léčby. Tato hypotéza je podpořena zjištěním, že rozdíl v incidenci více než 30% poklesu odhadované glomerulární filtrace vymizel

po prvních šesti měsících léčby. Mezi intenzivně a standardně léčenou skupinou také nebyl rozdíl v incidenci výraznějšího (více než 40% a více než 50%) poklesu odhadované glomerulární filtrace jak během prvních šesti měsíců, tak i později. Rychlost poklesu glomerulární filtrace byla v obou větvích nízká (přibližně $0,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), odpovídající rychlosti poklesu glomerulární filtrace, která je obvykle přisuzována normálnímu stárnutí. Takovýto malý pokles odhadované glomerulární filtrace bylo možno očekávat po vyloučení pacientů s významnou proteinurií.

Ačkoli odhadovaná glomerulární filtrace klesala statisticky významně rychleji u intenzivně léčených pacientů i po šesti měsících od začátku léčby, rozdíl byl velmi malý. Celkově lze tedy shrnout, že akutní snížení systolického krevního tlaku na 120 mm Hg způsobuje středně významný akutní hemodynamicky podmíněný pokles glomerulární filtrace bez podstatného poklesu glomerulární filtrace v dalším průběhu studie. Posouzení dlouhodobého vlivu intenzivního snížení systolického krevního tlaku na renální funkci vyžaduje další studie. Pacienti ve větvi s intenzivní kontrolou TK ve studii SPRINT měli větší pokles albuminurie (poměru albumin/kreatinin) než pacienti ve větvi se standardní kontrolou TK, což je ve shodě se studii AASK,⁴ ve které poklesla proteinurie ve větvi s nižším cílovým krevním tlakem o 17 % a stoupla o 7 % ve větvi se standardním cílovým krevním tlakem. Alespoň v této skupině pacientů s CKD (s nízkou vstupní proteinurií) nemusí být tedy pokles albuminurie (z krátkodobého hlediska u pacientů s nízkým rizikem progresu) dobrým prediktorem dlouhodobého vlivu intenzivního snížení krevního tlaku na glomerulární filtraci.

Výsledky studie SPRINT však mohly být v podskupině pacientů s CKD ovlivněny předčasným ukončením studie ve dvojím směru: pokles dosažených kardiovaskulárních a renálních cílových ukazatelů byl významně nižší, než by zřejmě byl, pokud by studie trvala déle. Kratší doba sledování také neumožnila hodnotit vliv intenzivního snížení krevního tlaku na opravdu dlouhodobý vývoj glomerulární filtrace, zejména i vzhledem ke zkreslujícímu vlivu akutního poklesu glomerulární filtrace v prvních měsících. Důležité by proto mohlo být dlouhodobé sledování kohorty pacientů ze studie SPRINT s chronickým onemocněním ledvin.

Obecně pacienti s CKD velmi dobře tolerovali intenzivní snížení systolického krevního tlaku (přes o něco vyšší výskyt hypokalemie a hyperkalemie, pravděpodobně v důsledku častějšího užívání některých léků, jako jsou diuretika nebo inhibitory systému renin-angiotenzin). Četnější výskyt akutního selhání ledvin může také souviset s častějším užíváním podobné potenciálně rizikové medikace a bylo by pravděpodobně možno se mu vyhnout např. hojnějším sledováním pacientů nebo domácí monitorací krevního tlaku.

Hlavní silou komentované studie je velký počet sledovaných pacientů s významným zastoupením pacientů starších 75 let. Bylo dosaženo významného rozdílu mezi systolickým krevním tlakem ve skupině pacientů s intenzivní kontrolou TK a ve skupině se standardní kontrolou TK během celé doby sledování.

Nedostatkem je zřejmě nedostatečná statistická síla studie pro hodnocení renálních sledovaných ukazatelů v důsledku

relativně krátké doby sledování a malého počtu renálních sledovaných ukazatelů ve skupině pacientů s nízkým rizikem. Ve studii byl také zastoupen jen malý počet pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin.

U pacientů s mírným a středně závažným CKD a hypertenzí bez diabetu vedla intenzivní redukce krevního tlaku k významnému snížení celkové mortality a kardiovaskulární morbidity bez významného vlivu na více než 50% pokles glomerulární filtrace nebo vývoj terminálního selhání ledvin s potenciálně mírně vyšším rizikem progresu CKD u pacientů s intenzivním (než standardním) snížením systolického krevního tlaku. U pacientů s intenzivnější kontrolou TK se také častěji vyskytly některé nežádoucí účinky.

Autoři komentované subanalýzy studie SPRINT uzavírali své hodnocení výsledků tak, že pokud vezmeme v úvahu přínos i rizika intenzivního snížení krevního tlaku, zdá se, že u pacientů s mírným až středně závažným CKD přínos léčby převažuje.

Ohlasy na publikaci primární studie SPRINT byly v zásadě dvojí. Na jedné straně bylo zdůrazňováno, že na základě této studie bude nutno redefinovat cílové hodnoty krevního tlaku,¹² které jsou pro pacienty s CKD bez významné proteinurie stále jen 140/90 mm Hg.¹³ Na druhé straně zaznělo varování, že automatické opakované měření krevního tlaku po pěti minutách klidu generovalo u pacientů výrazně nižší hodnoty krevního tlaku, než běžně měříme v ordinacích,¹⁴ a že dosažení cílového systolického krevního tlaku 120 mm Hg při standardním mě-

ření krevního tlaku v ordinaci může být jednak velmi obtížné, jednak může být spojeno s výrazně vyšším rizikem komplikací (včetně akutního zhoršení renální funkce), než bylo zaznamenáno ve studii SPRINT.

I po studii SPRINT tedy zůstává pro pacienty s CKD a nízkou proteinurií mnoho nejasného. Opatrná snaha snížit cílový systolický krevní tlak na hodnotu nižší než 140 mm Hg (optimální a bezpečná hodnota cílového systolického krevního tlaku, které by mělo být dosaženo při měření v ordinaci, ale stále není definována a asi bude muset být vyšší než 120 mm Hg) může být spojena se snížením kardiovaskulárního rizika, ale neovlivní progresi chronického onemocnění ledvin. To je tedy pro pacienty s mikroalbuminurií (kteří byli také zastoupeni ve studii SPRINT) v souladu s doporučeními Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), podle kterých je cílová hodnota krevního tlaku pro pacienty s CKD s albuminurií vyšší než 30 mg/den. Je ale třeba zdůraznit, že střední albuminurie byla u pacientů s CKD ve studii SPRINT jen 12 mg/g, většina pacientů ve studii SPRINT by tedy měla mít dle stávajících doporučení KDIGO cílovou hodnotu krevního tlaku 140/90 mm Hg.¹³

Je pravděpodobné, že do budoucna se budeme i u pacientů s CKD stále více opírat o hodnoty měřené v domácím prostředí samotným pacientem, ev. i s možnými modifikacemi dávek antihypertenziv na základě naměřených hodnot. V současné době máme ale pro takový postup velmi nedostatečné podklady.

LITERATURA

1. Anderson AH, Yang W, Townsend RR, et al. Time-updated systolic blood pressure and the progression of chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015;162:258–265.
2. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:877–884.
3. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–2116.
4. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421–2431.
5. Ruggenti P, Perna A, Loriga G, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:939–946.
6. SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:2673–2682.
7. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–1585.
8. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013;382:507–515.
9. Apple LJ, Wright JT Jr, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:918–929.
10. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2013;185:949–957.
11. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:435–443.
12. Perkovic V, Rodgers A. Redefining blood-pressure targets – SPRINT starts the marathon. *N Engl J Med* 2015;373:2175–2178.
13. Wheeler DC, Becker GJ. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? *Kidney Int* 2013;83:377–383.
14. Agarwal R. Hypertension: Rest before blood pressure measurement: a lesson from SPRINT. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:127–128.

TEMPO 4:4 – multicentrická otevřená studie u autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin hodnotící bezpečnost a účinnost dlouhodobého podávání tolvaptanu

Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al.

Multicentric open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. Nephrol Dial Transplant 2017 Mar 31. doi: 10.1093/ndt/gfx043. [Epub ahead of print]

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPKD) je čtvrtou nejčastější příčinou chronického selhání ledvin. Mutace v polycystinech vedou k porušení intracelulární homeostázy kalcia, což následně způsobuje zvýšení koncentrace cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) doprovázené zvýšenou sekrecí tekutiny do cyst a proliferací buněk. Zvětšující se cysty vedou k destrukci renálního parenchymu, ke glomeruloskleróze a k tubulo-intersticiální fibróze. Vazopresin po vazbě na V2 receptory zvyšuje produkci cyklického adenosinmonofosfátu. Tolvaptan je selektivní antagonist a vazopresinu na V2 receptorech a snižuje tak produkci cAMP v epitelových buňkách distálních tubulů a sběrných kanálků, hlavního místa tvorby cyst.

TEMPO 4:4 byla otevřená studie, která měla poskytnout další data především ohledně účinnosti a bezpečnosti tolvaptanu. Trvala dva roky a navazovala na tříletou studii TEMPO 3:4.

Studie se zúčastnilo 871 pacientů, tedy pacienti, kteří dokončili studii TEMPO 3:4. Ve studii nepokračovali pacienti z Japonska, kde je už tolvaptan nejdéle schválen při indikaci léčby autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin. Tolvaptan užívalo 557 pacientů tři roky (časně léčená skupina), 314 pacientů užívalo v původní studii placebo (později léčená skupina). Průměrný věk pacientů byl 42,2 roku v časně léčené skupině a 42,5 roku v později léčené skupině. Objem polycystických ledvin hodnocený magnetickou rezonancí (MR) byl 1 706 ml v časně léčené skupině a 1 835 ml v pozdně léčené skupině. Krevní tlak byl v obou skupinách srovnatelný a dobře kompenzovaný (126,6/80,8 mm Hg u časně léčené skupiny, 127/81,1 mm Hg u pozdně léčené skupiny). Přechod

z TEMPO 3:4 do 4:4 (tedy doba bez podávání tolvaptanu) trval 36–829 dní.

Čtyřadvacetiměsíční léčbu dokončilo 507 pacientů, pro nežádoucí účinky byla léčba ukončena u 16 pacientů, 34 pacientů nebylo pravidelně sledováno. Nežádoucí účinky byly častější v pozdně léčené skupině (11 %) než v časně léčené skupině (3,8 %). Nejčastěji se jednalo o polyurii, nykturii a polydipsii. Významné zvýšení aktivity transamináz (> třikrát) bylo zjištěno u 3,8 % pacientů v pozdně léčené skupině a u 2,5 % nemocných v časně léčené skupině. Po vysazení tolvaptanu došlo u všech k úplné normalizaci aktivity jaterních enzymů.

Objem polycystických ledvin se zvětšil až o 29,9 % v časně léčené skupině a o 31,6 % v pozdně léčené skupině. Nejvýznamnější byl účinek tolvaptanu na objem v prvním roce, a to v později léčené skupině bez ohledu na to, jak byla dlouhá doba bez podávání tolvaptanu. Rozdíl v odhadované glomerulární filtraci (eGFR) (3,15 ml/min/1,73 m²) byl významný mezi časně a pozdně léčenou skupinou na konci 24. měsíce. Roční pokles eGFR byl v časně a pozdně léčené skupině srovnatelný (-3,26 ml/min/1,73 m²/rok versus -3,14 ml/min/1,73 m²/rok).

Nevýznamné změny v objemu ledvin jsou vysvětlovány i faktem, že v časně léčené skupině bylo více mužů než žen (poměr na konci studie 1,22). Nárůst objemu polycystických ledvin je u mužů významně rychlejší. U pacientů užívajících tolvaptan ve studii TEMPO 3:4 činil roční nárůst 4,4 %, zatímco u žen 1,4 procenta. Významnější vliv tolvaptanu na objem ledvin i na eGFR byl pozorován už ve studii TEMPO 3:4 ve druhém a třetím roce podávání u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) stadia II, III, s velkými ledvinami a s mutacemi v genu *PKD1*

vedoucími ke kratšímu proteinu ve srovnání s pacienty s CKD 1, objemem ledvin < 1 500 ml a se záměnnými mutacemi. Tento trend byl potvrzen i při dalším podávání tolvaptanu ve studii TEMPO 4:4. Protože již nebyla přítomna placebová skupina, bylo porovnání objemu led-

vin obtížné. Přesto pokud je možné extrapolovat z jiných sledování, dosahuje nárůst polycystických ledvin během pěti let asi 40 procent. U obou skupin pacientů, jimž byl podáván tolvaptan, dosahoval po 2–5 letech nárůst objemu 30 procent.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Studie TEMPO 4:4 neprokázala významný rozdíl v objemu ledvin při srovnání pacientů s ADPKD, kteří tolvaptan užívali pět let, a pacienty, kteří lék užívali pouze dva roky. Celkově však byl u obou skupin nárůst objemu polycystických ledvin nižší než u pacientů s ADPKD bez léčby z observačních studií. Toto odslepené pokračování studie TEMPO 3:4 s tolvaptanem mělo řadu limitací, které výsledky mohly ovlivnit. U některých pacientů byla dlouhá doba přerušování léčby, v odslepené části pokračovalo významně více mužů, u kterých je nárůst objemu polycystických ledvin rychlejší, a také nebyla při srovnání dostupná placebová skupina.

Roční pokles eGFR byl také v obou skupinách srovnatelný. První rok je vliv tolvaptanu na pokles eGFR nejvýznamnější, pravděpodobně ovlivňuje nejdříve sekreci tekutiny do cyst. Následně pak proliferaci buněk ve stěnách cyst. Přerušování mezi oběma studiemi dosahovalo 36–827 dnů, ale ani u pacientů s nejdelším přerušováním léčby nebyl pak znovu zjištěn tak významný vliv na eGFR jako u nových pacientů. Lze tedy předpokládat, že určitý dlouhodobější vliv tolvaptanu přetrvává i po přerušování léčby, pravděpodobně má tolvaptan i hemodynamické účinky.

Nežádoucí účinky jako polyurie, nykturie a polydipsie jsou velmi časté a někteří pacienti z těchto důvodů raději léčbu přerušují. Z poslední studie REPRISE se zdá, že pacienti s CKD 3 a CKD 4 netrpí tak významnou polyurií. Významná hepatopatie se vyskytuje u 2–3 % pacientů a může se vyskytovat i po delší době podávání tolvaptanu (i v časné léčené skupině, tedy u pacientů léčených tolvaptanem i déle než tři roky). Zatím je doporučeno kontrolovat aktivitu jaterních enzymů jednou za měsíc první rok a následně každé tři měsíce.

Studie TEMPO 3:4 dopadla velmi slibně, došlo ke zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin až o 49,2 % (2,8 %/rok versus 5,5 %/rok u placebové skupiny). Pozitivní trend zpoma-

lení nárůstu se udržel i při pokračování léčby s tolvaptanem. Otázkou nadále zůstává, jak dlouho má být tolvaptan podáván. V postanalýzách bylo zjištěno, že tolvaptan oddálí dobu dialýzy v průměru o šest let. Největší užitek z jeho podání měli muži s velkými ledvinami o objemu nad 1 500 ml a s truncating mutacemi v genu PKD1. V post hoc analýzách byl zjištěn i významně pozitivní účinek tolvaptanu na albuminurii, který nezávisel na krevním tlaku.¹ U pacientů užívajících tolvaptan byla významně nižší incidence bolestí v bedrech (10,1 % versus 16,8 % pacientů užívajících placebo).² Částečně je analgetický účinek vysvětlitelný i nižším výskytem infekcí močových cest, nefrolitiázy a hematurie u pacientů léčených tolvaptanem. Tolvaptan snižuje o 200–300 mOsm/kg osmolaritu moči. Čím větší byl pokles osmolarity moči u pacientů, tím byl významnější účinek tolvaptanu nezávisle na vstupní renální funkci.³ V poslední post hoc analýze byla zjištěna významná suprese močového MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1), jehož zvýšená sekrece je spojena se zvýšením výskytu cyst.⁴

Tolvaptan má tedy jednoznačně řadu pozitivních účinků na průběh renální polycystózy. Evropská léková agentura (EMA) schválila tolvaptan (přípravek Jinarc) v indikaci progresivních forem ADPKD již před dvěma lety, přesto zatím není stanovení ceny přípravku v České republice do konce roku pravděpodobné. Otázka, jak dlouho přípravek podávat, aby trvaly jeho pozitivní účinky, je jistě důležitá i vzhledem k vysoké ceně. Řada pacientů nemusí lék vzhledem k polyurii tolerovat a je samozřejmě nutná pečlivá monitorace aktivity jaterních enzymů.

Z výsledků studie TEMPO 4:4 tedy jednoznačně nevyplývá, jak dlouho tolvaptan pacientům podávat. Při podávání trvajícím déle než tři roky pokračuje pozitivní trend zpomalení poklesu eGFR a nezvyšuje se výskyt nežádoucích účinků.

LITERATURA

1. Gansevoort RT, Meijer E, Chapman AB, et al. Albuminuria and tolvaptan in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of the TEMPO 3:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1887–1894.
2. Casteleijn NF, Blais JD, Chapman AB, et al. Tolvaptan and kidney pain in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: secondary analysis from a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2017;69:210–219.
3. Devuyst O, Chapman AB, Gansevoort RT, et al. Urine osmolality, response to tolvaptan, and outcome in autosomal dominant polycystic kidney disease: results from TEMPO 3:4 trial. *J Am Soc Nephrol* 2016;28:1592–1602.
4. Grantham JJ, Chapman AB, Blais J, et al. Tolvaptan suppresses monocyte chemotactic protein-1 excretion in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:969–975.

Nízké dávky furosemidu a akutní poškození ledvin

Bagshaw SM, Gibney RTN, Kruger P, et al.

The effect of low dose furosemide in critically ill patients with early acute kidney injury: A pilot randomized blinded controlled trial (the SPARK study). J Crit Care 2017;42:138–146.

Hlavní klinickou otázkou komentované studie bylo, zda nízké dávky furosemidu mohou u kriticky nemocných s akutním poškozením ledvin (AKI) příznivě ovlivnit průběh onemocnění. Východisko k provedení podobné studie je racionální a celkem opodstatněné. Furosemid je podáván na jednotkách intenzivní péče 60–70 % pacientů s AKI, a to navzdory protichůdným důkazům o prospěšnosti a rizicích této intervence ve vztahu k funkci ledvin. Hlavním teoretickým argumentem pro podávání furosemidu je prevence tubulární obstrukce, snížení nároků dřeně na energetický metabolismus, redukce tekutinového přetížení a renální žilní kongesce. Autoři provedli pilotní multicentrickou, randomizovanou, zaslepenou, placebem kontrolovanou studii se zaměřením na účinnost a bezpečnost kontinuálně podávaného furosemidu (studie fáze II). Studie se zúčastnilo pouze 73 z původně plánovaných 214 pacientů, kteří splnili kritéria pro časnou formu AKI (RIFLE kategorie RISK, tj. zvýšení sérové koncentrace kreatininu o 1,5násobek výchozí hodnoty nebo diuréza < 0,5 ml/kg/h po dobu šesti hodin) a současně vykazovali dvě a více kritérií systémové zánětlivé odpovědi (SIRS). Vstupní demografická data se v obou skupinách nelišila. Protokol léčby furosemidem byl následující: po úvodní bolusové dávce 0,4 mg/kg následovala kontinuální infuze v dávce 0,05 mg/kg/h. Dávka byla titrována k dosažení hodinové diurézy 1–2 ml/kg (maximální dávka

0,4 mg/kg/h). Trvání infuze bylo od 24 hodin do maximálně sedmi dnů. Aplikace infuze furosemidu byla přerušena, pokud došlo k obnovení funkce ledvin, zahájení náhrady funkce ledvin, úmrtí, nežádoucí reakci či k propuštění z jednotky intenzivní péče. Kontrolní skupina dostávala samotný fyziologický roztok se stejným způsobem titrace dávky jako u intervenované skupiny. Primárním cílovým ukazatelem studie byl vývoj funkce ledvin dle stratifikace RISK (RISK, FAILURE, RRT) v průběhu sedmi dnů po randomizaci. Téměř u 40 % pacientů došlo v průběhu hospitalizace ke zhoršení funkce ledvin. Nebyly však nalezeny žádné rozdíly mezi skupinami v primárním cílovém ukazateli. Žádné rozdíly nebyly rovněž zaznamenány u podskupiny pacientů se sepsí a v multivariační analýze zahrnující expozici vankomycinu, závažnost akutního onemocnění a míru oligurie. Sekundárním cílovým ukazatelem byla kumulativní bilance tekutin, poruchy elektrolytů (K, Mg) a acidobazické rovnováhy, četnost náhrady funkce ledvin nebo naopak obnovení funkce ledvin a nemocniční mortalita. S výjimkou menší (statisticky nesignifikantní) kumulativní bilance tekutin (0 1 081 ml méně ve skupině s furosemidem) nebyly zjištěny žádné rozdíly v sekundárních cílových ukazatelích. Autoři uzavírají, že nízké dávky furosemidu nebrání zhoršení funkce ledvin ani nezlepšují zotavení z AKI u kriticky nemocných.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Nízký počet pacientů, předčasné ukončení studie zvyšující riziko chyby I. typu, nepřenositelnost výsledků na specifické podtypy AKI (např. kardiorenální syndrom), to je jen stručný výčet významných limitací komentované studie. Jaký je tedy důvod uvádět v referátovém výběru ze zahraniční literatury studii, která a priori nemá dostatečnou váhu ovlivnit naši klinickou praxi? Jedním z prozaických důvodů je skutečnost, že

současná vědecká literatura jednoduše práci takového významu v oblasti akutního poškození ledvin nenabízí. Na druhé straně se studie věnuje v denní praxi zcela zásadnímu tématu a je tak příležitostí zasadit její výsledky (byť limitované kvality) do kontextu současných znalostí. Zcela běžně se potřebujeme rozhodnout a zvolit postup i v těch situacích, kdy se medicína nemůže opřít o kvalitu důkazů. Jakým způsobem lze tedy

shrnout současný názor na používání furosemidu u pacientů s AKI? Kličková diuretika mohou být bezesporu klinicky užitečná jako nástroj ke kontrole hypervolemie, tj. ke snížení rizika progresivního tekutinového přetížení, které je asociováno s nepříznivou prognózou. S výjimkou zmíněné kontroly tekutinové bilance převládají signály, že diuretika neovlivňují přirozený průběh AKI, nejsou účinná ani v prevenci, ani v léčbě rozvinutého AKI, nesnižují potřebu náhrady funkce ledvin a neovlivňují proces reparace renálních funkcí. Pokud jsou diuretika použita u hemodynamicky optimalizovaných nemocných s oligurií, mělo by jejich použití být formou „testu“ s časným ukončením, pokud nejsou jednoznačně účinná. Preferujeme intravenózní podání (jen 50–60 % furosemidu podaného p.o. je vstřebáno, za stavů venózní kongesce, střevní hypoperfuze a snížené motility biodostupnost dále klesá), u pacientů na jednotkách intenzivní péče obvykle v kontinuální formě. Dávka furosemidu u pacientů, kteří dosud diuretika neužívají, se pohybuje mezi 20–80 mg/24 h dle diuretické od-

povědi. Dávky nad 500 mg/den nemají u AKI opodstatnění (minimální vliv na zvýšení diurézy), naopak se zvyšuje riziko ototoxicity. Před rozhodnutím o kontinuálním podávání furosemidu lze využít testu úvodním bolusem (např. 40 mg) k predikci odpovědi a k rychlému dosažení terapeutických koncentrací. Takzvaný furosemidový test může být u stabilních pacientů s časnými formami AKI pomocným nástrojem k posouzení funkční rezervy ledvin, k vyhodnocení rizika progresu AKI a celkové prognózy. Vždy je však na prvním místě léčba pacienta, ne diurézy. Přechodné zvýšení diurézy může vyvolat falešný pocit léčebného uspokojení a „vyřešení“ problému a tím oddálit další diagnostické a léčebné kroky (např. léčbu hypovolemie, nežádoucí odložení indikace k náhradě funkce ledvin některou z očišťovacích metod). Je třeba mít na paměti, že furosemid může zvýšit diurézu zcela bez vlivu na clearance kreatininu. Chybným postupem u hypovolemických pacientů s oligurií/anurií je současné podání bolusu tekutin a bolusu furosemidu (push-pull přístup).

Porucha cirkadiánní hemodynamiky a funkce ledvin u jaterní cirhózy

Liangpunsakul S, Agarwal R.

Altered circadian hemodynamic and renal function in cirrhosis. Nephrol Dial Transplant 2017;32:333–342.

Již dlouho je známo, že při jaterní cirhóze s portální hypertenzí dochází k celému komplexu cirkulačních změn. V důsledku vazodilatace ve splanchnickém řečišti a ve většině periferního řečiště vzniká hyperkinetická cirkulace se zvýšením srdečního výdeje a tepové frekvence, jež představuje kompenzační mechanismus k udržení krevního tlaku. Protrahovaná vazodilatace pak vede k vyčerpání kompenzačních mechanismů s následným navozením vazokonstrikce v některých orgánech, např. v ledvinách, se všemi funkčními důsledky. Změny v cirkadiánním rytmu krevního tlaku a tepové frekvence jsou u zdravé populace velmi dobře známy, s typickým vzestupem v denních hodinách, a naopak s poklesem ve spánku. Podobné změny lze však sledovat také u perfuze krve ledvinami, glomerulární filtrace, funkce ledvinných tubulů a exkrece moči, opět v závislosti na denní době. Přestože mají poruchy v systémové hemodynamice klíčovou roli v ovlivnění renální funkce, nebyly změny v cirkadiánním rytmu krevního tlaku a ve vylučování elektrolytů ledvinami u nemocných s jaterní cirhózou dosud detailně prozkoumány.

Endotoxiny jsou lipopolysacharidy, které tvoří součást buněčné membrány některých bakterií. V systémovém krevním řečišti vyvolávají stimulaci produkce oxidu dusnatého (NO) vazodilataci s následnou hypotenzí, v ledvinách převažuje vazokonstrikční účinek. Endotoxemie je velmi často prokazována u pacientů s jaterní cirhózou, dosud však není objasněna role endotoxinu v patogenezi funkčního selhání ledvin a hepatorenálního syndromu.

Cílem studie amerických autorů bylo definovat vztah profilu 24hodinového ambulantního měření krevního tlaku (ABPM) s tubulárními funkcemi ledvin, dále určit vliv koncentrace endotoxinu na výši krevního tlaku a na parametry močové analýzy (vylučování sodíku, draslíku, chloridů, kreatininu). Kontrolní skupina 40 veteránů bez závažných přidružených onemocnění (arteriální hypertenze, diabetes mellitus, chronické onemocnění jater či ledvin, jiné kardiovaskulární onemocnění) byla porovnána se skupinou 20 nemocných s jaterní cirhózou. Všichni účastníci studie absolvovali ABPM a 24hodinový sběr

moči. Do studie nebyli zařazeni pacienti s jaterní cirhózou, kteří měli anamnézu krvácení do gastrointestinálního systému, spontánní bakteriální peritonitidy, jaterní encefalopatie vyššího stupně a hospitalizace z jakéhokoli důvodu v období šesti týdnů před zahájením studie. Dále byli vyloučeni nemocní s akutním renálním selháním nebo se známkami onemocnění ledvin s pozitivním močovým nálezem (pozitivita bílkoviny, erytrocytů či krve testacním proužkem), pacienti se známou arytmií a morbidně obézní (BMI ≥ 40 kg/m²). V souboru nemocných s jaterní cirhózou byli zastoupeni pacienti všech funkčních stadií (osm pacientů s Childovým–Pughovým skóre A, sedm pacientů s Childovým–Pughovým skóre B, pět pacientů s Childovým–Pughovým skóre C). S ohledem na etiologii pak bylo zastoupeno 12 nemocných s chronickou hepatitidou typu C, čtyři nemocní trpících cirhózou toxonutritivní etiologie, tři nemocní s kombinací chronické hepatitidy typu C a toxonutritivní etiologie a jeden pacient s cirhózou na podkladě autoimunitní hepatitidy. Užívání diuretik ve stabilním dávkování nebylo překážkou k zařazení do studie, většina nemocných užívala stabilní kombinaci furosemidu v dávce 40–80 mg a spironolaktону v dávce 50–200 mg denně minimálně po dobu šesti týdnů před zařazením do studie. Stejná pravidla platila pro nemocné léčené propranololem, mezi jednotlivými funkčními podskupinami nebyly rozdíly v dávkování diuretik ani betablokátoru. Pacienti s alkoholickou cirhózou abstinovali minimálně čtyři týdny před zařazením do studie. Ke stanovení endotoxinu byla využita chromogenní metoda, založená na fotometrickém sledování vzniku žlutého zbarvení lyzátu (limulus amebocyte lysate, LAL). Analýza dat s porovnáním výsledků mezi oběma skupinami byla provedena s využitím nepárového Studentova t-testu.

Výsledek: U nemocných s jaterní cirhózou byly v závislosti na denní době prokázány signifikantní změny ve vylučování sodíku (Na) (57 $\mu\text{mol}/\text{min}$ ve dne versus 87 $\mu\text{mol}/\text{min}$ v noci) a kreatininu (826 $\mu\text{g}/\text{min}$ ve dne vs. 1 202 $\mu\text{g}/\text{min}$ v noci). Pokročilejší stupeň jaterní cirhózy byl asociován s významnějším poklesem systolického (p pro trend = 0,015), diastolického (p pro trend < 0,001)

a středního tlaku (p pro trend $< 0,001$) v bdělém stavu. Amplituda změny krevního tlaku z bdělého stavu do spánku byla snížena u systolického tlaku (5% snížení, $p = 0,039$) a tepové frekvence (2% snížení, $p < 0,001$). U tepové frekvence byla amplituda navíc se sestupnou tendencí s ohledem na funkční stadium jaterní cirhózy (Childovo–Pughovo skóre A 5,3, Childovo–Pughovo skóre B 3,4, Childovo–Pughovo skóre C 1,2, $p = 0,03$). V bdělém

stavu byla vyšší koncentrace endotoxinu významně asociována s nízkou natriurézou a s nízkým systolickým krevním tlakem. V nočních hodinách pak koncentrace endotoxinu významně pozitivně korelovala s vyšší tepovou frekvencí ($p < 0,001$). Autoři studii uzavírají konstatováním, že nemocní s jaterní cirhózou mají zřejmě ve vztahu ke koncentraci endotoxinu alterovaný denní profil krevního tlaku a tubulární funkce ledvin.

KOMENTÁŘ

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

O problematice změn funkce ledvin v závislosti na cirkadiálním rytmu jsou v literatuře již první zmínky v publikacích z první poloviny 20. století. Například již Goldman v roce 1951 prokázal změny v denním režimu ve vylučování vody a elektrolytů u 13 cirhotiků s ascitem, nicméně výsledky nebyly statisticky zpracovány.

V komentované studii bylo zjištěno, že u nemocných s jaterní cirhózou bylo vylučování sodíku (Na) a kreatininu v nočních hodinách zvýšeno o 51 %, resp. o 46 procent. Podobné změny byly také uváděny u nemocných s chronickým onemocněním ledvin.¹ Změny ve vylučování Na močí mohou být částečně způsobeny přesunem extracelulární tekutiny z vertikální do horizontální polohy v nočních hodinách.² Zvýšená natriuréza bývá zapříčiněna poklesem vstřebávání Na v nočních hodinách, nezávisle na změnách glomerulární filtrace.³ Jiným vysvětlením mohou být poruchy v cirkadiálních výkyvech koncentrace řady látek u jaterní cirhózy, které hrají úlohu v regulaci tubulárních funkcí ledvin, jako např. aldosteron,⁴ kortizol,⁵ nebo adrenergní aktivita.⁶ Na rozdíl od práce afrických autorů⁷ nebyla v této komentované studii zjištěna souvislost mezi denními změnami krevního tlaku a ve vylučování Na v moči. Poměr albuminu/kreatininu, běžně používaný k hodnocení závažnosti poškození ledvin, může být u nemocných s jaterní cirhózou zkreslený vzhledem ke změnám ve vylučování kreatininu v závislosti na cirkadiálním rytmu.

V profilu 24hodinového měření krevního tlaku byly u cirhotiků během dne naměřeny signifikantně nižší tlaky ve srovnání s kontrolní skupinou, navíc se zmírněním poklesu (dipping) v nočních hodinách. Největší rozdíly byly zjištěny v tepové frekvenci, zvýšená tepová frekvence v nočních hodinách korelovala se závažností jaterní cirhózy. Tyto nálezy potvrzují a rozšiřují pohled na problematiku publikovanou již dříve než před 20 lety.⁸ Je rovněž známo, že portální tlak dosahuje vrcholu v nočních hodinách, navíc společně s vylučováním noradrenalinu v moči. Z těchto důvodů se zdá být logické určovat dávkování betablokátoru v prevenci krvácení do zažívacího traktu v závislosti na tepové frekvenci v nočních hodinách.¹¹ Změny v cirkadiálním rytmu krevního tlaku jsou závislé na fyzické aktivitě, funkci autonomního nervového systému a na sodíkové senzitivitě.⁹ Všechny tyto faktory jsou u cirhózy velmi pravděpodobně narušeny. Se závažností jaterní cirhózy se významně redukuje denní fyzická aktivita nemocných

s následným vznikem poruch spánku.¹⁰ Abnormality ve funkci sympatiku a parasympatiku jsou charakterizovány oslabením reflexů.¹¹ Změny v sodíkové homeostáze jsou výrazně ovlivněny sekundárním hyperaldosteronismem, s up-regulací sodíkových transportérů v ledvinných tubulech a s následnou retencí sodíku a vody u nemocných s jaterní cirhózou.¹²

Zajímavým a novým objevem studie je průkaz signifikantního vztahu mezi koncentrací endotoxinu a variací v denním profilu ve vylučování elektrolytů. Vyšší cirkulující koncentrace endotoxinu byla doprovázena nižším vylučováním sodíku a draslíku do moči pouze v denních hodinách, tato korelace nebyla shledána ve spánku. Tyto změny korespondují se změnami hemodynamiky v ledvinách. Zvýšená koncentrace endotoxinu byla dále spojena s přítomností nižšího systolického krevního tlaku a s vyšší tepovou frekvencí.

Přítomnost endotoxinu v krvi je u cirhózy asociována s přerůstáním bakterií v tenkém střevě. Dosud není znám přesný mechanismus, kterým endotoxin ovlivňuje denní vylučování sodíku do moči. Je možné, že endotoxin produkcí vazoaktivních působků narušuje perfuzi krve ledvinami a ovlivňuje reabsorpci sodíku v Henleově kličce.^{13,14} V bdělém stavu a ve vzpřímené poloze je navíc zvýšena koncentrace reninu,² která by v kombinaci s přítomností endotoxinu mohla objasnit nálezy v komentované studii. Plazmatická reninová aktivita ve spánku naopak klesá, a tak je snížena vazba koncentrace endotoxinu s vylučováním sodíku a draslíku do moči. Přítomnost endotoxemie je v důsledku zvýšené koncentrace cirkulujících dusitanů a dusičnanů spojena se zvýšenou expresí indukovatelné syntázy oxidu dusnatého. Zvýšená sérová koncentrace dusitanů a dusičnanů je navíc asociována se stimulací renin-angiotenzinového systému (RAS), se sníženým vylučováním sodíku v ledvinách a s poklesem krevního tlaku.¹⁵ Zvýšená tepová frekvence v nočních hodinách v závislosti na koncentraci endotoxinu může být vysvětlena zvýšeným vylučováním noradrenalinu od půlnoci do čtvrté hodiny ránní,¹¹ endotoxin navíc ovlivňuje vylučování katecholaminů nadledvinami.¹⁶

Při hodnocení výsledků studie si musíme být vědomi celé řady faktorů. Výsledky mohly být zkresleny nekontrolovaným příjmem sodíku a užíváním diuretické léčby, i když diuretika byla podávána ve stabilní dávce minimálně po dobu šesti týdnů před zařazením do studie. Předchozí práce s těmito vstupními kritérii neprokázaly vliv diuretické léčby na vylučování

čování elektrolytů do moči.⁸ Absenci poklesu krevního tlaku (*dipping*) u cirhotiků nelze rovněž vysvětlit užíváním betablokátoru.

Závěrem lze shrnout, že u pacientů s jaterní cirhózou jsou nepochybně přítomny změny v cirkadiálním rytmu krevního

tlaku a tubulárních ledvinných funkcích. Tyto změny se zdají být v souvislosti s cirkulující koncentrací endotoxinu a s účinkem celé řady jiných vazoaktivních mediátorů. K ozřejmení dlouhodobých prognostických následků cirkadiálních změn je však nutné vyčkat výsledků dalších intervenčních studií.

LITERATURA

1. Agarwal R. Relationship between circadian blood pressure variation and circadian protein excretion in CKD. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F655–F659.
2. Sansoe G, Biava AM, Silvano S, et al. Renal tubular events following passage from the supine to the standing position in patients with compensated liver cirrhosis: loss of tubuloglomerular feedback. *Gut* 2002;51:736–741.
3. Trevisani F, Bernardi M, Gasbarrini A et al. Bed-rest-induced hypernatremia in cirrhotic patients without ascites: does it contribute to maintain compensation? *J Hepatol* 1992;16:190–196.
4. Vagnucci AH, McDonald RH Jr, Drash AL et al. Intradaily changes of plasma aldosterone, cortisol, corticosterone and growth hormone in sodium restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:761–776.
5. Moore-ede MC, Schmelzer WS, Kass DA, Herd JA. Cortisol-mediated synchronization of circadian rhythm in urinary potassium excretion. *Am J Physiol* 1977;233:R230–R238.
6. Linsell CR, Lightman SI, Mullen PE, et al. Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:1210–1215.
7. Bankir L, Bochud M, Maillard M, et al. Nighttime blood pressure and nocturnal dipping are associated with daytime urinary sodium excretion in African subjects. *Hypertension* 2008;51:891–898.
8. Moller S, Wunberg N, Henriksen JH. Noninvasive 24-hour ambulatory arterial blood pressure monitoring in cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:88–95.
9. Agarwal R. Regulation of circadian blood pressure: from mice to astronauts. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:51–58.
10. Mostacci B, Ferlisi M, Baldi AA, et al. Sleep disturbance and daytime sleepiness in patients with cirrhosis: a case control study. *Neurol Sci* 2008;29:237–240.
11. Bernardi M, Trevisani F, De Palma R, et al. Chronobiological evaluation of sympathoadrenergic function in cirrhosis. Relationship with arterial pressure and heart rate. *Gastroenterology* 1987;93:1178–1186.
12. Fernández-Llama P, Ageloff S, Fernández-Varo G, et al. Sodium retention in cirrhotic rats is associated with increased renal abundance of sodium transporter proteins. *Kidney Int* 2005;67:622–630.
13. Tiwari MM, Brock RW, Megyesi JK, et al. Disruption of renal peritubular blood flow in lipopolysaccharide-induced renal failure: role of nitric oxide and caspases. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F1324–F1332.
14. Boffa JJ, Arendshorst WJ. Maintenance of renal vascular reactivity contributes to acute renal failure during endotoxemic shock. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:117–124.
15. Guarner C, Soriano G, Tomas A, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993;18:1139–1143.
16. Lukewich MK, Lomax AE. Endotoxemia enhances catecholamine secretion from male mouse adrenal chromaffin cells through an increase in Ca(2+) release from the endoplasmic reticulum. *Endocrinology* 2014;155:180–192.

Natremie a mortalita v národní kohortě peritoneálně dialyzovaných pacientů

Ravel VA, Streja E, Mehrotra E, et al.

Serum sodium and mortality in a national peritoneal dialysis cohort. Nephrol Dial Transplant 2017;32:1224–1233.

Poruchy metabolismu sodíku patří mezi nejčastější elektrolytové dysbalance u pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin (CKD) včetně dialyzované populace.¹ Abnormality sérové koncentrace natria, s ohledem na stupeň CKD, jsou spojeny s vyšší morbiditou, mortalitou a s vyšší mírou hospitalizace.² Převodnění, nadměrný příjem čisté vody, snížená clearance volné vody, proteino-kalorická malnutrice a přidružená onemocnění (srdeční selhání, cirhóza) vedou k dvojnásobně vyšší prevalenci hyponatremie u pacientů v predialýze a hemodialyzovaných (HD) ve srovnání se všeobecnou populací. Co se týče pacientů léčených peritoneální dialýzou, možným vlivem sérové koncentrace natria na mortalitu se zabývalo pouze několik studií s nekonzistentními výsledky. Hlavní slabinou těchto analýz byly malé soubory pacientů. Cílem komentované studie bylo vyšetření vztahu mezi natremií a všeobecnou mortalitou v národní kohortě incidentních peritoneálně dialyzovaných (PD) pacientů.

Jedná se o observační studii využívající národní data dialyzačního registru Spojených států amerických s detailními sociodemografickými a klinickými informacemi, s údaji týkajícími se přidružených onemocnění, laboratorních testů, dialyzačního režimu a komplikací. Do studie bylo zahrnuto 6 651 incidentních dospělých pacientů léčených výhradně metodou peritoneální dialýzy, kteří zahájili dialyzační léčbu v období od ledna 2007 do prosince 2011. Podmínkou inkluze bylo vyšetření natremie v období mezi 60. a 91. dnem po zahájení peritoneální dialýzy. Vyloučení ze studie byli pacienti odeslaní na hemodialýzu kdykoliv během doby sledování nebo pacienti, u kterých byla zachycena sérová koncentrace natria mimo 95% interval spolehlivosti ve sledované populaci (tj. < 125 mmol/l). Kritéria studie splnilo 4 687 pacientů. Pro krátkodobý vliv natremie na mortalitu byly používány sérové koncentrace natria měřené během každého čtvrt roku, přičemž medián počtu měření byl 4 (2,8). Pro dlouhodobý vliv natremie na mortalitu byly použity vstupní hodnoty natremie. Pacienti byli rozděleni do sedmi kategorií podle sérové koncentrace natria: < 134 mmol/l, 134 až < 136 mmol/l, 136 až < 138 mmol/l, 138 až < 140 mmol/l, 140 až < 142 mmol/l (referenční skupina), 142 až < 144 mmol/l, ≥ 144 mmol/l.

U subkohorty 3 035 pacientů, u kterých byl proveden peritoneální ekvilibrační test (PET), byly výsledky zahrnuty do analýzy. U skupiny 2 948 pacientů s dostupnými informacemi týkajícími se čisté ultrafiltrace na konci 4hodinové prodlevy PET testu (4hodinový drénovaný objem – 4hodinový infundovaný objem) byla data zpracována. Délka sledování byla celkem 7 478 paciento-roků, během nichž 649 pacientů zemřelo. Medián délky sledování pacienta byl 12 (6–21) měsíců.

Z celkových 4 687 pacientů byla vstupně u 9 % (399) pozorována hyponatremie (< 136 mmol/l), u 4 % (170) byla zachycena hypernatremie (≥ 144 mmol/l). Průměrná hodnota natria v celé kohortě činila 140 ± 3 mmol/l, medián 140 (138–141) mmol/l a rozpětí minimum–maximum 125–149 mmol/l. Při porovnání skupin s natremií nejnižší (< 134 mmol/l) a nejvyšší (≥ 144 mmol/l) byl ve skupině s hyponatremií častěji přítomen diabetes, onemocnění štítné žlázy, pacienti byli léčení kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou (CAPD), měli vyšší čistou ultrafiltraci zachycenou během peritoneálního ekvilibračního testu (PET), nižší reziduální renální funkci (renální Kt/V urea), vyšší glykemii a hodnotu ferritinu a nižší sérovou koncentraci albuminu a parathormonu. Tyto parametry se rovněž ukázaly jako prediktory hyponatremie v tzv. case-mix analýze. V časově závislých analýzách byla nalezena významná stupňovaná asociace mezi mírou hyponatremie a zvyšujícím se rizikem úmrtí pro koncentrace natria < 140 mmol/l. V adjustovaných modelech po vyloučení výše uvedených prediktorů míra vlivu natremie na mortalitu při koncentracích < 140 mmol/l slábla, zůstala však stále významná pro koncentrace sodíku < 136 mmol/l. Ve všech modelech bylo prokázáno, že vstupní natremie < 140 mmol/l při zahájení dialýzy zvyšuje dlouhodobé riziko úmrtí. Míra rizika úmrtí se zvyšuje s prohlubující se hyponatremií.

Limitací studie je neznalost indikace k vyšetření natremie, která mohla hodnotu ovlivnit. Dále chyběla data o dietních opatřeních (příjem sodíku, draslíku, příjem tekutin) a režimu PD (množství glukózových a neglukózových dialyzačních roztoků). Vliv hyperglykemie na hodnotu sodíku se autoři snažili vyloučit korekcí sodíku na koncentraci glukózy.

Výsledky této doposud největší studie zabývající se vlivem sérové koncentrace sodíku na mortalitu u peritoneálně dialyzovaných pacientů ukazují, že hyponatremie je rizikovým faktorem zvýšené mortality jak z dlouhodo-

bého, tak z krátkodobého pohledu. Koncentrací, která významně zvyšuje mortalitu bez ohledu na další proměnné, je natremie < 136 mmol/l. Na otázku, zda korekce natremie zlepší přežití, zatím ale odpověď nemáme.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Hyponatremie, obvykle definovaná jako sérová koncentrace sodíku nižší než 135 mmol/l, je nejčastější elektrolytovou abnormalitou. Je považována za významný rizikový faktor mortality u pacientů s pokročilým srdečním selháním nebo s jaterní cirhózou.^{3,4} U těchto pacientů je hyponatremie spíše důsledkem vysokých hodnot antidiuretického hormonu (ADH), které reflektují stupeň základního onemocnění, než že by přímo přispívala k mortalitě.

U pacientů s chronickým onemocněním ledvin je transport elektrolytů v důsledku snížené funkce ledvin porušen. Množství odstraněné vody a sodíku, zvláště u anurických pacientů, je determinováno dialyzační procedurou. Přestože projevy poruchy metabolismu iontů jsou upravovány dialyzační léčbou, pacienti v terminálním stadiu CKD často elektrolytovou dysbalancí trpí.⁵ Co se týče hemodialyzovaných pacientů, dosud provedené studie ukazují na asociaci mezi nízkou koncentrací sodíku a zvýšenou mortalitou.^{6,7} Patofyziologický mechanismus tohoto vztahu je jistě komplexní a ne úplně objasněný. Stále není jasné, zda ke zvýšené mortalitě přispívá samotná hyponatremie, nebo zda je pouze markerem jiných neznámých rizikových faktorů u dialyzovaných pacientů.

Přestože peritoneální dialýza je zavedenou metodou u pacientů s terminálním selháním ledvin (ESRD), charakteristiky dialyzační léčby se u PD a HD pacientů liší. U HD pacientů v důsledku intermitentní léčby sérové koncentrace elektrolytů kolísají, zatímco u PD pacientů je koncentrace iontů relativně stabilní. Při PD je sodík odstraňován malými póry. Voda je kromě malých pórů transportována hlavně přes akvaporiny. Čistá voda je odstraňována přes akvaporiny zejména v první části výměny, sodík je v této fázi výměny zadržován. Množství odstraněné vody a sodíku a následně koncentrace natria jsou tedy u PD pacientů významně ovlivnitelné délkou výměny. Dalším faktorem, který ovlivňuje natremii, je absorpce glukózy jak z glukózových roztoků, tak z metabolitů icodextrinu. Vyšší absorpce glukózy může vést k nižším koncentracím natria.⁸ Preskripce PD režimu individuálně posouzená na základě peritoneálního transportu u daného pacienta tak může významně ovlivnit prevalenci hyponatremie.

Dosud provedených studií zkoumajících vztah mezi hyponatremií a mortalitou u PD pacientů je málo. Korejská studie, která zahrnula 387 pacientů,⁹ neshledala v multivariálních analýzách rozdíl v mortalitě mezi pacienty s hyponatremií (natrium < 135 mmol/l) a normonatremií. Podobně studie 318 tchajwanských PD pacientů, kteří byli rozděleni podle vstupní koncentrace natria při zahájení PD léčby do čtyř skupin (124–135 mmol/l, 136–139 mmol/l, 140–141 mmol/l,

142–148 mmol/l), nenašla rozdíl ve dvouletém přežití.¹⁰ Nicméně nedávná studie se 441 korejskými incidentními pacienty ukázala, že u pacientů s natremií < 137 mmol/l byla významně vyšší jak celková mortalita, tak úmrtnost v důsledku infekce oproti pacientům s vyšší koncentrací sodíku. Zvýšení koncentrace sodíku o 1 mmol/l bylo spojeno se snížením celkové mortality o 21 % a mortality asociované s infekcí o 23 %.¹¹ Komentovaná studie je unikátní v počtu PD pacientů zařazených do studie, ve faktu, že se jedná o incidentní pacienty, a v analýze vlivu jak vstupní, tak průběžné natremie na mortalitu. I přes rozptýlené hodnoty natremie (134–140 mmol/l), který zvyšuje riziko mortality při užití různých typů analýz, je vztah mezi nízkou koncentrací sodíku a vyšším rizikem úmrtí napříč analýzami konzistentní. Mechanismů, které by u PD pacientů mohly mortalitu zvyšovat, je několik. Přímá toxicita závažné hyponatremie pro nervovou tkáň, jež vede k encefalopatii, křečím až kómatu, je známa.¹² Již mírný pokles sérové koncentrace sodíku má negativní vliv na centrální nervový systém, může docházet k disekvilibriu, poruchám udržení rovnováhy, pádům, frakturám.¹ Objevují se data ukazující na vliv hyponatremie na poruchu převodního systému myokardu a na kardiální funkce. Zvýšené riziko mortality z kardiovaskulárních příčin při nižších hodnotách natremie bylo prokázáno ve dvou velkých kohortách hemodialyzovaných pacientů.^{6,7,11} Narůstá evidence ukazující na hyponatremii jako možný rizikový faktor infekce cestou alterace produkce interleukinu 17 T lymfocyty a způsobením edému buněčných membrán vedoucím k poškození buněčné bariéry.¹³ U pacientů s peritonitidou asociovanou s PD byla hyponatremie < 130 mmol/l spojena s vyšším výskytem gramnegativních peritonitid, s těžším průběhem a s vyšší nemocniční mortalitou v porovnání s pacienty s natremií > 130 mmol/l.¹⁴ Podobně jako jiná¹⁵ i komentovaná studie potvrdila v multivariálních analýzách pokles koncentrace sodíku v závislosti na poklesu reziduální renální funkce (definováno jako renální Kt/V urea). Zda přesun z normonatremie do hyponatremie může být považován za typický znak ztráty reziduální renální funkce u PD pacientů, však vyžaduje další studium. Pak by dysnatremie mohla být potenciálním spojením mezi ztrátou reziduální renální funkce a vyšší mortalitou u dialyzovaných pacientů.

Závěrem, komentovaná studie jako mnoho dalších ukazuje hyponatremii jako nezávislý prediktor mortality u peritoneálně dialyzovaných pacientů. Možný patofyziologický mechanismus však zůstává nejasný. Zda je spojujícím článkem ztráta reziduální renální funkce, vyžaduje další studium, stejně tak jako odpověď na otázku, zda korekce hyponatremie prodlouží přežití pacientů.

LITERATURA

1. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia and mortality: moving beyond associations. *Am J Kidney Dis* 2013;62:139–149.
2. Huang H, Jolly SE, Airy M, et al. Associations of dysnatremias with mortality in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1204–1210.
3. Bettari L, Fiuzat M, Shaw LK, et al. Hyponatremia and long-term outcomes in chronic heart failure – an observational study from the Duke Databank for Cardiovascular Diseases. *J Card Fail* 2012;18:74–81.
4. Waikar SS, Curhan GC, Brunelli SM. Mortality associated with low serum sodium concentration in maintenance hemodialysis. *Am J Med* 2011;124:77–84.
5. Combs S, Berl T. Dysnatremias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2014;63:294–303.
6. Hecking M, Karaboyas A, Saran R, et al. Predialysis serum sodium level, dialysate sodium, and mortality in maintenance hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2012;59:238–248.
7. Nigwekar SU, Wenger J, Thadhani R, et al. Hyponatremia, mineral metabolism, and mortality in incident maintenance hemodialysis patients: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2013;62:755–762.
8. Fourtounas C, Hardalias A, Dousdampanis P, et al. Sodium removal in peritoneal dialysis: the role of icodextrin and peritoneal dialysis modalities. *Adv Perit Dial* 2008;24:27–31.
9. Kang SH, Cho KH, Park JW, et al. Characteristics and clinical outcomes of hyponatraemia in peritoneal dialysis patients. *Nephrology* 2013;18:132–137.
10. Chen KH, Chen CY, Lee CC, et al. Baseline hyponatremia does not predict two-year mortality in patients with chronic peritoneal dialysis. *Ren Fail* 2014;36:1371–1375.
11. Chang TI, Kim YL, Kim H, et al. Hyponatremia as a predictor of mortality in peritoneal dialysis patients. *PLoS One* 2014;9:1–9.
12. Ayus JC, Achinger SG, Arieff A, et al. Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of sex, age, vasopressin, and hypoxia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:619–624.
13. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature* 2013;496:518–522.
14. Tseng MH, Cheng CJ, Sung CC, et al. Hyponatremia is a surrogate marker of poor outcome in peritoneal dialysis-related peritonitis. *BMC Nephrol* 2014;15:113.
15. Dimitriadis C, Sekercioglu N, Pipili C, et al. Hyponatremia in peritoneal dialysis: epidemiology in a single center and correlation with clinical and biochemical parameters. *Perit Dial Int* 2014;34:260–270.

Peritoneální dialýza jako přechodná léčba pacientů s akutním selháním ledvin

MUDr. Veronika Hošková, MUDr. Vladimíra Bednářová, CSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

KLÍČOVÁ SLOVA: peritoneální dialýza - urgentní peritoneální dialýza - akutní selhání ledvin - trombotická mikroangiopatie - atypický hemolyticko-uremický syndrom

Kazuistika č. 1

Pacient (*1977) do roku 2010 vážněji nestonal. V roce 2010 u něj byl diagnostikován smíšený myelodysplastický a myeloproliferativní syndrom (MDS/MPN) typu atypické chronické myeloidní leukemie a záhy byla zahájena chemoterapie hydroxyureou. Vzhledem k masivní splenomegalii a k akceleraci základního onemocnění s 10–15 % myeloblastů v kostní dřeni byla u pacienta indikována alogenní transplantace kostní dřene, která proběhla v květnu 2014 od nepříbuzného dárce. Dle sternální punkce v červenci 2014 došlo k remisi onemocnění. V krevním obraze ale byla opakovaně přítomna trombocytopenie a leukocytopenie při dlouhodobě špatné funkci štěpu.

Posttransplantační průběh byl komplikován rozvojem syndromu sinusoidální obstrukce (sinusoidal obstructive syndrome, SOS) s hepatomegalií, ikterem, ascitem a rozvojem akutního renálního selhání s nutností zahájení kontinuální dialýzy. Po stabilizaci stavu v srpnu 2014 byl pacient převeden z kontinuální hemodialýzy na intermitentní hemodialýzu s dobrou tolerancí, zprvu třikrát týdně, od září 2014 byl prodloužen interval hemodialýz na dvakrát týdně. Dialyzován byl cestou centrálního žilního katétru. S ohledem na koagulopatii a zmíněnou trombocytopenii byl pacient převeden na peritoneální dialýzu (PD), která by eliminovala opakované vpichy cévního přístupu (AVF) a sloužila by zároveň k léčbě recidivujícího ascitu. V říjnu 2014 proběhla implantace PD katétru za současného podání trombonáplavu a následně byla zahájena peritoneální dialýza.

Pacient pravidelně docházel na kontroly do ambulance, reziduální diuréza zůstala zachována (přibližně 1 200 ml/den). Dle kontrolních odběrů postupně došlo k reparaci funkce ledvin, počet výměn byl postupně snižován. Koncem května 2015 byla peritoneální dialýza při hodnotách kreatininu 186 $\mu\text{mol/l}$ a urey 12,8 mmol/l ukon-

čena. Peritoneální katétr byl odstraněn. Při poslední kontrole v nefrologické ambulanci v srpnu 2017 byly hodnoty kreatininu 138 $\mu\text{mol/l}$ a urey 10,8 mmol/l , trombocytopenie přetrvává.

Kazuistika č. 2

Pacient (*1988) byl v říjnu 2011 vyšetřen na hematologii pro tři měsíce trvající hubnutí, nechutenství, opakované infekce a změny v krevním obraze (anémie, trombocytóza, mírná leukocytóza). V trepanobiopsii byl nález myelodysplastického syndromu (MDS) typu refrakterní anémie s nadbytkem blastů (RAEB) a pro tuto diagnózu svědčil i nález blastů v periferní krvi. Pacient byl následně léčen v Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze cytoredukční chemoterapií. V lednu 2012 byla provedena alogenní transplantace kostní dřene od nepříbuzného dárce. Posttransplantační průběh byl komplikován gastrointestinální toxicitou, progresí renálních parametrů (max. kreatinin 379 $\mu\text{mol/l}$) a retencí tekutin. Následně se stav komplikoval komatózním stavem v rámci encefalopatie, jaterním postižením a rozvojem syndromu akutní dechové tísně (ARDS). Po intenzivní terapii multiorgánového selhání (forsírovaná diuréza, přechodně noradrenalinová podpora, umělá plicní ventilace, antibiotická terapie a parenterální výživa) došlo k postupnému zlepšení klinického stavu. Po propuštění byl pacient sledován ambulantně a byl již bez větších obtíží, hodnoty kreatininu měl v normě.

V listopadu 2012 se u pacienta rozvinula mykotická exsudativní perikarditida a pleuropneumonie s vysokými zánětlivými parametry (C-reaktivní protein [CRP] 215 mg/l), infekce byla úspěšně залéčena vorikonazolem. S odstupem asi dvou týdnů byl v krevních odběrech patrný nález anémie, trombocytopenie a známky hemolýzy (vzestup hodnot schistocytů a laktátdehydrogenázy [LD]). Dále došlo ke zhoršení renální funkce, jehož příčinou

byla trombotická mikroangiopatie (TMA) při atypickém hemolyticko-uremickém syndromu (HUS) postinfekční etiologie. Léčba plazmaferézou nebyla úspěšná, a proto byl podán ekulizumab.

Vzhledem k rozvoji akutního renálního selhání musela být zahájena intermitentní hemodialýza (kreatinin 771 $\mu\text{mol/l}$, urea 22,9 mmol/l) a následně byl v březnu 2013 pacient převeden z hemodialýzy na peritoneální dialýzu. Pacient tento typ dialýzy preferoval, je houslista – našití cévního přístupu odmítl.

KOMENTÁŘ

Předkládáme kazuistiku dvou pacientů, kteří byli léčeni na našem oddělení. Společně pro oba pacienty je akutní selhání ledvin jako komplikace hematologického onemocnění, mladý věk a léčba peritoneální dialýzou.

První pacient byl vstupně léčen hemodialýzou, ale pro těžkou trombocytopenií byla indikována peritoneální dialýza. Další indikací peritoneální dialýzy u tohoto pacienta byla možnost drenáže ascitické tekutiny. Peritoneální dialýzu pacient toleroval velmi dobře, neměl žádné krvácivé komplikace a po zlepšení renální funkce byla peritoneální dialýza ukončena.

Druhý pacient s akutním selháním ledvin s nutností dialýzy si zvolil metodu peritoneální dialýzy, protože arteriovenózní (AV) píštěl by mu vadila ve hře na housle. Peritoneální dialýza probíhala i u něj bez komplikací, umožnila pacientovi cestovat, neměl zánětlivou ani jinou komplikaci léčby.

Pacienti s chronickým selháním ledvin mají několik možností léčby nahrazující funkci ledvin. V první řadě by měla být zvažována příbuzenská transplantace ledvin. Pokud je u pacienta indikována transplantace ledvin, ale nemá žijícího dárce, měl by být léčen peritoneální dialýzou do transplantace od kadaverózního dárce. Výhodou peritoneální dialýzy je, že se nezakládá trvalý cévní přístup (AV píštěl) a pacienti mají delší dobu zachovanou diurézu. Pacient, u kterého je transplantace ledvin kontraindikována, může být léčen hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. Pacient má mít možnost zvážit oba způsoby léčby a po dohodě s lékařem si vybrat metodu, která je pro něj jak z medicínského, tak ze sociálního hlediska výhodnější. Pacient s indikací k hemodialýze má mít připravený cévní přístup. Nejlépe arteriovenózní fistuli, jež přináší nejméně infekčních komplikací.¹ Polymorbidní staří a křehcí (tzv. frailty) pacienti s vysokým rizikem úmrtí do šesti měsíců od zahájení dialyzační léčby mají mít možnost konzervativní léčby ve spolupráci s týmem zajišťujícím paliativní péči. Riziko úmrtí se hodnotí podle skóre REIN (Renal Epidemiology and Information Network). Skóre > 9 znamená vysoké riziko úmrtí po zahájení dialyzační léčby.² Dialyzační léčba v tomto případě nepřinese pacientovi žádné výhody a může výrazně zhoršit kvalitu života.

U pacientů s akutním selháním ledvin, u kterých nedojde při maximální konzervativní léčbě ke zlepšení renální funkce, je indikována dialyzační léčba. Většinou se léčba zahajuje hemodialýzou. U kardiovaskulárně nestabilních pacientů nebo

Při pravidelných kontrolách v ambulanci peritoneální dialýzy bylo zjištěno zlepšení renálních funkcí, reziduální diuréza činila 2 000 ml za den. Počet výměn byl postupně snižován a od poloviny roku 2015 byla dialýza ukončena a peritoneální katétr byl odstraněn. V té době byly hodnoty kreatininu 250 $\mu\text{mol/l}$ a urey 8,2 mmol/l .

Při poslední kontrole v nefrologické ambulanci v červenci 2017 byly hodnoty kreatininu 408 $\mu\text{mol/l}$, urey 29,7 mmol/l a hemoglobinu 132 g/l .

při multiorgánovém selhání se zahajuje léčbou kontinuální a následně se přechází na léčbu intermitentní hemodialýzou. Pacientům se zavádí centrální žilní katétr. Některá pracoviště v této indikaci používají urgentní peritoneální dialýzu. Používá se stejný peritoneální katétr jako při chronické peritoneální dialýze. Katétr zavádí chirurg v krátké celkové anestezii a okamžitě po implantaci katétru se zahajuje peritoneální dialýza malými objemy dialyzačního roztoku, aby se předešlo úniku dialyzátu podél katétru. Tento způsob léčby umožňuje kontinuální léčbu a je spojen s nižším výskytem infekce. Peritoneální katétr se odstraní v lokální anestezii po zlepšení renální funkce. Pacienti, u kterých se renální funkce nezlepší, pokračují v peritoneální dialýze nebo mohou přejít na hemodialýzu. V této chvíli je opět třeba zvážit možnost transplantace ledvin. Peritoneální dialýza poskytne čas na rozhodnutí a přípravu na další léčbu.

Oba pacienti z naší kazuistiky měli multiorgánové selhání s nutností dialyzační léčby. Pacienti byli léčeni nejprve kontinuální metodou a následně byli převedeni na intermitentní hemodialýzu. Oba měli zavedený dočasný centrální katétr. Vzhledem k tomu, že nedošlo ke zlepšení renální funkce, byl zvažován další postup. První možností byla hemodialýza cestou permanentního žilního katétru do té doby, než bude vytvořena použitelná AV píštěl. Druhou možností bylo zavedení peritoneálního katétru a zahájení peritoneální dialýzy. U prvního pacienta byla indikována pro riziko krvácení z AV píštěle peritoneální dialýza, která zároveň řešila drenáž ascitické tekutiny. Druhý pacient si metodu zvolil sám. Oba pacienti byli samozřejmě ohroženi velkým rizikem infekčních komplikací. Z našeho pohledu bylo riziko infekce při peritoneální dialýze nebo hemodialýze cestou centrálního katétru stejné. U pacientů s atypickým HUS při hemodialýze dochází k aktivaci imunitního systému včetně komplementu, a proto se nám jevila peritoneální dialýza výhodnější. V literatuře mnoho údajů o užití peritoneální dialýzy v této indikaci není. Pacienti s HUS léčení peritoneální dialýzou nebo hemodialýzou mají stejnou prognózu nezávisle na způsobu dialyzační léčby.^{5,6} Další osud pacientů byl obdobný. Pacienti měli dostatečnou reziduální diurézu. Renální funkce se trvale zlepšovala a dialyzační dávka mohla být snižována na dvě a následně na jednu výměnu denně. Některá pracoviště stále používají metodu „incremental dialysis“ při zahájení dialyzační léčby. Začínají se dvěma výměnami denně a dávku postupně navyšují podle poklesu

renálního KT/V.⁷ My jsme postupovali opačně, dávku jsme snižovali při vzestupu renálního KT/V. Peritoneální dialýza nakonec byla ukončena po sedmi měsících léčby u prvního pacienta. Kromě reparační renální funkce se zlepšila funkce jater a vymizel ascites. U druhého pacienta jsme ukončili PD po dvou letech léčby. Peritoneální katétr byl odstraněn. Pacienti neměli infekční komplikace, nedošlo ke zhoršení nutričního stavu a stabilizoval se krevní obraz. Výhodou tohoto postupu bylo, že pacienti nemuseli mít cévní přístup a neztratili diurézu. Druhý pacient z našeho sdělení má trvale hypertenzi a na ultrazvuku zmenšené ledviny s redukováným parenchymem. Pacient pravděpodobně opět dospěje do situace, kdy se bude zvažovat náhradní léčba selhání ledvin. Pacient je nyní ve stavu, kdy bude možná transplantace ledvin.

Peritoneální dialýza by měla být metodou první volby nejen u pacientů, u nichž je indikována transplantace ledvin, ale

může být úspěšně použita i jako dočasná nebo překlenovací léčba u pacientů s akutním selháním ledvin. U těchto nemocných nelze jednoznačně odhadnout, zda se renální funkce ještě obnoví, či nikoliv. Například u pacientů s ANCA vaskulitidou je možné, že i po několikaměsíční dialyzační léčbě se funkcelepší a pacient nebude potřebovat dialýzu.⁸ Podobně je tomu i u pacientů s HUS.^{6,9}

Peritoneální dialýza jako překlenovací nebo dočasná léčba pacientů s akutním selháním ledvin a s nejasnou prognózou má své místo v léčbě akutního selhání ledvin. Je vhodná především proto, že je při ní delší dobu zachována reziduální diuréza a nemusí se zakládat cévní spojka, což je proces ireverzibilní. Ve srovnání s hemodialýzou prováděnou cestou žilního katétru je tato léčba provázena menším rizikem infekčních komplikací.

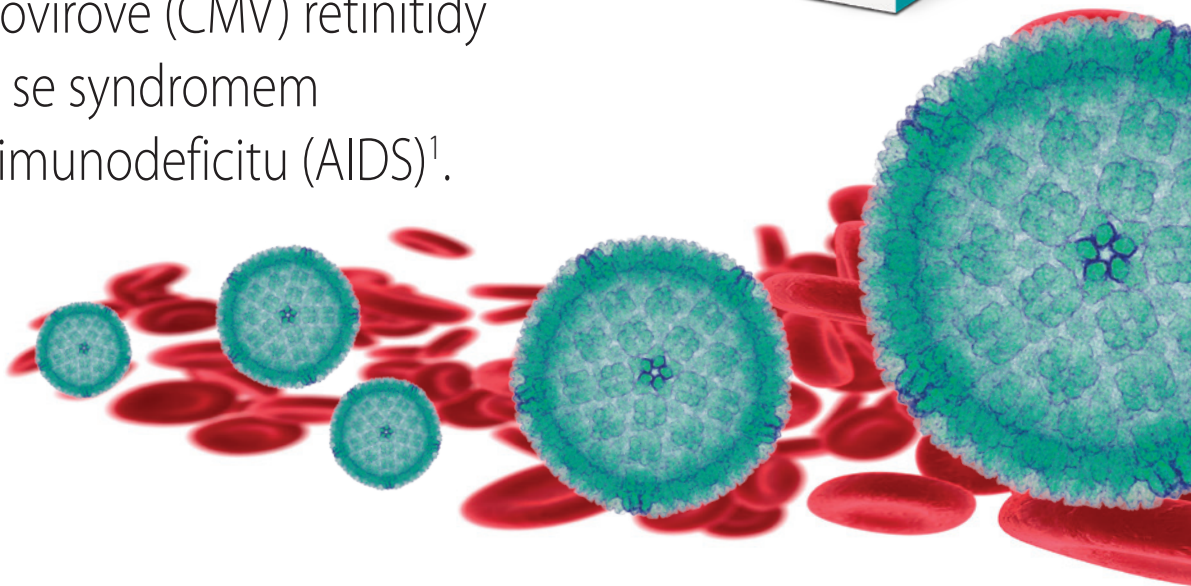
LITERATURA

1. Al-Jaishi AA, Oliver MJ, Thomas SM, et al. Patency rates of the arteriovenous fistula for hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2014;63:464–478.
2. Couchoud C, Labeuw M, Moranne O, et al. A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. *French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) registry. Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1553–1561.
3. Koch M, Köhne M, Trapp R, et al. Comparable outcome of acute unplanned peritoneal dialysis and hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:375–380.
4. Ghaffari A. Urgent-start peritoneal dialysis, www.uptodate.com
5. Brunelli SM, Claxton A, Mehta S, et al. Consequences of hemolytic uremic syndrome among hemodialysis patients. *J Nephrol* 2015;28:361–367.
6. Tang W, Mohandas J, McDonald SP, et al. End-stage kidney disease due to haemolytic uraemic syndrome – outcomes in 241 consecutive ANZDATA registry cases. *BMC Nephrology* 2012;13:164.
7. Ankawi GA, Woodcock NI, Jain AK, et al. The Use of Incremental Peritoneal Dialysis in a Large Contemporary Peritoneal Dialysis Program. *Can J Kidney Health Dis* 2016;3:2054358116679131.
8. Hruskova Z, Stel VS, Jayne D, et al. Characteristics and Outcomes of Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener) and Microscopic Polyangiitis Requiring Renal Replacement Therapy: Results From the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Registry. *Am J Kidney Dis* 2015;66:613–620.
9. Valente RA, García Rodríguez GE, Marcote YG, et al. Discontinuation of Peritoneal Dialysis after Late Initiation of Eculizumab in a Case of Familial Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: A Case Report. *Case Rep Nephrol Dial* 2017;7:18–25.

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 valgancicloviru 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 dní, podávaných dle možnosti společně s jídlem. Proloužení 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 do 10 dnů po transplantaci a podávaná do 200 dnů po transplantaci. Profylaktická léčba může pokračovat do 200 dnů po transplantaci. 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. Pokud se zvláštnímu dávkování u pacientů s poruchou funkce ledviny; 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 teroukoli pomocnou látku. Vzhledem k podobné chemické struktuře valgancicloviru, acikloviru a valacicloviru není vyloučena zkřížená hypersenzitivita mezi těmito léčivy. Proto je přípravek Valganciclovir Teva kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na valganciclovir, ganciclovir nebo na teroukoli pomocnou látku. Vzhledem k podobné chemické struktuře valgancicloviru, acikloviru a valacicloviru není vyloučena zkřížená hypersenzitivita mezi těmito léčivy. **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 spojené 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 přinos léčby nepřeváží 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 nepřeváží možná rizika teratogenního postižení 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 bariérovou antikoncepci 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:** Žadáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, www.sukl.cz/nahlasiť-nezadouci-ucinky. Předávkování: U pacientů, u kterých došlo k předávkování valganciclovirem, jsou vhodné metody 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 seznamte se Souhrnem údajů o přípravku (SPC). Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

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

Redakční tým videozpravodajství *minuty*^{MT} věnoval čas letních prázdnin tomu, abyste dostávali do svých IT zařízení (mobilů, tabletů, notebooků i PC) aktuální informace jak z oblasti zdravotní politiky, tak především z českých i zahraničních kongresů a novinek ze světa farmacie, výzkumu a klinických studií.

Co můžete během podzimu očekávat?

-  Ohlédnutí za **kongresem WONCA**, včetně rozhovorů s českými a světovými řečníky.
-  To nejdůležitější z **Evropského kardiologického kongresu**, který se konal v uplynulém týdnu (26.–30. srpna 2017) v Barceloně. Dění tam sledovaly dvě naše redaktorky a současně vybíráme průlomové novinky z originálních videozpráv Evropské kardiologické společnosti.
-  V Brně se setkají odborníci na akutní medicínu. **Kongres České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny** se bude konat 7.–9. září. V poslední době se mění evropské i české doporučené postupy pro zástavu, život ohrožujícího a perioperačního/peripartálního krvácení. Na kongresu požádáme o rozhovor přední evropské odborníky v této problematice, profesora barona Jean-Louise Vincenta z Bruselu a docentku Petru Innerhofer z Innsbrucku.
-  Medical Tribune přináší zprávy z **kongresu Evropské onkologické společnosti (ESMO)** pravidelně. Ani letos nebude naše redaktorka na tomto odborném setkání, které se koná od 8. do 12. září v Madridu, chybět. V roce 2017 však zprostředkujeme aktuality z ESMO i prostřednictvím videozpravodajství *minuty*^{MT}. Onkologie je dynamicky se rozvíjející obor, kde se dříve nemožné stává realitou. ESMO však nevyřeší problém zátěže zdravotních systémů chronifikací onkologických chorob ani to, zda regionální systémy budou na novou nadějnou léčbu mít dostatek prostředků.
-  Navštívíme **Evropský respirační kongres v Miláně** ve dnech 9.–13. 9. Jsme zvědaví na komentáře k novému doporučenému postupu GOLD pro léčbu CHOPN, který se nesetkal se vřelým přijetím. Budeme hledat odpověď na otázku, jak zapadla specifická imunoterapie do postupů GINA či jaké místo mají monoklonální protilátky u těžkého astmatu.
-  Neopomeneme ani **kongres Evropské asociace pro dermatologii a venerologii (EADV 2017)** v polovině letošního září.
-  Šéfredaktorka novin se už těší do Lisabonu na **53. výroční konferenci Evropské asociace pro studium diabetu (EASD 2017)**. Naše zpravodajství bude exkluzivně komentovat MUDr. Igor Karen. V současnosti se k sobě přibližují obory diabetologie, kardiologie a nefrologie. Mnozí označují diabetes za kardiologické onemocnění se zvýšenou glykemií. Diabetické mikroangiopatie nevratně poškozují ledviny. Rádi poinformujeme o tom, co nového EASD v této oblasti přinese.
-  Nové léčebné možnosti roztroušené sklerózy se s každým rokem rozšiřují. Hlavní evropskou událostí, kde jsou oznamovány průlomové novinky, je **kongres ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis)**, který se letos koná v Paříži koncem října. Jako každým rokem se i letos očekávají další pozitivní výsledky klinických studií s vyhlídkou na další zlepšení prognózy u této zatím nevyléčitelné choroby.
-  V průběhu podzimu proběhnou v krajských městech **semináře Léčba diabetika v praxi 2017**. Hovořit na nich budou prof. MUDr. Štěpán Svačina, doc. MUDr. Alena Šmahelová, doc. MUDr. Tomáš Sosna, prof. MUDr. Miroslav Souček a MUDr. Igor Karen, který klíčová sdělení pro diváky a čtenáře videozpravodajství okomentuje.
-  Medical Tribune je tradičním parterem akcí praktických lékařů. Nebude tomu jinak ani na **XXXVI. výroční konferenci SVL ČLS JEP** (listopad 2017), z níž připravíme pro *minuty*^{MT} přehled klíčových sdělení a natočíme několik rozhovorů.

Tímto jsme vám chtěli představit náš **rámčový ediční plán pro podzim 2017**, který bude doplněn o aktuální dění v českém zdravotnictví a informace z dalších českých i světových kongresů, konferencí a seminářů.

Denně vybíráme aktuality z nejvýznamnějších odborných literárních zdrojů, abychom vám je mohli přiblížit v optimalizované formě, která ušetří váš vzácný čas. S videozpravodajstvím *minuty*^{MT} budete vždy v obraze.

Prosím, **zaregistrujte se na www.minutymt.cz** a očekávejte první dávku novinek ve svém mobilu! Uvítáme vaše náměty a připomínky. Za redakci *minuty*^{MT} Marta Šimůnková, šéfredaktorka vydavatelství MEDICAL TRIBUNE CZ

