

postgraduální nefrologie

číslo 1

nezávislý informační bulletin | ročník XVI | březen 2018

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 Víklík, 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

ČK Česká nadace
pro nemoci ledvin™
Czech Kidney Foundation



ÚVODNÍK

3 Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

4 Nová americká doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze
Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

8 Jak se daří srdci, tak se daří ledvinám, a naopak: co nového u akutního kardiorenálního syndromu?
Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

NÁZOR HOSTA

11 Antikoagulační léčba a onemocnění ledvin
Prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

14 HCO hemodialýza v léčbě myelomové ledviny: výsledky studie MYRE
Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

17 Koncentrace kalie v dialyzátu a v séru, mortalita a arytmie u hemodialyzovaných pacientů: výsledky studie DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study)
Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

19 Prodloužené trvání noční hemodialýzy a změny v profilech plazmatických metabolitů
Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

21 Bariatrická chirurgie snižuje riziko progresu chronického onemocnění ledvin
Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

24 Tolvaptan u pacientů trpících autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin a renální insuficiencí (studie REPRIS)
Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

26 Bortezomib není účinný v léčbě chronické humorální rejekce
Prof. MUDr. Ondřej Víklík, CSc.

28 Cílená detekce hospitalizačního AKI
Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

31 Vyšetření močového sedimentu v předpovědi rizika relapsu ANCA-asociované vaskulitidy v ledvinách
MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA

KAZUISTIKY

34 Anurie po návštěvě několika nonstop barů
MUDr. Lukáš Kielberger, Ph.D.; MUDr. Kristýna Pivovarová

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

Evidenční číslo MK ČR: E 14238

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

Copyright © 2018 MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována ani rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoli formě či jakýmkoli způsobem bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv.

Vážení čtenáři,

dostává se k vám první letošní číslo časopisu *Postgraduální nefrologie*. Ráda bych vám všem i v roce 2018 popřála hlavně hodně zdraví a osobní spokojenosti.

Od loňského roku pracuje redakční rada v nezměněném složení a díky usilovné práci všech jejích členů se daří úspěšně naplňovat všechna čísla zajímavými články. O atraktivnosti časopisu svědčí stále narůstající počet čtenářů. Návštěvnost webových stránek časopisu se zvýšila mezi roky 2016 a 2017 více než trojnásobně, prodloužila se také doba, kterou jednotliví návštěvníci webu na stránkách strávili, i počet stahovaných článků ve formátu pdf. To vše svědčí o kvalitě časopisu a aktuálnosti témat, která si vybírají členové redakční rady ke komentování. Tradičně mezi nejčtenější patří přehledové články, velmi oblíbené mezi návštěvníky webu jsou i kazuistiky.

Jak víte, v loňském roce jsme zřídili novou rubriku *Názor hosta*, již se daří upoutat pozornost čtenářů zajímavými tématy zpracovanými erudovanými odborníky z jiných oborů. V této rubrice bychom rádi pokračovali i v letošním roce. Téma připravovaných článků by měla být rizikovost podávání antikoagulační terapie u nemocných s chronickým onemocněním ledvin, paliativní nefrologie, onkonefrologie či infekce močových cest.

Protože se snažíme časopis přiblížit i kolegům z jiných specializací (zejména praktickým lékařům), plánujeme v některém z následujících čísel otevřít rubriku zaměřenou na témata určená pro tyto lékaře. Zde se mimo jiné chceme dotknout témat jako preemptivní transplantace ledvin, příprava pacienta s onemocněním ledvin k operaci, lékové interakce u nemocných s CKD a řady dalších. Doufám, že vás tyto nové příspěvky osloví. Ráda bych touto cestou vyzvala i vás, naše čtenáře, abyste se hlásili se svými příspěvky, například v podobě prezentací záji-

mavých kazuistik ze svých pracovišť. Externí přispěvatelé jsou vždy vítáni.

I v letošním roce plánujeme vydat čtyři čísla časopisu, která budou na webu zveřejněna vždy kolem 15. dne v měsíci březnu, červnu, září a prosinci. Časopis by nebylo možné vydávat bez finanční podpory firem; pro letošní rok to jsou společnosti Alexion a Amgen, kterým patří náš dík. Zajistit financování odborného časopisu je stále složitější, a tak si jejich podpory moc vážíme.

K velké oblibě časopisu přispívá i jeho velmi profesionální zpracování jak po stránce redakční a editorské, tak i ve formě spravování a vedení webových stránek. Všem našim redaktorkám v MEDICAL TRIBUNE CZ i PhDr. Petře Novákové chci za odvedenou práci poděkovat.

A právě proto, že časopis je tu zejména pro vás, naše čtenáře, budete i letos osloveni krátkým dotazníkem zaměřeným na výběr témat, o kterých byste se rádi dozvěděli více i prostřednictvím komentářů v našich dalších číslech. V loňském roce nám na anketu odpověděl jen velmi malý počet čtenářů, a to je škoda. Časopis by měl reflektovat vaše potřeby a přání, a tak neváhejte krátký dotazník vyplnit na adrese <https://goo.gl/forms/sCfLsoR7JfzeaM1z1>. Na základě výsledku ankety se pokusíme vybraným tématům věnovat větší pozornost.

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

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

Nová americká doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze

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

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Americká doporučení pro léčbu hypertenze, publikovaná v listopadu minulého roku, stanovila jako hranici hypertenze hodnotu 130/80 mm Hg. Posuzování krevního tlaku u vyšších než normálních hodnot naměřených v ordinaci pak významně přesunula směrem k domácímu měření a k 24hodinovému ambulantnímu monitorování. Doporučení nebyla přijata zcela jednoznačně, o čemž svědčí velké množství reakcí v krátké době po uveřejnění.

KLÍČOVÁ SLOVA: hypertenze – doporučení – antihypertenziva – léčba hypertenze

Co nového říkají americká doporučení

V listopadu 2017 byla vydána nová americká doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze.¹ Bylo to s malým zpožděním, první představení bylo ohlášeno už na září v rámci kongresu Council of Hypertension, ale práce nebyla kompletně dokončena. Snížení hranic pro definici vysokého krevního tlaku se očekávalo, zejména na základě výsledků studie SPRINT,² přesto potvrzení tohoto faktu vyvolalo vlnu diskusí, které dosud pokračují.

Zcela zásadní změnou proti minulým doporučením je snížení hranice hypertenze na hodnotu 130/80 mm Hg. Dosud uznávaná hodnota 140/90 mm Hg už patří do kategorie hypertenze 2. stadia (podrobnosti viz **tab. 1**). Pokud hodnoty systolického a diastolického tlaku náleží do různých kategorií, zařazuje se pacient do kategorie vyšší. Tento posun hranice zvyšuje hrubou prevalenci hypertenze v populaci z 32 % na 46 % (tj. v absolutním počtu zvýšení

téměř o 50 %), nejvyšší prevalence podle pohlaví a věku se pak odhaduje ve věkové skupině 75letých a starších žen, kde podle nových kritérií dosahuje až 85 %.

Další zásadní změnou je způsob hodnocení krevního tlaku. Podrobné instrukce shrnuje **tab. 2**. Tento postup by zabral přibližně deset minut, během kterých se pacient nesmí pohybovat ani hovořit s lékařem nebo jen poslouchat, co lékař říká. V našich podmínkách by si tedy lékař musel výrazně prodloužit dobu, kterou bude muset pacientovi věnovat. Kvalitní americká pracoviště používají automatické měřiče, které změří tlak v odpovídajících intervalech v místnosti, kde je pacient bez přítomnosti lékaře. I za těchto okolností se doporučuje ověřit tlak domácím měřením nebo 24hodinovým ambulantním měřením tlaku, zejména u hraničních hodnot.

Diagnóza hypertenze neznamená automaticky nutnost farmakoterapie, alespoň podle doporučení. Medikamentózně by se měli léčit pacienti s hypertenzí od stadia 1, pokud už měli nějakou kardiovaskulární příhodu, a jde tedy u nich o sekundární prevenci. V rámci primární prevence se u stadia 1 doporučuje nefarmakologická léčba, pokud riziko aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (ASCVD) v dalších deseti letech nepřesahuje 10 %. Tam, kde je riziko vyšší, se postupuje stejně jako v sekundární prevenci.

Riziko ASCVD se posuzuje podle více parametrů. Základním je věk. Kalkulace se provádějí pouze pro věk 40–79 let včetně. U nižšího věku se automaticky předpokládá riziko nižší než 10 %, u věku vyššího naopak automaticky vyšší než 10 %, bez ohledu na další paramet-

TAB. 1 Kategorie klasifikace krevního tlaku¹

Kategorie	STK	DTK
Normální	< 120 mm Hg a	< 80 mm Hg
Zvýšený	120–129 mm Hg a	< 80 mm Hg
Hypertenze		
Stadium 1	130–139 mm Hg nebo	80–89 mm Hg
Stadium 2	≥ 140 mm Hg nebo	≥ 90 mm Hg

DTK – diastolický krevní tlak; STK – systolický krevní tlak.

TAB. 2 Měření krevního tlaku¹

Krok 1	Příprava pacienta	Posazení pacienta volně na židli (nohy na zemi, podepřená záda) déle než 5 min. Pacient by neměl půl hodiny před měřením kouřit, cvičit, požívat kofein. Pacient by měl mít vyprázdněný močový měchýř. Pacient ani vyšetřující by neměli hovořit během období klidu a měření. Odstranit všechny vrstvy oděvu v místě manžety. Měření u pacienta, který sedí nebo leží na vyšetřovacím lehátku, tato kritéria nesplňují.
Krok 2	Technika měření	Použít přístroj, který je validovaný a pravidelně kalibrovaný. Podepřít ruku pacienta. Manžetu umístit do výšky pravé síně srdeční (střed sternu). Použít manžetu správné velikosti a zaznamenat, jestli byla použita manžeta menší nebo větší než obvyklá. Poslech může být buď membránou, nebo zvoncovitou stranou fonendoskopu.
Krok 3	Vlastní měření	Při první návštěvě změřit obě paže. K dalším měřením používat paži, kde je tlak vyšší. Odstupy mezi měřeními by měly být 1–2 min. Při auskultačním měření používat palpaci pulsu na radiální arterii k odhadu systolického tlaku. Manžeta se nafukuje o 20–30 mm Hg nad tuto hodnotu. Při měření vyfukovat manžetu rychlostí 2 mm Hg/s a poslouchat Korotkovovy zvuky.
Krok 4	Záznam tlaku	Zaznamenat STK a DTK. Při auskultační technice měření STK je první Korotkovův zvuk a DTK vymizení veškerých Korotkovových zvuků. Zaokrouhlí se na nejbližší sudé číslo. Zaznamenat čas poslední antihypertenzní medikace.
Krok 5	Průměr hodnot	Použít průměr z ≥ 2 měření při ≥ 2 příležitostech k odhadu pacientova tlaku.
Krok 6	Sdělení výsledku	Pacientovi sdělit hodnotu tlaku ústně i písemně.

DTK – diastolický krevní tlak; STK – systolický krevní tlak.

ry. Dále se uvádí rasa, přičemž kategorie jsou rozděleny na bílé, afroamerické a ostatní. Dále se uvádí systolický a diastolický krevní tlak, celkový cholesterol, HDL cholesterol a LDL cholesterol, diagnóza diabetu, historie kouření (kuřák, nekuřák nebo bývalý kuřák), podávání antihypertenziv, statinů a kyseliny acetylsalicylové. American College of Cardiology provozuje internetovou aplikaci (<http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#!/calculate/estimate/>), která po zadání příslušných údajů riziko vyhodnotí. Systém umožňuje přepínat mezi jednotkami US a SI a odhadnout účinek medikamentózní intervence.

Doporučení pro nefarmakologické intervence nepřinesla nic překvapivého. Doporučuje se snížení nadváhy nebo obezity, výživa zaměřená na kardiovaskulární rizikové faktory, například DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension – <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/dash-eating-plan>), snížení příjmu sodíku a zvýšení příjmu draslíku, zvýšená fyzická aktivita a omezení konzumace alkoholu maximálně na dva drinky u mužů a jeden drink u žen. Jedním drinkem se v USA označuje zhruba 14 g alkoholu, takže pro muže by to znamenalo přibližně 0,6 l a pro ženy 0,3 l piva nebo odpovídající množství jiného alkoholického nápoje.

Farmakoterapie se podle doporučení má zahajovat buď thiazidovým diuretikem, inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II (blokátor AT₁), nebo blokátorem kalciových kanálů. Veškeré ostatní léky včetně betablokátorů jsou považovány za léky druhé linie. Kombinace inhibitoru ACE s blokátorem AT₁ nebo s přímým inhibitorem reninu byla označena za vysloveně škodlivou a nedoporučenou.

Hypertenzi stadia 2 se doporučuje od počátku léčit dvoj-kombinací antihypertenziv.

Cílový krevní tlak při terapii by měl být nižší než 130/80 mm Hg a tento požadavek platí i pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin nebo s diabetem. Stejně doporučení platí i pro osoby starší 65 let, které jsou pohyblivé a žijí v komunitě mimo zdravotnické nebo sociální instituce. Pro pacienty se závažnými přidruženými onemocněními a s omezenou dobou dožití je v této věkové kategorii vhodné zvolit individuální přístup.

Co říkají ostatní o amerických doporučeních

Doporučení jsou celkově velmi rozsáhlá a podrobná a kompletní text je volně k dispozici (viz citace). Opakovat tedy ostatní informace, které buď nejsou odlišné od předchozích, nebo nejsou zcela použitelné v evropském prostředí (například nedostupnost některých léků), není účelem tohoto článku. Zajímavé je spíše srovnání s jinými doporučeními, která se objevila ve stejné nebo srovnatelné době, a zhodnocení reakcí na americké doporučené postupy, kterých již bylo publikováno poměrně hodně, vezme-li se v úvahu, jak krátká doba od zveřejnění uplynula.

Evropští lékaři očekávají nová doporučení v roce 2018, takže zatím mohou pokračovat podle dosavadních instrukcí. Jejich američtí kolegové jsou na tom paradoxně hůře. Jak upozornil ve svém článku N. Skolnik,³ v případě starších pacientů se střetávají dva proudy, mezi nimiž se zejména praktický lékař bude pohybovat jen s obtížemi. V březnu 2017 vydaly American College of Physicians a American Academy of Family Physicians⁴ doporučení pro léčbu osob starších 60 let, kde se autoři shodli na terapii

od hranice systolického tlaku 150 mm Hg a doporučují snižovat tlak na hodnotu nižší než 140 mm Hg prakticky jen u pacientů v sekundární prevenci mozkové příhody nebo s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Hranice 130 mm Hg není vůbec ve hře. Obě skupiny se rozhodovaly prakticky na podkladě stejných dostupných důkazů, žádná převratná studie se v mezidobí neobjevila, tím spíše vystupuje do popředí otázka, jak je možné, že z nich různé skupiny odborníků vyvozují tak rozdílné závěry.

Nová metaanalýza studií zaměřených na snižování krevního tlaku⁵ také upozorňuje, že většina studií vyjadřuje výsledek jako snížení morbidity nebo mortality na každých 10 mm Hg snížení tlaku. Záleží však na tom, z jaké původní hodnoty tlaku je tohoto snížení dosaženo. Pokud se začíná nad hranicí systolického krevního tlaku 140 mm Hg, dochází k jasnému poklesu morbidity i mortality z kardiovaskulárních příčin. Při vstupním tlaku nižším než 140 mm Hg už se snížení obvykle neprojeví na mortalitě a jasný přínos je pouze v sekundární prevenci. Komentář ke zmíněné práci⁶ upozorňuje na několik podstatných problémů společných pro podobné metaanalýzy: neberou se v úvahu faktory nesouvisející s vysokým tlakem, ale ovlivňující kardiovaskulární prognózu, hodnotí se relativní riziko, a nikoliv absolutní riziko, které je pro pacienta důležité, a není dobře stratifikováno riziko nežádoucích účinků. Zejména však Moran a spol. zdůrazňují, že téměř polovina amerických pacientů nemá krevní tlak kompenzovaný ani na hodnotu nižší než 140 mm Hg, což je obecně uznáváno jako prospěšné. Diskuse o nových hraničních hodnotách by tedy neměla zastrít fakt, že výrazného pokroku by mohlo být dosaženo i podle doporučení dřívějších.

Doporučení jsou řízena převážně systolickým tlakem, zejména proto, že ve vyšších věkových kategoriích diastolický tlak spíše klesá, a jen zřídka tedy dosahuje hypertenzních hodnot. U pacientů s diastolickým tlakem nižším než 60 mm Hg se nedoporučuje další intenzifikace léčby bez ohledu na hodnoty systolického krevního tlaku.⁷

Bakris a Sorrentino⁸ upozorňují na další psychologický problém vyplývající z doporučení. V primární prevenci by se mělo u hypertenze stadia 1 nejdříve stanovit riziko aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění a medikamentózně léčit pouze pacienty s vysokým rizikem. Není však vyloučeno, že toto bude opomíjeno a bude snaha léčit každého, přestože přínos tohoto postupu bude minimální.

Krevní tlak v ordinaci je špatným prediktorem kardiovaskulárních komplikací. Dvacetičtyřhodinové ambulantní monitorování krevního tlaku je jediná metoda, která umožní hodnotit i změny ve spánku, ale nedá se užívat dostatečně často, aby zachytila aktuální změny krevního tlaku. Domácí měření tlaku je tedy vhodnou metodou, která překonává nevýhody měření tlaku pouze ve zdravotnickém zařízení. Pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin s jejich výraznou variabilitou tlaku, zejména pokud jsou dialyzováni, představuje metodu velmi informativní a nenáročnou.⁹ Je však nutná dobrá

edukace pacienta, jinak může měření trpět podobnými nedostatky jako měření v ordinaci (nedodržení doby klidu, odstupu od kouření nebo intenzivní činnosti, technicky nesprávné měření). Úzkostní pacienti mohou provádět měření, kdykoliv pocítují nějaké subjektivní obtíže, a pak je přičítat vysokému tlaku a dožadovat se léčby, která není indikována. Upřednostňování domácího měření tlaku je nutné podložit výsledky randomizovaných studií, které však nejsou k dispozici. Přesto zejména asijská doporučení domácí měření tlaku velmi podporují, i když postupy nejsou zcela jednotné, zejména pokud jde o počet dní, po které se má měření provádět.^{10,11} Dostupné důkazy se však přiklání spíše k tomu, že nejlepším prediktorem kardiovaskulárních příhod je noční hypertenze,¹² kterou ovšem domácí měření tlaku zachytit nedokáže.

Mnohé práce se zabývají vlivem nových doporučení na prevalenci hypertenze v populaci a nároky na farmakoterapii. Jak již bylo řečeno, v USA se odhaduje vzestup prevalence hypertonií v dospělé populaci o 14 procentních bodů. Množství pacientů, u nichž je farmakoterapie indikována, je však vyšší jen o dva procentní body (32,3 % populace podle dřívějších kritérií vs. 34,2 % podle nových kritérií). Odhadované procento nedostatečně léčených hypertonií podle dřívějších kritérií dosahuje 39 % a podle nových kritérií přibližně 53 %.¹³ Velké množství pacientů dosud označovaných za správně léčené se tak ocitá v kategorii léčených nedostatečně. Pro jejich lékaře to prakticky vždy bude představovat nutnost zvýšit anti-hypertenzní medikaci. Nezanedbatelný je i psychologický dopad na pacienty, kteří byli dosud léčení „správně“ a bez jakékoliv změny hodnot tlaku se ocitnou mezi léčenými nedostatečně.

Pokud jde o evropskou populaci, článek Tsioufise a spol.¹⁴ shrnuje i podstatné výhrady k americkým doporučením. Odhad rizika ASCVD není validován pro jinou populaci a pro Evropu autoři nadále doporučují odhad kardiovaskulárního rizika podle SCORE. Výhrady mají i k výběru dat a k jejich interpretaci, ale to bude jistě zohledněno v očekávaných nových evropských doporučeních.

Asijské komentáře se převážně zabývají velkým zvýšením procenta populace, která bude označena za hypertoniky. Podle hospodářské rozvinutosti země se ovšem liší priority. Rozvíjející se Indie bude jistě spíše potřebovat programy, které umožní diagnostikovat onemocnění i u chudších vrstev obyvatelstva a léčit je. V Číně je situace poněkud lepší s diagnostikou i léčbou, ale podle citovaného článku tam zatím neplánují převzít kritéria hypertenze podle amerických doporučení. Prioritou ani zde není snižovat hranice vysokého tlaku, ale zvyšovat procento populace, která o své hypertenzi ví, léčí se a splňuje cílové hodnoty alespoň podle dosavadních kritérií. Naopak Japonsko bude diskutovat spíše o hranici vysokého tlaku než o ostatních opatřeních, protože měření tlaku mimo ordinaci je již zahrnuto v dosavadních doporučeních a kromě hranice pro hypertenzi jsou japonské doporučené postupy v zásadě v souladu s doporučeními americkými.

Český komentář jsem zatím v databázi MEDLINE nenalezla.

Závěr

Nová americká doporučení budou jistě vyvolávat mnoho dalších otázek k diskusi. K jejich nepochybným kladným stránkám patří:

- I Důraz na pečlivé stanovení krevního tlaku a účinku jeho léčby standardizovaným způsobem a ověření i jinými způsoby než měřením v ordinaci. Je pravda, že tento požadavek zvyšuje časovou, přístrojovou, finanční a organizační náročnost jinak „jednoduchého“ postupu. Minimalizuje to však riziko nadměrné nebo nedostatečné léčby.
- I Doporučení výrazného snížení krevního tlaku v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění.
- I Volnější kritéria zahájení farmakoterapie a kompenzace krevního tlaku u pacientů s nízkým kardiovaskulárním rizikem, kde by přínos intenzivní léčby byl pro pacienta sporný.

Zmíněná doporučení mají ovšem i svá méně či více závažná negativa:

- I Jediná publikace zahrnuje mezi nemocné osoby prakticky polovinu populace, ve vyšších věkových kategoriích pak více než 80 % jedinců.
- I Pečlivé dodržování doporučení přinese nepochybně vyšší nároky na lékařskou péči. Není zatím jisté, zda to bude provázáno snížením požadavků na léčbu komplikací hypertenze.
- I Začínat u vyšších hodnot tlaku léčbu dvojkombinací není zcela šťastné. Je sice menší pravděpodobnost, že léčba bude nedostatečná, a nejsou tedy třeba tak časté kontroly, pravděpodobnost velkého poklesu tlaku nebo nežádoucích účinků je však vyšší. Negativní zkušenost hned na počátku léčby také může nepochybně ovlivnit compliance pacienta do budoucna.
- I Doporučené hranice zatím nejsou obecně přijaté, a to ani v rámci USA. Bude tedy zajímavé sledovat další vývoj.

LITERATURA

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension 2017 Nov 13. pii: HYP.0000000000000065. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065. [Epub ahead of print]
2. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med 2015;373:2103–2116.
3. Skolnik N. Inconsistent Hypertension Guidelines: We Need a Little Help Here. JAMA Intern Med 2018;178:297–298.
4. Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, et al. Pharmacologic Treatment of Hypertension in Adults Aged 60 Years or Older to Higher Versus Lower Blood Pressure Targets: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. Ann Intern Med 2017;166:430–437.
5. Brunström M, Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering with Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med 2018;178:28–36.
6. Moran AE, Pletcher MJ, Bibbins-Domingo K. Whom to Treat for High Blood Pressure—Time for a Precision Approach. JAMA Intern Med 2018;178:37–38.
7. Chrysant SG. Aggressive systolic blood pressure control in older subjects: benefits and risks. Postgrad Med 2018 Feb 1:1–7. doi: 10.1080/00325481.2018.1433434. [Epub ahead of print]
8. Bakris G, Sorrentino M. Redefining Hypertension – Assessing the New Blood-Pressure Guidelines. N Engl J Med 2018;378:497–499.
9. Georgianos PI, Champidou E, Liakopoulos V, et al. Home blood pressure-guided antihypertensive therapy in chronic kidney disease: more data are needed. J Am Soc Hypertens 2018 Feb 10. pii: S1933-1711(18)30018-4. doi: 10.1016/j.jash.2018.02.002. [Epub ahead of print]
10. Park S, Buranakitjaroen P, Chen CH, et al. Expert panel consensus recommendations for home blood pressure monitoring in Asia: the Hope Asia Network. J Hum Hypertens 2018 Jan 31. doi: 10.1038/s41371-017-0025-y. [Epub ahead of print]
11. Kario K, Park S, Buranakitjaroen P, et al. Guidance on home blood pressure monitoring: A statement of the HOPE Asia Network. J Clin Hypertens (Greenwich) 2018 Feb 16. doi: 10.1111/jch.13216. [Epub ahead of print]
12. 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.
13. Muntner P, Carey RM, Gidding S, et al. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. Circulation 2018;137:109–118.
14. Tsioufis C, Dimitriadis K, Thomopoulos C, Tousoulis D. The new guidelines for hypertension: Navigating between Scylla and Charybdis of clinical practice. Hellenic J Cardiol 2018 Jan 31. pii: S1109-9666(18)30013-7. doi: 10.1016/j.hjc.2018.01.004. [Epub ahead of print]
15. Wander GS, Ram CVS. Global Impact of 2017 American Heart Association/American College of Cardiology Hypertension Guidelines: A Perspective From India. Circulation 2018;137:549–550.
16. Wang JG, Liu L. Global Impact of 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guidelines: A Perspective From China. Circulation 2018;137:546–548.
17. Kario K. Global Impact of 2017 American Heart Association/American College of Cardiology Hypertension Guidelines: A Perspective From Japan. Circulation 2018;137:543–545.

Jak se daří srdci, tak se daří ledvinám, a naopak: co nového u akutního kardioresenálního syndromu?

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

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

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

SOUHRN

Akutní kardioresenální syndrom (aCRS) představuje akutní exacerbaci srdečního selhání vedoucí k akutnímu poškození ledvin (AKI). Renální žilní kongesce společně s akcelerovanou neurohormonální odpovědí (zvýšená aktivace sympatického nervového systému a osy renin–angiotenzin–aldosteron) jsou považovány za klíčový patofyziologický mechanismus akutního zhoršení funkce ledvin u aCRS. Léčba aCRS není vůbec jednoduchá. Důvodů je několik. Neexistují žádné pevně stanovené léčebné postupy, navíc je léčba často provázána řadou problémů. Mezi nejčastější patří další zhoršení funkce ledvin, poruchy elektrolytů, rozvoj rezistence k diuretikům či široké spektrum hemodynamických komplikací. Řada nedávno testovaných nových léčebných strategií přinesla zklamání. Příkladem jsou negativní studie s nesiritidem, tolvaptanem (antagonista receptorů V_2 pro vazopresin), rolofyllinem (selektivní antagonist receptoru A_1 pro adenosin) nebo mechanická ultrafiltrace izotonické tekutiny (studie CARRESS-HF). Snaha o snížení centrálního žilního tlaku tak stále zůstává základním stavebním kamenem současné léčby aCRS.¹ Článek je stručným shrnutím posledních poznatků zaměřených především na problémy, které souvisejí se správným používáním diuretik.

KLÍČOVÁ SLOVA: kardioresenální syndrom – diuretika – kongesce – akutní poškození ledvin

Diagnóza a klinické vyhodnocení

Přestože přítomnost periferních otoků je významným nezávislým faktorem rozvoje AKI,^{2,3} může být správné rozpoznání hlavních patofyziologických mechanismů vzniku aCRS oříškem. Klinické projevy kongesce totiž mohou být značně variabilní v závislosti na její lokalizaci (plicní, systémová nebo obojí) a míře. Absence některých typických známek srdečního selhání (námahová dušnost, paroxysmální noční dušnost, přítomnost plicních chrápků, nález plicní žilní kongesce a kardiomegalie na RTG srdce a plic) nevylučuje spolehlivě přítomnost významné kongestivní komponenty. Jsou například pacienti s vysokými levostrannými tlaky bez jasných fyzikálních či RTG známek plicní kongesce. Vysvětlením je plicní vaskulární remodelace u chronického srdečního selhání. Nutné je rovněž vyloučit akutní kardioresenální syndrom navozený subklinickou hypovolemií, například při nadměrné diuretické léčbě. Pečlivé klinické vyšetření, analýza nedávných zásahů do léčby, vyhodnocení trendu hmotnosti a ideálně

použití bedside ultrazvukového vyšetření jsou nástroji ke správnému vyhodnocení stavu volemie a pravděpodobné etiologie aCRS u hospitalizovaných pacientů.

Zhoršení funkce ledvin v průběhu dekongesční léčby

Léčba aCRS se opírá o komplexní léčbu dekompenzovaného srdečního selhání a o eliminaci faktorů, které k dekompenzaci vedou (např. infekce, ischemie, arytmie, hypertenze, nedodržování léčby, plicní embolie, medikace – nesteroidní antiflogistika, tyreopatie apod.). Redukce preloadu (dekongesce) zlepšuje geometrii srdečních komor, snižuje frakci funkční mitrální regurgitace, příznivě ovlivňuje renální žilní hypertenzi a tím renální kongesci. V klinické praxi však není neobvyklé, že je zhoršení renálních funkcí často připisováno příliš agresivní diuretické léčbě s její následnou redukcí. Důsledkem této defenzivní strategie je potom nedostatečná kontrola kongesce. Ta se ovšem ukazuje jako prioritní cíl v léčbě aCRS a její špatná kontrola je spojena

TAB. 1 Kontinuální dávkování furosemidu ve vztahu k chronické dávce

Dávka trvalé medikace	Bolus	Kontinuální dávka
≤ 80 mg	40 mg	5 mg/h
80–160 mg	80 mg	10 mg/h
160–240 mg	80 mg	20 mg/h
> 240 mg	80 mg	30 mg/h

s horší postnemocniční mortalitou této populace nemocných.⁴ Za přítomnosti jasné hypervolemie by tudíž zvýšení sérové koncentrace kreatininu (často přechodné) nemělo být důvodem k omezení snah o dosažení dekongescce.

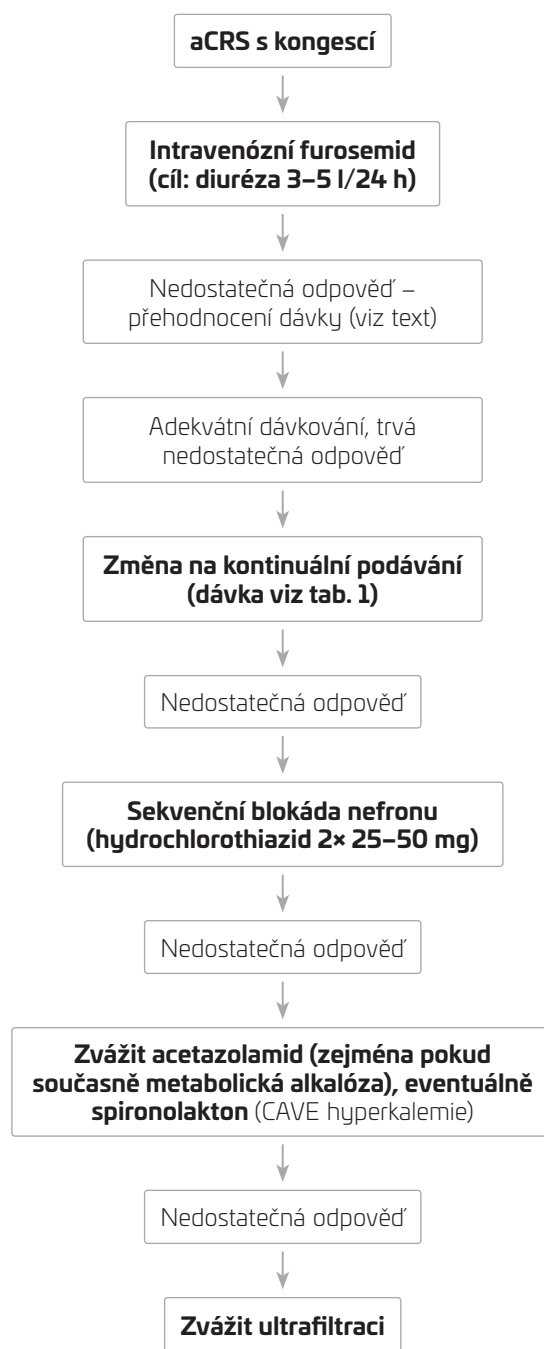
Jak zacházet s diuretiky?

Kličková diuretika jsou první volbou v léčbě kongescce. Mají ovšem poměrně strmou křivku dávka–účinek (dose-response curve) a plató, kterého diuretika často dosahují již v běžných dávkách. Navyšování dávky nad určitý strop tak nemusí vždy zvyšovat jejich účinnost. Perorální podávání furosemidu má omezenou a vysoce variabilní biologickou dostupnost. Příjem potravy zpomaluje významně vstřebávání furosemidu, což vede ke snížení vrcholových koncentrací. Vztaženo na miligram dávky je u pacientů s normální funkcí ledvin intravenózní podávání furosemidu přibližně dvojnásobně účinnější než perorální podávání. Za stavů se zvýšenou retencí sodíku (případ CRS) je intravenózní podání ještě účinnější než perorální, protože pro maximální účinek furosemidu je nutné dosáhnout vyšších vrcholových koncentrací.⁵ Zpomalené vstřebávání furosemidu způsobené kongescí střevní sliznice a snížením mezenterické perfuze brání dosažení dostatečných vrcholových koncentrací i navzdory navyšování perorální dávky furosemidu u pacientů hospitalizovaných pro aCRS. Jednotlivá dávka furosemidu zvyšuje sekreci chloridu sodného a vody po dobu pouze několika hodin (poločas kličkových diuretik je kratší než obvyklý dávkovací interval dvakrát denně). Následuje fáze velmi nízké exkrece sodíku, tzv. postdiuretická sodíková retenace, která společně s aktivací sympatického systému a osy RAA může přispívat k fenoménu diuretické rezistence. Nicméně stále chybějí přesvědčivá data pro jednoznačně prospěšnější kontinuální podávání furosemidu. Vždy je však nutné individuální vyhodnocení. Pokud klinická odpověď na bolusové podávání není odpovídající, pacient jeví známky diuretické rezistence či je přítomna těžká dysfunkce pravé komory srdeční, je vhodné kontinuální podání upřednostnit.

Cílem léčby je dosažení denní diurézy 3–5 l do doby dosažení euolemie. V případě bolusového podávání by dávka furosemidu měla být přibližně 2,5násobně vyšší, než je denní dávka chronická. V případě kontinuálního podávání lze použít jako návod dávkování schéma v tab. 1.⁵

Pacient s rezistencí k diuretikům

Rezistence k diuretikům je definována jako selhání dosažení dekongescce při maximálních doporučených dávkách furosemidu. Nedávno byla shledána silná asociace mezi hypochloremií a diuretickou rezistencí.⁶ Přesto, že kauzální souvislosti zatím nebyly doloženy, je důležité připomenout, že chloridy jsou klíčovým faktorem, který určuje aktivitu tubuloglomerulární zpětné vazby. Diuretika, která působí v proximálních tubulech, mohou bránit akumulaci bikarbonátu a rozvoji hypochloremie a tím zvýšit diuretickou účinnost zvýšením dodávky chloridů do macula densa.⁷ Tento princip dává fyziologický podklad k tzv. sekvenční blokádě nefronu, ačkoliv tato strategie



OBR. 1 Sekvenční léčebný postup u aCRS

byla testována jen v malých klinických studiích. Klinický význam pro pacienty tak nebyl zatím řádně doložen. Přesto existují dobré klinické zkušenosti s účinnou odpovědí na kombinaci kličkového a thiazidového diuretika (případně inhibitoru karboanhydrázy acetazolamidu, zejména tam, kde je současná metabolická alkalóza) u řady pacientů s rezistencí na kličková diuretika. Sekvenční léčebný postup u aCRS shrnuje **obr. 1**. Na jeho konci stojí ultrafiltrace. I když studie CARRESS-HF neprokázala superioritu kontinuální ultrafiltrace (200 ml/h) a metoda nemůže být považována za iniciační postup volby v dekongesční léčbě, je mechanický způsob dekongesce v individualizovaných případech jediným účinným nástrojem ke zvládnutí far-

makorefrakterních aCRS. Kandidáty jsou obvykle pacienti, kteří současně vyžadují i dialyzační léčbu.

Perspektivy

V současnosti je testována subkutánní aplikační forma furosemidu pro ambulantní pacienty. Očekávány jsou farmakokinetické výhody podobné intravenóznímu podání ve srovnání s perorální aplikací (viz výše). Z nově testovaných farmakologických přístupů je nejbližší výsledkům serelaxin, který zvyšuje renální krevní průtok. Očekává se také vyhodnocení přínosu sacubitril/valsartanu a inhibitorů společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT-2) u pacientů s kardiorenální problematikou.

LITERATURA

1. Di Nicolò P. The dark side of the kidney in cardio-renal syndrome: renal venous hypertension and congestive kidney failure. *Heart Fail Rev* 2018 Jan 31. doi: 10.1007/s10741-018-9673-4. [Epub ahead of print]
2. Chen KP, Cavender S, Lee J, et al. Peripheral Edema, Central Venous Pressure, and Risk of AKI in Critical Illness. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:602–608.
3. Chen C, Lee J, Johnson AE, et al. Right Ventricular Function, Peripheral Edema, and Acute Kidney Injury in Critical Illness. *Kidney Int Rep* 2017;2:1059–1065.
4. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, et al. Relevance of Changes in Serum Creatinine During a Heart Failure Trial of Decongestive Strategies: Insights From the DOSE Trial. *J Card Fail* 2016;22:753–760.
5. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med* 2018;378:684–685.
6. Ter Maaten JM, Damman K, Hanberg JS, et al. Hypochloremia, Diuretic Resistance, and Outcome in Patients With Acute Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2016 Aug;9(8). pii: e003109. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003109.
7. Verbrugge FH, Dupont M, Bertrand PB, et al. Determinants and impact of the natriuretic response to diuretic therapy in heart failure with reduced ejection fraction and volume overload. *Acta Cardiol* 2015;70:265–273.

Antikoagulační léčba a onemocnění ledvin

Prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Antikoagulační léčba má široké indikace, z nichž nejčastější jsou prevence systémové embolizace u pacientů s fibrilací síní či u nemocných s chlopenními mechanickými náhradami a léčba a prevence žilního tromboembolismu. Nemocní s renální dysfunkcí jsou ohroženi trombotickými komplikacemi i krvácením při antikoagulační léčbě více než pacienti s normálními renálními funkcemi. Chronická léčba warfarinem může být zatížena rizikem zhoršení progresu renální insuficience v důsledku warfarinové nefropatie. Nová přímá antikoagulantia (NOAC) mají proti warfarinu výhodu ve větší bezpečnosti, která se vztahuje i na pacienty s narušenou funkcí ledvin. Na druhé straně je jejich zásadní limitací nemožnost je použít u nemocných se závažnými formami renální nedostatečnosti.

KLÍČOVÁ SLOVA: antikoagulační léčba – fibrilace síní – warfarin – přímá antikoagulantia

Hlavní indikací antikoagulační léčby v kardiologii je nepochybně prevence systémové embolizace u pacientů s fibrilací síní. Je velmi dobře známým faktem, že incidence fibrilace síní stoupá v přítomnosti rizikových faktorů, z nichž hlavní je samozřejmě věk nemocných. Avšak bylo opakovaně prokázáno, že vyšší incidence je i u nemocných s poklesem renálních funkcí, a to i po korekci věkem. Velmi výrazně jsou ohroženi již nemocní s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m².¹ Naopak platí také to, že pacienti s chronickým onemocněním ledvin mají v případě vzniku fibrilace síní významně horší prognózu.²

Význam antikoagulační léčby u nemocných s postižením ledvin podtrhuje fakt, že pokles renálních funkcí, ale i například přítomnost proteinurie významně zvyšují riziko systémové embolizace.³ Kromě zvýšení incidence systémové embolizace stoupá i mortalita. Je třeba připomenout, že mozková embolizace je u fibrilace síní často spojena s neblahým průběhem, nemocní příhodu často nepřežijí nebo mají následně velké neurologické postižení. Ve studii ROCKET-AF s rivaroxabanem se ukázalo, že nemocí s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² měli významně vyšší riziko embolizací a jednoznačný užitek z antikoagulační léčby. Ve studii používaný odhad rizika systémové embolizace (skóre CHADS₂) bylo možno rozvinout právě na základě tohoto pozorování, kdy pokles eGFR na hodnotu < 60 ml/min/1,73 m² byl hodnocen hned dvěma body a skóre bylo označeno jako R₂CHADS₂.⁴ V praxi by to znamenalo, že nemocný s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² i bez dalších rizikových faktorů má být antikoagulován.

Pro většinu nemocných byl až donedávna v prevenci systémové embolizace k dispozici pouze warfarin. Problémy s vedením antikoagulační léčby měl vyřešit příchod nových přímých antikoagulantů. V současné době je na trhu přímý inhibitor trombinu dabigatran a inhibitory faktoru Xa rivaroxaban, apixaban a edoxaban. Tyto léky mají široké uplatnění u nemocných s nevalvulární fibrilací síní a u nemocných s žilním tromboembolismem. U pacientů se stenózou mitrální chlopně a u pacientů s mechanickými chlopenními náhradami je však použit nelze a warfarin zde zůstává i nadále jedinou variantou perorální antikoagulace.

V klinických studiích se warfarin ukázal jako mimořádně účinný. Redukce rizika systémové embolizace dosahuje při jeho podávání až dvou třetin. Takového účinku je dosahováno jen s málokterým jiným lékem používaným v kardiovaskulární farmakoterapii. Avšak tohoto přínosu lze docílit jedině za podmínky dobrého udržení pacientů v terapeutickém rozmezí INR (mezinárodní normalizovaný poměr). Je přitom známo, že v běžné praxi se to u řady pacientů nedaří a špatně vedená antikoagulace má pak více nežádoucích účinků než přínosů. S ohledem na renální funkce se warfarin dostal hned několikrát do méně příznivého světla i v jiných souvislostech.

Prvním problémem je to, že nemocní s poklesem renálních funkcí léčení warfarinem mají významně zvýšené riziko krvácivých komplikací, zejména pak gastrointestinálních hemoragií.⁵ Toto riziko je markantně vyjádřeno zejména v prvním měsíci po zahájení léčby warfarinem. Pokles renálních funkcí je proto rovněž součástí skóre HAS-BLED,

kteří riziko krvácení predikuje. U nemocných léčených pomocí přímých antikoagulancií je tento sklon k vyššímu krvácení u pacientů s renální dysfunkcí méně vyjádřen.

Druhou problematickou skutečností je, že u pacientů léčených warfarinem byl popsán fenomén tzv. warfarinové nefropatie. Ta se projevuje jako urychlení ztráty glomerulární filtrace, které je často skokové a ne zcela reverzibilní. Někteří předpokládali, že by tento jev mohl být způsoben urychlením vaskulárních kalcifikací, které jsou při léčbě warfarinem častější. Je tomu tak v důsledku toho, že kromě inhibice karboxylace koagulačních faktorů dochází i k ovlivnění matrix GIIa proteinu (MGP) a proteinu Gas-6 (Growth-Arrest Specific gene 6). Matrixový GIIa protein primárně působí jako inhibitor vaskulárních kalcifikací, Gas-6 ovlivňuje apoptózu a migraci buněk hladkého svalstva. K získání biologické funkce MGP i Gas-6 podstupují vitamin K-dependentní karboxylaci na úrovni cévní stěny.⁶ Daleko pravděpodobnějším vysvětlením vzniku warfarinové nefropatie je však krvácení do glomerulů a tubulů u nemocných, u nichž dojde k „přestřelení“ antikoagulace. Děj lze modelovat u experimentálních zvířat podáním „superwarfarinu“ brodifacoumu částečně nefrektomovaným potkanům⁷ a jev byl opakovaně dokumentován bioticky i u lidí. Až u pětiny nemocných sledovaných ve studii Brodskyho a spol. došlo po vzestupu hodnoty INR nad 3,0 ke vzestupu sérové koncentrace kreatininu, který byl jen částečně reverzibilní. Pokud takový děj u pacientů nastal, byl spojen s významně zvýšenou mortalitou v následujících letech sledování.⁸ Rizikem pro vznik tohoto děje bylo podávání acetylsalicylové kyseliny, heparinu, léků zvyšujících intraglomerulární tenzi (blokátory kalciových kanálů či jiných vazodilatancií), vyšší věk, předchozí postižení funkce ledvin, diabetes, hypertenze a přítomnost srdečního selhání. Zdá se, že nová antikoagulantia mají tento problém vyjádřen daleko méně. Tak například při podávání dabigatranu ve studii RE-LY došlo k významně menšímu poklesu renálních funkcí v průběhu sledování než u pacientů randomizovaných k léčbě warfarinem. Tento rozdíl byl výrazný zejména u nemocných s diabetem. Jde přitom o klinicky významný vliv, riziko poklesu renálních funkcí o více než 20 % bylo při léčbě dabigatranem sníženo o 14 % při léčbě dávkou 150 mg dvakrát denně a o 17 % při dávce 110 mg dvakrát denně. Že je na vině právě mechanismus excesivní antikoagulace warfarinem, potvrdilo i pozorování dat ze studie RE-LY, že k největšímu poklesu renálních funkcí dochází u pacientů, jejichž

hodnoty se déle a více nacházely nad horním rozmezím antikoagulačních cílů.⁹

Při srovnání účinnosti jednotlivých nových antikoagulancií s warfarinem podle podskupin dělených dle odhadu clearance kreatininu (CrCl) je možno zobecnit, že data kopírují výsledky celých studií. Větší přínos u pacientů s narušenou funkcí ledvin byl však naznačen u nemocných s CrCl < 80 ml/min i < 50 ml/min u dabigatranu 150 mg dvakrát denně a také u apixabanu a edoxabanu u nemocných s CrCl 50–80 ml/min. Zejména posledně jmenovaný edoxaban má výsledky paradoxní, kdy jedinci s clearance > 80 ml/min měli naznačen menší přínos z této léčby ve srovnání s warfarinem.¹⁰

Krvácivé komplikace při léčbě NOAC jsou u nemocných s narušenou funkcí ledvin podobné jako u pacientů léčených warfarinem s výjimkou apixabanu a edoxabanu, při jejichž užívání pacienti s clearance 30–50 ml/min krváceli méně než při léčbě warfarinem.

Avšak problém nemocných s poklesem renálních funkcí není příchodem nových antikoagulancií zdaleka vyřešen. Při podávání dabigatranu by měla být u rizikových nemocných s clearance kreatininu 30–50 ml/min redukována dávka na 110 mg dvakrát denně a hodnoty CrCl < 30 ml/min jeho podávání kontraindikují. U apixabanu je namísto redukce dávky u jedinců se sérovou koncentrací kreatininu > 133 μmol/l, podávání při CrCl < 15 ml/min je kontraindikováno. Edoxaban je třeba redukovat na 30 mg denně u nemocných s CrCl 15–50 ml/min, při poklesu CrCl pod tyto hodnoty je podání kontraindikováno. Pro podávání rivaroxabanu u nemocných s CrCl 15–29 ml/min jsou omezená data a je třeba zvýšené opatrnosti, ev. redukce dávek a u hodnot CrCl < 15 ml/min doporučen vůbec není.¹⁰

Celkově lze tedy shrnout, že antikoagulační léčba u nemocných s poklesem renálních funkcí je důležitá, neboť jejich riziko je vysoké. Musí však být správně vedena, protože pokles renálních funkcí znamená i vyšší riziko krvácení při antikoagulaci. Vysoké hodnoty INR u warfarinu hrozí rozvojem tzv. warfarinové nefropatie a zhoršováním renálních funkcí. Nová přímá antikoagulantia jsou u pacientů s narušenou funkcí ledvin účinnější než warfarin (dabigatran 150 mg dvakrát denně u CrCl 30–80 ml/min, apixaban a edoxaban u CrCl 50–80 ml/min) a/nebo bezpečnější (apixaban u CrCl 30–80 ml/min a edoxaban u CrCl 30–50 ml/min). Problémem zůstává, že snížená funkce ledvin představuje pro všechna nová antikoagulantia buď důvod ke snížení dávky, nebo k jejich vysazení.

LITERATURA

1. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123:2946–2953.
2. Nelson SE, Shroff GR, Li S, Herzog CA. Impact of chronic kidney disease on risk of incident atrial fibrillation and subsequent survival in medicare patients. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e002097.
3. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al.; ATRIA Study Investigators. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thrombo-

- embolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009;119:1363–1369.
4. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al.; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial

- in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation* 2013;127:224–232.
5. Jun M, James MT, Manns BJ, et al.; Alberta Kidney Disease Network. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study. *BMJ* 2015;350:h246.
 6. Danziger J. Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1504–1510.
 7. Ware K, Brodsky P, Satoskar AA, et al. Warfarin-related nephropathy modeled by nephron reduction and excessive anticoagulation. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1856–1862.
 8. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011;80:181–189.
 9. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2481–2493.
 10. Turpie AGG, Purdham D, Ciaccia A. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulant use in patients with renal impairment. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2017;11:243–256.

HCO hemodialýza v léčbě myelomové ledviny: výsledky studie MYRE

Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, et al.

Effect of High-Cutoff Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Hemodialysis Independence Among Patients With Myeloma Cast Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;318:2099–2110.

Poškození ledvin se vyskytuje u 30–50 % pacientů s mnohočetným myelomem (MM).¹ Nejčastějším typem renálního poškození je myelomová ledvina (myeloma cast nephropathy, MCN), jinak také nazývaná LCCN (light chain cast nephropathy). Příčinou selhání ledvin je depozice lehkých řetězců (LC) v distálním tubulu ledvin, kde se váží na uromodulin a spolu s ním vytvářejí nerozpustné válce vedoucí k intrarenální obstrukci. Lehké řetězce cirkulují v krvi ve formě volných lehkých řetězců (FLC), jež jsou za normálních okolností volně filtrovány do moči a v proximálním tubulu z 99 % zpětně resorbovány. Pokud jsou ale syntetizovány ve zvýšeném množství, jako je tomu u MM, pak kapacita megalin-cubilinového komplexu v proximálním tubulu nestačí pro jejich kompletní resorpci a dostávají se do vzestupné části Henleovy kličky a následně precipitují v distálním tubulu. Vzniklé válce se zpětně nerozpustí a kromě mechanické obstrukce způsobují sekundární influx moči do peritubulárního prostoru s následným rozvojem tubulointersticiálního zánětu. Výsledkem je fibróza intersticia a ireverzibilní renální poškození.² Trvalé selhání ledvin u nemocných s MM významně zhoršuje nejen jejich kvalitu života, ale zejména významně zkracuje jejich přežívání. Naopak obnovení renální funkce je nezávislým rizikovým faktorem delšího přežití a umožňuje podávat chemoterapii v neredukovaných dávkách, což pravděpodobně zlepšuje celkovou odpověď nemocných na léčbu.

Základem léčby MCN je zejména rychlá eliminace FLC ze séra a účinná chemoterapie založená na proteazomových inhibitech (zejména bortezomibu). V posledních několika letech lze k odstranění vysoké nálože FLC v séru použít hemodialýzu s HCO (high cut-off) kapilárou, která umožní odstranit ze séra molekuly o hmotnosti až 50 kDa, což zajistí filtraci jak κ -FLC (molekulová hmotnost 22,5 kDa), tak λ -FLC (45 kDa) ze séra. Retrospektivní observační studie s použitím této membrány ukázaly, že k obnovení renální funkce dojde u 60–70 % nemocných s akutním poškozením ledvin (AKI) na podkladě MCN léčených HCO hemodialýzou a chemoterapií

na bázi bortezomibu, zatímco léčba konvenční hemodialýzou (HD) vede k reparaci/obnovení renální funkce u 30–40 % nemocných.^{3–5} Randomizované a prospektivní studie s HCO membránou ale dosud chyběly. Kromě těchto opatření má význam i ovlivnění faktorů vedoucích k precipitaci LC v distálním tubulu (např. odstranění dehydratace, alkalizace moči, vysazení rizikových léků).

MYRE je první prospektivní randomizovaná studie srovnávající vliv HCO membrány (HCO-HD) s hemodialýzou s high-flux dialyzátorem (HF-HD) v léčbě selhání ledvin na podkladě MCN v souboru 98 nemocných. Pacienti byli randomizováni k léčbě v průběhu období od července 2011 do června 2016 celkem ve 48 centrech ve Francii. U všech nemocných byla diagnóza MCN verifikována biopsií a šlo o nově diagnostikovaný MM. Nemocní užívali chemoterapii v kombinaci bortezomib + dexamethason v 21denních cyklech (dexamethason 20 mg/den p.o. ve dnech 1–2, 4–5, 8–9, 11–12; bortezomib v dávce 1,3 mg/m² ve dnech 1, 4, 8 a 11). Bortezomib byl podáván po HD (pokud aplikace vyšla na den dialýzy); iniciálně se podával i.v., následně bylo schváleno jeho podávání i s.c. Pokud po třech cyklech chemoterapie nedošlo k hematologické odpovědi, byla léčba posílena o cyklofosfamid (v dávce 750 mg/m² 1. den cyklu). V průběhu prvních deseti dní proběhlo osm dialýz v délce trvání pět hodin (krevní pumpa na 250 ml/min, rychlost dialyzačního roztoku \geq 500 ml/min). Pokud bylo potřeba, následovala pokračující léčba dialýzou s frekvencí třikrát za týden, a to do doby, než sérová koncentrace FLC klesla na hodnotu nižší než 500 mg/l, anebo do konce třetího cyklu léčby. V rámci HCO-HD léčby byl použit dialyzátor Theralite o ploše 2,1 m², high-fluxové dialyzátory měly plochu nejméně 1,8 m² a ultrafiltrační koeficient převyšoval 14 ml/min. Pokud byla sérová koncentrace albuminu nižší než 25 g/l před dialýzou, podávala se po HD substituce 20 g lidského albuminu.

Primárním cílovým ukazatelem studie byla nezávislost na HD (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] \geq 15 ml/min/1,73 m²) ve třetím měsíci od stano-

vení diagnózy; současně si autoři stanovili, že rozdíl mezi skupinami musí být více než 30 % ve prospěch HCO-HD. Jako sekundární cílové ukazatele byly stanoveny nezávislost na dialýze v 6. a 12. měsíci, nežádoucí příhody spojené s jednotlivými typy HD a s chemoterapií a úmrtí z jakékoliv příčiny.

Čtyřicet sedm nemocných (průměrný věk 68,8 roku) bylo nakonec zařazeno do analýzy ITT (intention-to-treat analysis, analýzy podle léčebného záměru). Ačkoliv rozdíly mezi skupinami nemocných nebyly ve většině parametrů statisticky významné, některé z nich mohly ovlivnit výslednou renální funkci a odpověď na léčbu (např. ve skupině léčené HCO-HD bylo v porovnání se skupinou léčenou HF-HD vyšší zastoupení nemocných s MM z LC, nižší počet nemocných s preexistujícím chronickým onemocněním ledvin, nižší vstupní koncentrace kreatininu v séru či lepší hematologická odpověď).

Nezávislost na dialyzačním léčení se ve třetím měsíci mezi skupinami signifikantně nelišila (41,3 % ve skupině HCO-HD vs. 33,3 % ve skupině HF-HD; CI -12,0–27,9 %, $p = 0,42$). V 6. a 12. měsíci pak rozdíly mezi skupinami již signifikantní byly: 56,53 % ve skupině HCO-HD vs. 35,4 % ve skupině HF-HD (CI 0,9–41,3 %, $p = 0,04$) v 6. měsíci

a 60,9 % ve skupině HCO-HD vs. 37,5 % ve skupině léčené HF-HD (CI 3,2–43,5 %, $p = 0,02$) ve 12. měsíci léčby. Výsledná renální funkce u těch nemocných, kteří přežili nejméně 12 měsíců od randomizace, byla v obou skupinách pacientů podobná (eGFR 36 ml/min/1,73 m² ve skupině HCO-HD a 39 ml/min/1,73 m² ve skupině HF-HD). Jeden pacient v každé skupině vyžadoval znovuzahájení dialyzační léčby v průběhu sledování. V multivariátní regresní analýze se jako proměnné, které pozitivně ovlivňují výslednou renální funkci, ukázaly být: MM s produkcí celých Ig molekul, koncentrace patologických FLC v séru po prvním cyklu chemoterapie nižší než 500 mg/l a léčba HCO-HD.

Ve výskytu nežádoucích příhod asociovaných s léčebným HD i s podáváním chemoterapie se skupiny nelišily, stejně tak podobná byla incidence úmrtí (devět vs. deset nemocných v každé skupině).

Primárního cílového ukazatele (nezávislosti na léčbě HD po třech měsících od randomizace) tedy dosaženo nebylo; důvodem může být nízký počet nemocných a nedostatečná statistická síla souboru. Nicméně s ohledem na to, že v 6. a 12. měsíci byla nezávislost na léčbě HD signifikantně vyšší při léčbě s HCO-HD, lze tuto léčbu dle autorů považovat za přínosnou.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Terapeutický přístup k MCN po dlouhá léta vycházel pouze ze symptomatické léčby založené na dialýze a na ovlivnění dalších faktorů vedoucích k precipitaci LC (hydratace, alkalizace moči, vysazení rizikové medikace). Později se začala vedle účinnější chemoterapie používat plazmaferéza, která sice vedla k rychlému odstranění FLC (případně i celých imunoglobulinových molekul) z cirkulace, ale díky krátké době trvání procedury a velkému rebound fenoménu následného vyplavování FLC z intersticia do krevního oběhu byl účinek omezený. Ani větší randomizované studie u nemocných s MCN léčených plazmaferézou nepotvrdily lepší účinek na obnovení renální funkce v porovnání s konvenční HD.⁶ Tato léčebná procedura tedy zůstává metodou léčby pouze u nemocných s hyperviskózním syndromem.

Observační studie u nemocných léčených HCO-HD pak ukazovaly, že pokud se tato dialyzační procedura spojí s účinnou chemoterapií, výsledná renální funkce bude lepší než při léčbě jen pomocí HF-HD.^{3–5} Pravděpodobnost obnovení renální funkce po léčbě HCO-HD se u nich pohybovala kolem 60–70 %. I česká data z počátku sledování nemocných (mezi roky 2012–2014) ukazovala, že k nezávislosti na dialyzačním léčení dospělo 65,7 % nemocných léčených HCO-HD (nepublikovaná data).

Na tato data se snažila navázat komentovaná studie. Co se týče primárního cílového ukazatele, studie selhala. Důvodem je zejména fakt, že autoři studie si kladli příliš vysoké cíle v rozdílu mezi HCO-HD a HF-HD (30 %) ve třech měsících

léčby, ačkoliv i podstatně menší rozdíl (kolem 15–20 %) by velmi pravděpodobně mohl mít klinický význam a dopad pro nemocné. Nesplnění primárního cílového ukazatele je dáno zejména špatným odhadem pravděpodobnosti obnovení renální funkce u skupiny léčené HF-HD. Celá řada observačních studií totiž ukazuje, že u této skupiny nemocných je při současné účinné chemoterapii šance na obnovení renální funkce kolem 40 % (možná i více). I když nezávislost na dialyzačním léčení v 6. a 12. měsíci se mezi skupinami již významně lišila, celkový dojem a výsledky komentované studie při nesplnění primárního cílového ukazatele zůstávají přinejmenším rozpačité. Tuto skutečnost nevylepšila ani data z druhé, velmi očekávané studie EuLITE, která sice in extenso zatím publikována nebyla, nicméně rozdíl mezi léčbou HCO-HD a HF-HD také neprokázala.⁷ V této studii bylo navíc ve skupině léčené HCO-HD uváděno více nežádoucích příhod, a dokonce více úmrtí než ve skupině s HF-HD. Důvodem bylo nejspíše použití agresivnější chemoterapie hned v úvodu terapie (trojkombinace kortikosteroid + bortezomib + cyklofosfamid) a také to, že HCO-HD dialýza se prováděla denně po dobu osmi hodin (na rozdíl od třikrát týdně čtyři hodiny u HF-HD), což prohlubovalo hypoalbuminemii a zvyšovalo riziko zejména infekčních komplikací (dlouhodobá a opakovaná manipulace s centrálním žilním katétrem).

Z mého pohledu zajímavé na druhé straně je, že medián do návratu renální funkce (ve studii definováno jako návrat sérové koncentrace kreatininu či eGFR na původní hodnoty

anebo $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, pokud nebyla vstupní hodnota renálních parametrů známá) byl kratší u skupiny léčené HF-HD (medián 1,0 měsíce; mezikvartilové rozpětí [IQR] 0,4–3,0) oproti skupině léčené HCO-HD (medián 2,0 měsíce a IQR 0,4–5,7). Vysvětlení pro tuto skutečnost není zcela jednoduché, ale nabízí se možnost, že to souvisí s horší odpovědí na hematologickou léčbu u skupiny léčené HF-HD (ti, kteří zareagovali na hematologickou léčbu, také renálně odpověděli, protože se významně snížila nálož FLC v séru; pokud ale hematologicky neodpověděli, HF-HD v dalším průběhu choroby koncentraci FLC v séru již moc nesnižovala, a tudíž se renální funkce dále neobnovila). Tuto skutečnost by do určité míry

podporoval fakt, že období bez progresu onemocnění MM bylo ve skupině s HCO-HD 35 měsíců, zatímco ve skupině HF-HD jen 20 měsíců ($p = 0,046$). Autoři sami tento náález přisuzují tomu, že šlo o určitou selekci nemocných se závažnějším renálním poškozením, protože nemocní byli do studie randomizováni až po určité screeningové periodě, během které probíhala „symptomatická“ léčba AKI (hydratace, kortikosteroidy, HD).

Souhrnem můžeme konstatovat, že zejména u nemocných s MCN a s dominantní produkcí LC může být léčba pomocí HCO-HD přínosem a měla by být zvážena. Pro přesvědčivější doporučení je třeba si nejspíše počkat na další studie s lepším uspořádáním.

LITERATURA

1. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma-Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol* 2016;34:1544–1557.
2. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2011;8:43–51.
3. Yadav P, Hutchison CA, Basnayake K, et al. Patients with multiple myeloma have excellent long-term outcomes after recovery from dialysis-dependent acute kidney injury. *Eur J Haematol* 2016;96:610–617.
4. Hutchison CA, Heyne N, Airia P, et al. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3823–3828.
5. Gerth HU, Pohlen M, Gorlich D, et al. Impact of high-cut-off dialysis on renal recovery in dialysis-dependent multiple myeloma patients. *PLoS One* 2016;11:e0154993.
6. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure. *Ann Intern Med* 2005;143:777–784.
7. Hutchison CA, Cockwell P, Heyne N, et al. European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy (EuLITE). *J Am Soc Nephrol* 2016;27:8A.

Koncentrace kalia v dialyzátu a v séru, mortalita a arytmie u hemodialyzovaných pacientů: výsledky studie DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study)

Karaboyas A, Zee J, Brunelli SM, et al.

Dialysate Potassium, Serum Potassium, Mortality, and Arrhythmia Events in Hemodialysis: Results From the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis 2017;69:266–277.

Náhlá smrt je hlavní příčinou mortality u hemodialyzovaných (HD) pacientů, kdy až 27 % všech úmrtí lze vztáhnout k arytmiím. U nemocných léčených hemodialýzou třikrát týdně se tyto události shlukují před první procedurou v týdnu, kdy je stupeň převodnění a koncentrace různých uremických toxinů na nejvyšším bodě, a dále pak v průběhu hemodialýzy a bezprostředně po jejím skončení. Tyto nálezy vedou k úvahám o tom, že náhlá smrt souvisí s velkými přesuny tekutin a elektrolytů.¹

Hyperkalemie je u nemocných se selháním ledvin obvyklá, vede k poruchám srdečního rytmu a v extrémním případě k srdeční zástavě. Hyperkalemie před hemodialýzou je rizikovým faktorem náhlé smrti a mortality ze všech příčin v této populaci. Kalium volně přestupuje dialyzační membránou, typicky z krve pacienta do dialyzátu. Koncentrace kalia v dialyzátu je modifikovatelný faktor, který může ovlivnit sérovou koncentraci kalia v průběhu celé hemodialyzační procedury, a tedy i ovlivnit riziko arytmií a srdeční zástavy. Výsledky studií vlivu různých koncentrací kalia v dialyzátu na srdeční zástavu a celkovou mortalitu nejsou jednoznačné. Ani doporučené postupy NKF-KDOQI (National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) se nevyjadřují ke koncentraci kalia v dialyzátu. Poslední přehledové články na toto téma však vyznívají v tom smyslu, že koncentrace kalia v dialyzátu nižší než 2 mmol/l by se neměla používat, zejména ne u pacientů s hyperkalemií predialyzačně. Klinická praxe je nejednotná. Předchozí analýzy studií DOPPS našly vztah mezi náhlou srdeční smrtí a různými proměnnými režimu hemodialyzační procedury, cílem předkládané studie bylo objasnit vztah mezi koncentrací kalia v dialyzátu a predialyzační kalemií a mortalitou.

Metodika: DOPPS je mezinárodní prospektivní observační studie nemocných se selháním ledvin léčených hemodialýzou v hemodialyzačních centrech, která se snaží určit nejlepší praxi zlepšující životy pacientů. Pro předkládanou studii byla zpracována data pacientů ze Spojených států amerických, Asie, Evropy a Blízkého východu, po vyloučení pacientů s neúplnými daty celkem od 70 597 jedinců.

Výsledky: Koncentrace kalia se predialyzačně pohybovala v rozmezí 4,6 mmol/l (USA) až 5,3 mmol/l (Rusko). Analýzou trendů bylo zjištěno, že koncentrace kalia v séru před dialýzou v posledních 20 letech klesá v Evropě, Austrálii a na Novém Zélandu a v Japonsku, v Severní Americe zůstává konstantní.

Preskripce koncentrace kalia v dialyzátu dosahovala nejčastěji v rozmezí 2,0–2,5 mmol/l, např. v Japonsku u 99 % pacientů, v USA u 75 % pacientů. Nejvyšší koncentrace kalia v dialyzátu se užívala v Německu (≥ 3 mmol/l u 75 % pacientů) a nejnižší ve Španělsku (1,0–1,5 mmol/l).

Vztah kalemie a klinických výsledků bylo možné sledovat celkem u 55 183 pacientů s mediánem doby sledování 16,5 (8,1–25,5) měsíce, z nichž 13 114 (24 %) v průběhu sledování zemřelo. Mortalita tedy činila 16,1/100 pacientoroků. Ve srovnání s referenční skupinou pacientů s predialyzační kalemií 4,0–5,0 mmol/l byla nižší, nikoliv vyšší kalemie spojena s vyšším rizikem úmrtí. Při zkoumání vztahu koncentrace kalia a rizika arytmiie se ukázalo kontinuálně vyšší riziko při vyšší kalemií.

Vztah koncentrace kalia v dialyzátu ke klinickým výsledkům byl zkoumán u pacientů s koncentrací kalia v dialyzátu mezi 2,0–2,5 mmol/l jako referenční skupinou. Nižší koncentrace (1,0–1,5 mmol/l) byly spojeny se zvýšeným rizikem úmrtí, koncentrace kalia v dialyzátu v rozmezí 3,0–4,0 mmol/l se sníženým rizikem, tyto rozdíly však

nedosáhly statistické významnosti. Vyšší koncentrace kalia v dialyzátu ve sledovaném rozmezí byla spojena s nižším rizikem arytmií i s nižším rizikem úmrtí ze všech příčin.

Modifikace koncentrace kalia v dialyzátu neovlivňovala zásadním způsobem predialyzační koncentraci kalia.

Autoři na rozsáhlém souboru pacientů potvrdili vyšší riziko náhlé smrti a celkové mortality při vysoké koncen-

traci kalia před dialýzou. Nejčastěji užívaná koncentrace kalia v dialyzátu je 2–3 mmol/l, přičemž vliv koncentrace kalia v dialyzátu na jeho sérové koncentrace je minimální. Autoři uzavírají, že k dalšímu snížení rizika úmrtí v důsledku hyperkalemie u hemodialyzovaných pacientů musejí být užity jiné strategie než modifikovat koncentraci kalia v dialyzátu.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

K hyperkalemii u hemodialyzovaných dochází nejčastěji v důsledku retence v organismu při ztrátě glomerulární filtrace. Je však třeba pomyslet i na další, méně časté příčiny, jako např. na metabolickou acidózu, vystupňovaný katabolismus, pseudo-hyperkalemii, vliv medikace, krvácení, respektive jeho resorpce z hematoma a krvácení do gastrointestinálního traktu, krevní převody a samozřejmě nejčastěji na nedodržování diety s omezením příjmu kalia. Endokrinní poruchy jsou vzácné a většinou bývají diagnostikovány již predialyzačně. Dialyzovaní pacienti jsou ohroženi i hypokalemií, která však nereflakuje obvykle vysokou dávku dialýzy, ale horší celkový zdravotní stav a malnutrici. Již v roce 2007 prokázali Kovesdy a spol. v kohortě 81 000 hemodialyzovaných pacientů, že predialyzační kalemie < 4 mmol/l predikuje zvýšené riziko úmrtí.² Hypokalemie korelovala s nutričními parametry reflektujícími malnutrici.

Co se týče preskripce kalia v dialyzačním roztoku, užívání koncentrací nižších než 2 mmol/l v posledním časovém úseku studie DOPPS (2012–2015) pokleslo na 5 % v Severní Americe a na 6 % v Evropě (po vyloučení Španělska), v Austrálii a na Novém Zélandu. Kohorty na dialyzačním roztoku 1,0–1,5 % jsou tedy velmi malé a výsledky v nich zjištěné nelze zcela zevšeobecňovat. Bezkaliový nebo nízkokaliový roztok je spojen s rizikem intradialyzační a postdialyzační hypokalemie včetně rychlého reboundu po dialýze s rizikem srdeční instability.³

Z klinického hlediska lze namítnout, že důležitější než nahlížet na koncentraci kalia v séru a dialyzátu jako na dva nezávislé rizikové faktory je spíše se snažit minimalizovat kaliový gradient při dialyzační proceduře. Svědčily by pro to i výsledky předchozích studií.^{4,5} První studie pracovala se snižující se koncentrací kalia v dialyzátu v průběhu hemodia-

lýzy a s konstantním gradientem mezi plazmou a dialyzátem ve srovnání s konvenční HD (konstantní koncentrace kalia v dialyzátu, snižující se sérová koncentrace kalia v průběhu dialýzy). U 42 pacientů, kteří v náhodném pořadí podstoupili oba tyto typy hemodialýzy, bylo provedeno monitorování EKG a vyhodnocen sklon k arytmií podle předčasných komorových stahů a ukázalo se, že při menším gradientu kalia byl sklon k arytmií nižší. K podobnému závěru dospěla i další studie – větší proarytmogenní aktivita byla zaznamenána při podání roztoku s konstantní nízkou koncentrací kalia než při kaliovém profilování. Předkládaná studie DOPPS však tato kinetická data o koncentraci kalia v séru a v dialyzátu během HD procedury neměla k dispozici, zato zpracovávala údaje od řádově většího souboru – desítek tisíc pacientů –, což je její hlavní silná stránka. Kromě toho argumentují autoři tím, že gradient kalia je dán převážně sérovou koncentrací kalia (kalium v dialyzátu bylo vždy konstantní). Navíc autoři zdůrazňují, že vliv koncentrace kalia v dialyzátu na sérovou predialyzační koncentraci je marginální.

Limitem studie je její observační charakter, dále to, že nejrizikovější pacienti pravděpodobně nejdříve zemřeli, a nebylo možné je dlouhodobě sledovat – sledovaná kohorta je tedy tímto způsobem vyselektovaná. Dále nebyla k dispozici koncentrace kalia v séru po dialýze, a navíc studie mohla pracovat pouze s předepsanou koncentrací kalia v dialyzátu – pokud byl roztok u některých pacientů individualizován, do dat studie se to nemuselo promítnout. Tyto limitace jsou vyváženy dlouhodobým sledováním a obrovským souborem pacientů. Výsledky studie jsou důležité pro klinickou praxi – koncentrace kalia v dialyzátu mezi 2,0 a 3,0 mmol/l se zdá s ohledem na riziko arytmií nejbezpečnější.

LITERATURA

1. Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, et al. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;69:2268–2273.
2. Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R, et al. Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:999–1007.
3. Blumberg A, Roser HW, Zehnder C, et al. Plasma potassium in patients with terminal renal failure during and after haemodialysis: relationship with dialytic potassium removal and total body potassium. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1629–1634.
4. Redaelli B, Locatelli F, Limido D, et al. Effect of new model of hemodialysis potassium removal on the control of ventricular arrhythmias. *Kidney Int* 1996;2:609–617.
5. Santoro A, Mancini E, London G, et al. Patients with complex arrhythmias during and after haemodialysis suffer from different regimens of potassium removal. *Nephro Dial Transplant* 2008;23:1415–1421.

Prodloužené trvání noční hemodialýzy a změny v profilech plazmatických metabolitů

Kalim S, Wald R, Yan AT, et al.

Extended Duration Nocturnal Hemodialysis and Changes in Plasma Metabolite Profiles.
Clin J Am Soc Nephrol 2018;13:436-444.

Nemocní se selháním ledvin závislí na náhradě funkce ledvin hemodialýzou (HD) mají oproti obecné populaci mnohonásobně horší vyhlídky na přežití. Nedostatečné odstraňování uremických solutů je považováno za důležitou limitaci současných možností dialyzační léčby. Zvýšené mimotělní odstraňování škodlivých látek se jeví jako atraktivní terapeutická strategie ke zlepšení klinických výsledků dialyzovaných. Dosud provedené velké randomizované kontrolované studie zacílené na zvýšení clearance urey za použití high-flux dialyzátorů a zvýšené frekvence hemodialýzy však dospěly k různým výsledkům bez doložení jednoznačného prospěchu ve srovnání s konvenční preskripcí hemodialýzy.¹⁻³

Nedávno provedené studie s využitím kapalinové chromatografie v kombinaci s hmotnostní spektrometrií (LC-MS) k měření širokého spektra uremických solutů umožnily vhléd do spektra odstraňovaných solutů při intenzifikované hemodialyzační léčbě. Meyer a spol. ve studii měřili uremické toxiny u 1 281 jedinců za tři měsíce po jejich randomizaci do studie HEMO.⁴ Pokud byli srovnáváni jedinci se single-pool Kt/V_{urea} 1,3 vs. 1,7, bylo při vyšší hodnotě Kt/V pozorováno pouze mírné snížení koncentrací vybraných uremických solutů odpovídající přibližně 9% snížení koncentrace urey. Výskyt uremických solutů zůstával tedy i při intenzifikované hemodialýze mnohem vyšší než v obecné populaci s fyziologickou funkcí ledvin. Další studie – subanalýza studie Frequent Hemodialysis Network (FHN) – srovnávala dvě skupiny nemocných, a to standardní HD třikrát týdně vs. šestkrát týdně. Tato studie zjistila, že zvýšená frekvence HD vedla ke snížení koncentrace uremických toxinů o pouhých průměrně 15 % (hodnota urey poklesla o 22 %), přičemž v koncentracích p-kresol sulfátu a indoxyl sulfátu nebyly pozorovány žádné změny.⁵

I na základě výsledků těchto studií byla koncipována předkládaná studie, jejímž cílem bylo stanovit změny plazmatických metabolitů včetně etablovaných uremických

toxinů mezi pacienty, kteří měli standardně předepsanou HD třikrát týdně čtyři hodiny, a těmi, kteří z tohoto režimu přešli na intenzifikovanou prodlouženou noční HD trvající sedm až osm hodin opět třikrát týdně. Prodloužení HD procedury a noční režim představovaly jediné změny, které byly v této studii realizovány, další intervence k intenzifikaci HD (změna průtoku krve a/nebo dialyzátu, změna plochy či složení membrány) nebyly prováděny. Tato studie byla *post hoc* analýzou dříve provedené studie, která byla primárně zaměřena na regresi hypertrofie levé komory srdeční po intenzifikaci HD.⁶ Studie byla prospektivní, nerandomizovaná a trvala 52 týdnů. Byly analyzovány vzorky 37 pacientů, kteří měli prodlouženou HD třikrát týdně, a srovnány se vzorky pacientů, kteří pokračovali v léčbě svým původním režimem standardní HD třikrát týdně čtyři hodiny. Vzorky byly odebrány před zahájením studie a při jejím ukončení.

Výsledky

Intervenovaná skupina s prodlouženou délkou HD měla týdně o průměrně 9,6 hodiny hemodialýzy více než skupina neintervenovaná a dosáhla signifikantně vyššího urea reduction ratio o 17 % ($p < 0,001$) a snížení koncentrace fosfátů o 22 % ($p < 0,001$) ve srovnání se vstupní hodnotou. Z vyšetřovaných 164 metabolitů bylo u skupiny s prodlouženou HD zaznamenáno kromě poklesu hodnot fosfátů ještě snížení koncentrací dalších osmi vyšetřovaných metabolitů, z nichž nejdůležitější jsou kreatinin, L-karnitin a acetylkarnitin. Ke zvýšení těchto hodnot došlo po roční intervenci prodlouženou HD celkem proti očekávání u 21 metabolitů, k nejdůležitějším nálezům patří vzestup koncentrací esenciálních aminokyselin (valin, leucin, izoleucin) a dalších aminokyselin (alanin, prolin, glutamin, histidin). Při prodloužení dialýzy nedošlo k poklesu koncentrace p-kresol sulfátu ani indoxyl sulfátu, etablovaných uremických toxinů.

Autoři uzavírají, že prodloužení délky standardní HD na téměř dvojnásobek vedlo pouze k malé změně plazma-

tického metabolomu ve sledovaných 164 parametrech. K nejdůležitějším změnám patří snížení koncentrace fosfátů. Vzestup koncentrace esenciálních aminokyselin není možné na základě uspořádání této studie jednoznačně interpretovat a osvětlit, zda a jakým mechanismem by případně pacientům prospěl. Nebylo totiž zaznamenáno zvýšení příjmu proteinů dietou, a tudíž se dá usuzovat, že toto zvýšení koncentrací esenciálních aminokyselin

pravděpodobně nereflektuje zlepšení nutričního stavu. Autoři jsou si vědomi hlavních limitací studie – nebyla přesně sledována dieta, časový vztah odběru krevního vzorku k poslednímu předchozímu jídlu a nebyla měřena zbytková funkce vlastních ledvin. I přes tato omezení však poznatky z této studie přispívají minimálně dílčím způsobem k řešení problematiky optimální dávky a preskripcí dialýzy.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Bylo popsáno, že prodloužená noční HD může být v klinické praxi spojena s řadou výhod, například s regresí hypertrofie levé komory srdeční, se snížením počtu hospitalizací, se zlepšenou kontrolou stavu hydratace, krevního tlaku, se snížením karbamylace proteinů, s poklesem koncentrace fosfátů a v některých studiích i s poklesem mortality. Obecně však zvýšení intenzity dialyzačního léčení nevedlo zatím k zásadnímu zlepšení klinických výsledků a tato strategie tak nesplnila očekávání a naděje, které do ní byly vkládány. Observační data z velké studie sice ukázala snížení dvouleté mortality o 25 % u pacientů podstupujících noční hemodialýzu třikrát týdně ve srovnání s pacienty s konvenční léčbou, autoři však nemohli vyloučit, že to bylo vlivem selekce pacientů pro jednotlivé srovnávané skupiny.⁷ V metodicky precizní randomizované studii zaměřené na kvalitu života při prodloužení dialýzy (studie trvala jeden rok a srovnávala dvě podskupiny pacientů s celkovou dobou týdenního léčení 14 hodin vs. 22 hodin) autoři nezjistili žádné rozdíly v kvalitě života.⁸

Výsledky předkládané studie společně s výsledky studií provedených v této problematice v minulosti podporují představu,

že intenzifikace dialýzy nevede nutně ke snížení koncentrace uremických toxinů a že eventuální zlepšení klinických výsledků není pravděpodobně podmíněno snížením koncentrací uremických toxinů. Zvláštní pozornost si zaslouží skutečnost, že prodloužení HD procedury nevedlo ke snížení hodnot p-kresol sulfátu ani indoxyl sulfátu, podobně jako ve studiích HEMO a FHN, které však k intenzifikaci hemodialýzy využily jiné postupy – např. zvýšení clearance dialyzátoru na jednotku času dialýzy, zvýšení frekvence dialýz a další. Ve studii HEMO dokonce ani téměř desetinásobné zvýšení clearance β_2 -mikroglobulinu nesnížilo jeho koncentraci v séru v inter-venované high-flux skupině o více než 20 %.

O příčinách, v jejichž důsledku nedojde při prodloužení dialýzy ani při jiných strategiích intenzifikace dialýzy k signifikantnímu snížení hodnot uremických toxinů, by se mohlo spekulovat, bylo by to však nad rámec tohoto článku. V současné době lze pouze konstatovat, že intenzifikace dialyzačního léčení doposud studovaná a testovaná přináší pacientům pouze omezený prospěch a nedostatečné snížení koncentrací uremických toxinů je s tím pravděpodobně v příčinné souvislosti.⁹

LITERATURA

1. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AD, et al. Hemodialysis (HEMO) Study Group: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;347:2010–2019.
2. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, et al; FHN Trial Group. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med* 2010;363:2287–2300.
3. Rocco MV, Lockridge RS Jr, Beck GJ, et al. Frequent Hemodialysis Network Trial Group: The effects of frequent nocturnal home hemodialysis: The Frequent Hemodialysis Network Nocturnal Trial. *Kidney Int* 2011;80:1080–1091.
4. Meyer TW, Sirich TL, Fong KD, et al. Kt/Vurea and nonurea small solute levels in the Hemodialysis Study. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:3469–3478.
5. Sirich TL, Fong K, Larive B, et al. Frequent Hemodialysis Network Trial Group: Limited reduction in uremic solute concentrations with increased dialysis frequency and time in the Frequent hemodialysis Network Dialy Trial. *Kidney Int* 2017;91:1186–1192.
6. Wald R, Goldstein MB, Perl J, et al. The association between conversion to in-centre nocturnal hemodialysis and left ventricular mass regression in patients with end-stage renal disease. *Can J Cardiol* 2016;32:369–377.
7. Lacson E Jr, Xu J, Suri RS, et al. Survival with three-times weekly in-center nocturnal versus conventional hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:687–695.
8. Jardine MJ, Zuo L, Gray NA, et al. A trial of extending hemodialysis hours and quality of life. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1898–1911.
9. Sirich TL, Meyer TW. Intensive Hemodialysis Fails to Reduce Plasma Levels of Uremic Solutes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018, doi: 10.2215/CJN.00950118.

Bariatrická chirurgie snižuje riziko progrese chronického onemocnění ledvin

Friedman AN, Wahed AS, Wang J, et al.

Effect of bariatric surgery on CKD risk. J Am Soc Nephrol 2018 Jan 15, doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2017060707>

Obezita je spojena přímo i nepřímo (diabetes, hypertenze) s vývojem a progresí chronického onemocnění ledvin (CKD). Bariatrická chirurgie je nejúčinnější a nejtrvalejší léčbou obezity s příznivým vlivem na její komplikace, včetně diabetu a hypertenze. U pacientů s obezitou a normální renální funkcí snižuje bariatrická chirurgie proteinurii a glomerulární hyperfiltraci.¹⁻³ Dosavadní data o vlivu bariatrické chirurgie na renální funkci u pacientů s CKD jsou zatím nedostatečná (malé studie, krátká doba sledování, nepřesné metody odhadu glomerulární filtrace). Dosavadní studie také nevyloučily zcela možnost, že pokles sérové koncentrace kreatininu je spíše než zlepšením glomerulární filtrace vyvolán ztrátou svalové hmoty.

Cílem komentované studie bylo posoudit vliv bariatrické chirurgie na riziko vzniku CKD, identifikovat rizikové faktory spojené se ztrátou renální funkce a vyloučit možnost změny svalové hmoty jako mechanismus pozorovaného účinku na sérovou koncentraci kreatininu.

Prospektivně byla studována longitudinální velká multicentrická kohorta 2 144 pacientů (79 % ženy, 87 % bělochů, medián věku 46 let, všichni starší 18 let) ze studie Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery-2 (LABS-2), jejímž primárním cílem bylo sledovat dlouhodobou účinnost a bezpečnost bariatrické chirurgie a její vliv na různé zdravotní parametry.⁴ Nábor pacientů do studie probíhal mezi lety 2006–2009. U 71 % byl proveden žaludeční bypass (Roux-en-Y), u 24 % adjustovatelná laparoskopická bandáž žaludku.

Onemocnění ledvin bylo ve studii LABS-2 prespecifikovaným cílovým ukazatelem a u všech pacientů byla rutinně měřena sérová koncentrace kreatininu, cystatinu C a poměr albumin/kreatinin v moči. Riziko CKD bylo stanoveno na základě klasifikace KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) týkající se CKD.⁵

Podle rizika byli pacienti rozděleni do čtyř kategorií:

1. nízké riziko – odhadovaná glomerulární filtrace pro kreatinin a cystatin (eGFR_{cys}) ≥ 60 ml/min/1,73 m² a poměr albumin/kreatinin < 30 mg/g kreatininu (tato kategorie zahrnovala i pacienty bez CKD);

2. střední riziko – $\text{eGFR}_{\text{cys}} \geq 45$ –59 ml/min/1,73 m² a poměr albumin/kreatinin < 30 mg/g kreatininu nebo $\text{eGFR}_{\text{cys}} \geq 60$ ml/min/1,73 m² a poměr albumin/kreatinin 30–300 mg/g kreatininu;

3. vysoké riziko – eGFR_{cys} 30–44 ml/min/1,73 m² a poměr albumin/kreatinin < 30 mg/g kreatininu, eGFR_{cys} 45–59 ml/min/1,73 m² a poměr albumin/kreatinin 30–300 mg/g kreatininu nebo $\text{eGFR}_{\text{cys}} \geq 60$ ml/min/1,73 m² a poměr albumin/kreatinin > 300 mg/g kreatininu;

4. velmi vysoké riziko – $\text{eGFR}_{\text{cys}} < 30$ ml/min/1,73 m² a poměr albumin/kreatinin < 30 mg/g kreatininu nebo eGFR_{cys} 30–44 ml/min/1,73 m² a poměr albumin/kreatinin 30–300 mg/g kreatininu nebo eGFR_{cys} 45–59 ml/min/1,73 m² a poměr albumin/kreatinin > 300 mg/g kreatininu.

Tyto kategorie predikují nejen riziko CKD, ale i akutního poškození ledvin (AKI), kardiovaskulární riziko a celkovou mortalitu. Glomerulární filtrace byla odhadována podle rovnice CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)⁶ v její novější verzi.⁷

Zastoupení pacientů v jednotlivých rizikových kategoriích bylo následující: 83,4 % nízké riziko, 11,9 % střední riziko, 3,4 % vysoké a 1,4 % velmi vysoké riziko. Podíl pacientů s vysokým a velmi vysokým rizikem byl tedy relativně velmi nízký.

Faktory, které byly významně a nezávisle asociovány s vysokým nebo velmi vysokým rizikem CKD, zahrnovaly: věk (relativní riziko 1,44 pro vzestup věku o každých pět let), mužské pohlaví (RR = 1,84), index tělesné hmotnosti (BMI) (RR = 1,24 pro každý vzestup BMI o 5 kg/m²) a hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) (RR = 1,79).

Do dlouhodobé analýzy bylo zahrnuto 1 807 pacientů, pro které byla k dispozici potřebná data (doba sledování dosahovala až sedmi let po bariatrické chirurgii). V rámci 2 144 původně zařazených pacientů bylo např. k dispozici roční sledování pro 1 449 z nich, čtyřleté sledování pro 1 216 pacientů a sedmileté sledování jen pro 824 pacientů. V kategorii s nízkým rizikem CKD při vstupu do studie

došlo ke zhoršení (k přesunu do kategorie s vyšším rizikem) jen u malé části (4–9 %) pacientů.

U velké části pacientů se středním rizikem CKD došlo v průběhu sledování ke snížení rizika. Po prvním roce se 63 % z nich přesunulo ze středního do nízkého rizika a po sedmi letech bylo v kategorii s nízkým rizikem 53 % pacientů a jen 5–8 % pacientů se přesunulo do kategorie s vysokým a velmi vysokým rizikem. U pacientů s vysokým rizikem byl vývoj podobný: 78 %, respektive 56 % z nich se přesunulo po jednom roce, respektive po sedmi letech do kategorie s nižším rizikem a jen u 3–10 % se ve stejné době riziko zvýšilo. U pacientů s velmi vysokým rizikem se riziko také snížilo – u 59 % po jednom roce a u 23 % po sedmi letech. U pěti pacientů se rozvinulo v průběhu sledování terminální chronické selhání ledvin vyžadující náhradu funkce ledvin (ve všech případech šlo o pacienty, kteří se nacházeli v kategorii s velmi vysokým rizikem). Výsledky se významně nelišily, ať byla glomerulární filtrace vypočtena na základě měření sérové koncentrace kreatininu, nebo cystatinu C.

Střední glomerulární filtrace se u pacientů po bariatrickém výkonu zlepšila, maxima dosáhla po dvou letech a pak opět mírně klesala jak v celé kohortě, tak v jednotlivých podskupinách s různým rizikem CKD. Poměr albumin/kreatinin zůstal v průběhu sledování v kategorii s nízkým rizikem stabilní, významně klesl v kategorii se středním a vysokým rizikem a stoupl v kategorii s velmi vysokým rizikem.

Protože bariatrická chirurgie vede nejen ke ztrátě tuku, ale i svalové hmoty⁸ a protože je svalová hmota hlavním

zdrojem endogenního kreatininu, byla provedena dodatečná analýza dat, kde byla jako bazální použita data získaná rok po bariatrické chirurgii (aby byla vyloučena možnost, že jakékoliv zlepšení sérové koncentrace kreatininu je způsobeno pouze ztrátou svalové hmoty). Jen 5 % pacientů s nízkým vstupním rizikem přešlo v druhém roce do kategorie s vyšším rizikem a jen u 10 % z nich k tomu došlo po sedmi letech. Podstatná část pacientů s rizikem středním (51 % po dvou letech a 35 % po sedmi letech) a vysokým (58 % po dvou letech a 36 % po sedmi letech) se přesunula do kategorie s nižším rizikem, naopak ke zhoršení došlo jen u malé části pacientů (střední riziko – 10 % po dvou letech, 19 % po sedmi letech, vysoké riziko – 8 % po dvou letech, 20 % po sedmi letech). Ve skupině s velmi vysokým rizikem byl podíl pacientů, kteří se zlepšili, nižší (30 % po dvou letech a 36 % po sedmi letech). Výsledky se významně nelišily, ať bylo hodnocení glomerulární filtrace provedeno na základě měření sérové koncentrace kreatininu, nebo cystatinu C.

V multivariantní analýze souviselo vysoké nebo velmi vysoké riziko CKD se vstupním BMI, s HbA_{1c}, s užíváním inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátorů receptorů AT₁ pro angiotenzin II (ARB), s mužským pohlavím, s absencí soukromého pojištění a s méně výrazným poklesem hmotnosti. V modelu bylo možno nahradit HbA_{1c} přítomností diabetu a procentuální pokles hmotnosti změnou obvodu pasu. Přítomnost hypertenze, vstupní systolický krevní tlak ani typ bariatrického výkonu neměly na riziko vzniku CKD v průběhu sledování žádný vliv.

KOMENTÁŘ

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

Nejvýznamnějším nálezem komentované studie je průkaz příznivého vlivu bariatrické chirurgie na riziko vývoje a progresu CKD během sedmiletého sledování. Snížení rizika CKD bylo nejvíce vyjádřeno u pacientů s vysokým rizikem, ale příznivý vliv byl dokumentován i u pacientů se středním a velmi vysokým rizikem. Studie nově identifikovala kromě tradičních (mužské pohlaví, stupeň obezity, diabetes) některé další rizikové faktory vývoje CKD. Vyšší riziko spojené s užíváním ACEI nebo ARB může odrážet fakt, že jejich použití bylo vyhrazeno pro pacienty se závažnějším onemocněním, včetně přidružených onemocnění, vzhledem k datům, že ACEI a ARB jsou u pacientů s obezitou renoprotektivní. Není také překvapivé, že s lepší prognózou je spojen lepší přístup ke zdravotní péči. Důležité také je, že na snížení rizika CKD měl vliv úbytek hmotnosti, a nikoliv typ bariatrického výkonu. V jiné nedávné studii⁹ byla odhadovaná glomerulární filtrace u pacientů s CKD 3–4, kteří podstoupili bariatrickou chirurgii, ve srovnání s kontrolními pacienty (bez bariatrické chirurgie) po třech letech o téměř 10 ml/min/1,73 m² vyšší. Rozdíl byl ale větší u pacientů, u kterých byl vytvo-

řen žaludeční bypass, než u pacientů, u nichž byla založena bandáž žaludku.

Předností této studie ve srovnání s předchozími studiemi je její velikost, multicentrický charakter, dlouhá doba prospektivního sledování a stanovení glomerulární filtrace pomocí kombinace kreatininu a cystatinu C.^{2,7} Vzhledem k opakovanému měření albuminurie a výpočtu odhadované glomerulární filtrace bylo možné stanovit riziko CKD na základě kritérií KDIGO, která byla validována u více než 1,5 milionu osob a jsou pro hodnocení rizika progresu CKD lepší než hodnocení založené jen na odhadované glomerulární filtraci. Dodatečná analýza dat využívající jako vstupní hodnoty parametry získané jeden rok po bariatrické chirurgii (k vyloučení vlivu poklesu tělesné hmotnosti na sérovou koncentraci kreatininu) potvrdila data z původní analýzy. Bariatrická chirurgie tedy neovlivňuje sérovou koncentraci kreatininu jen v důsledku poklesu tělesné hmotnosti, ale má také příznivý vliv na renální funkci.

Důležitý rovněž je prokázaný přínos bariatrické chirurgie i pro pacienty s vyšším rizikem CKD, včetně pacientů s rizikem progresu do terminálního selhání ledvin. Rozhodování o even-

tuální bariatrické chirurgii je u těchto pacientů obtížnější, protože mají současně také zvýšené operační riziko. Přínos bariatrické chirurgie může být u pacientů s vysokým rizikem (a eventuálně také u starších pacientů) vyšší, než ukázala studie, protože je možné, že bez bariatrické chirurgie by u pacientů docházelo k rychlejší progresi rychleji. Zvýšení rizika CKD u malé části pacientů po bariatrické chirurgii nejspíše odráží progresi vlastního renálního onemocnění, ev. další možné faktory (akutní poškození ledvin, močové kameny nebo oxalátovou nefropatii), které byly také po bariatrické chirurgii popsány.¹⁰ Uvedené otázky není možno na základě dat z této studie zodpovědět, protože v ní chyběla kontrolní skupina.

Komentovaná studie tedy může přispět ke zvýšenému zájmu o bariatrickou chirurgii u pacientů s CKD, přes náklady spojené s operací by bariatrická chirurgie měla být u pacientů s CKD nákladově efektivní (snížení rizika progresce do terminálního selhání ledvin, opakované hospitalizace u pacientů s CKD a s terminálním selháním ledvin).

Studie má pochopitelně i podstatná omezení, hlavním z nich je absence kontrolní skupiny a jen omezený podíl nemocných, kteří již vstupně měli CKD (což vysvětluje nízké riziko progresce do terminálního selhání ledvin). Není také jasné, zda jsou účinky bariatrické chirurgie srovnatelné u pacientů s různými primárními příčinami CKD. V této studii byla za příčinu CKD asi u jedné třetiny pacientů pokládána diabetická nefropatie a u většiny zbylých glomerulopatie asociovaná s obezitou (sekundární fokálně segmentální glomeruloskleróza),¹¹ u na-prosté většiny pacientů ale nebyla provedena biopsie.

Léčba závažné obezity bariatrickou chirurgií byla tedy u většiny pacientů spojena se snížením rizika progresce CKD, zejména u pacientů se středním a vysokým rizikem. Bariatrická chirurgie by tak měla být zvažována u pacientů s rizikem CKD nejen ke zmírnění metabolických komplikací obezity, ale i jako možná prevence progresce CKD.

LITERATURA

1. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, et al. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1480–1486.
2. Friedman AN, Moe S, Fade WF, et al. Predicting the glomerular filtration rate in bariatric surgery patients. *Am J Nephrol* 2014;39:8–15.
3. Liu K, Zou J, Ye Z, et al. Effects of bariatric surgery on renal function in obese patients: a systematic review and meta analysis. *PLoS One* 2016;11:e0163907.
4. Belle SH, Berk PD, Chapman WH, et al. Baseline characteristics of participants in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery-2 (LABS-2) study. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9:926–935.
5. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney diseases. *Kidney Int* 2013;(Suppl. 3):S1–S150.
6. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–612.
7. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20–29.
8. Carey DG, Pliego GJ, Raymond RL. Body composition and metabolic changes following bariatric surgery: effects on fat mass, lean mass and basal metabolic rate: six months to one-year follow-up. *Obes Surg* 2006;16:1602–1608.
9. Imam TH, Fischer H, Jing B, et al. Estimated GFR before and after bariatric surgery in CKD. *Am J Kidney Dis* 2016;69:380–388.
10. Friedman AN, Wolfe B. Is bariatric surgery an effective treatment for type II diabetic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:528–535.
11. D'Agati VD, Chagnac A, de Vries AP, et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:453–471.

Tolvaptan u pacientů trpících autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin a renální insuficiencí (studie REPRISE)

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

Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 2017;377:1930–1942.

Antagonista vazopresinových receptorů V_2 tolvaptan zpomalil nárůst objemu polycystických ledvin a pokles odhadované glomerulární filtrace (eGFR) u pacientů s autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin (ADPKD) s chronickým onemocněním ledvin (CKD) stadia 1 a 2.

Studie REPRISE měla za cíl zjistit, zda je tolvaptan účinný a bezpečný i u pacientů s pokročilejší renální insuficiencí. Jednalo se o multicentrickou, placebem kontrolovanou, zaslepenou studii fáze 3. Studie se zúčastnilo 1 370 pacientů s ADPKD z 213 center, zařazování pacientů probíhalo od května 2014 do března 2016. U pacientů ve věku mezi 18.–55. rokem musela být eGFR 25–65 ml/min/1,73 m², u starších pacientů ve věku 56–65 let 25–44 ml/min/1,73 m² a musel být přítomen pokles eGFR minimálně 2 ml/min/1,73 m² za rok. Průměrný věk pacientů v souboru dosahoval 47 ± 8 let, průměrná eGFR činila 41 ± 11 ml/min/1,73 m². Chronickou renální insuficiencí ve stadiu 3a trpělo 30,1 % pacientů, 45,2 % ve stadiu 3b a 19,5 % pacientů ve stadiu 4.

Nejdříve proběhlo osmitýdenní prerandomizační období. Pacienti, kteří tolerovali 60–90 mg tolvaptanu ráno a 30 mg odpoledne, byli následně randomizováni v poměru 1 : 1 dle eGFR (< 45 ml/min/1,73 m² nebo > 45 ml/min/1,73 m²), věku (< 55 let nebo > 55 let) a dle objemu ledvin (< 2 000 ml nebo > 2 000 ml). V této fázi vstoupilo do studie 1 496 pacientů, 126 jich odstoupilo, 68 z důvodů polyurie, polydipsie, nykturie. Tolvaptan užívalo 683 pacientů, 687 dostávalo placebo. Pacienti užívali tolvaptan v maximální tolerovatelné dávce 12 měsíců. Studii dokončilo 95,8 % pacientů léčených tolvaptanem a 95,9 % pacientů užívajících placebo.

Nejčastějším nežádoucím účinkem při podávání tolvaptanu je hepatopatie. Koncentrace bilirubinu a aktivity jaterních enzymů byly kontrolovány jednou měsíčně,

po skončení užívání tolvaptanu mezi 7.–40. dnem. Za významné bylo považováno zvýšení aktivity jaterních enzymů třikrát nad normu, u koncentrace bilirubinu dvakrát nad normu.

Primárním cílovým ukazatelem bylo ovlivnění eGFR tolvaptanem. Počítalo se ze dvou screeningových hodnot a z jedné hodnoty sérové koncentrace kreatininu v run-in fázi a z průměru tří hodnot sérové koncentrace kreatininu po 12 měsících. Ve výsledku tolvaptan významně zpomalil pokles eGFR u pacientů trpících ADPKD a chronickým onemocněním ledvin stadia 3–4. Průměrný pokles eGFR ve skupině léčené tolvaptanem dosahoval $-2,34 \pm 0,24$ ml/min/1,73 m² ve srovnání s poklesem eGFR $-3,61 \pm 0,24$ ml/min/1,73 m² v placebové skupině. Tolvaptan tedy vedl ke zpomalení poklesu eGFR o $1,27 \pm 0,24$ ml/min/1,73 m² (95% CI 0,86–1,68, $p < 0,001$). Pozitivní vliv tolvaptanu byl pozorován i v podskupinách rozdělených dle pohlaví, eGFR a dle původu. Pozitivní vliv tolvaptanu nebyl zjištěn pouze u Afroameričanů starších 55 let a u jednotlivých pacientů s CKD stadia 2.

Většina nežádoucích účinků byla mírné nebo střední intenzity. V obou větvích se vyskytly u více než 80 % pacientů. Při užívání tolvaptanu to byly polyurie, nykturie, polydipsie, žízeň, průjem a únava. V placebové skupině to nejčastěji byly bolesti v bedrech, močové infekce a otoky dolních končetin. K odstoupení od studie došlo u 9,5 % pacientů léčených tolvaptanem a u 2,2 % pacientů užívajících placebo. V tolvaptanové větvi 2,1 % pacientů odstoupilo pro akvaretické působení tolvaptanu. Nežádoucí hepatopatii mělo 10,9 % (74/681) pacientů léčených tolvaptanem, z toho 14,6 % (31) pacientů prodělalo mírnou nebo středně závažnou hepatopatii. U všech pacientů po přerušení nebo ukončení podávání tolvaptanu došlo k normalizaci hodnot jaterních enzymů.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Výsledky této studie ukazují, že podávání tolvaptanu je bezpečné a účinné u pacientů s ADPKD i s pokročilou renální insuficiencí (s CKD 3 a 4). U pacientů léčených tolvaptanem došlo k významnému zpomalení poklesu eGFR (o 1,27 ml/min/1,73 m², 95% CI 0,86–1,68). Obdobné zpomalení poklesu eGFR bylo pozorováno ve studii TEMPO 3:4 (1,2 ml/min/1,73 m²) u pacientů s ADPKD a s CKD stadia 1 a 2.¹ U těchto pacientů užitek přetrvával i po třech letech podávání tolvaptanu (zpomalení poklesu eGFR oproti placebo o 3,15 ml/min/1,73 m²). Následně obdobný trend zpomalení poklesu eGFR pokračoval i další dva roky v rámci studie TEMPO 4:4.² Při post hoc analýzách bylo proto vypočteno, že tolvaptan by prodloužil dobu zahájení dialýzy v průměru o šest až devět let.

Z této studie REPRISÉ odstoupilo pro akvaretické působení tolvaptanu 2,1 % pacientů, ze studie TEMPO 3:4 odešlo 7,5 % pacientů. Do aktivní větve studie však už nemohli být zařazováni pacienti, kteří během osmi týdnů prerandomizace netolerovali minimálně 90 mg tolvaptanu. Řada pacientů, u kterých byla zaznamenána velká polyurie a nykturie, nebyla do studie zařazena, což určitě zkreslilo nižší procento pacientů s nežádoucí polyurií a nykturií. Nejhůře tolerovali akvaretické působení tolvaptanu, a proto i nejčastěji ze studie TEMPO 3:4 odstupovali, mladší muži s CKD stadia 1 a 2, kteří měli před léčbou nejvyšší osmolalitu moči. Ve studii REPRISÉ byl tolvaptan lépe tolerován, protože zde byli pacienti s horší renální funkcí, kteří jsou často již na polyurii a nykturii při horší koncentrační schopnosti ledvin a zvýšeném příjmu tekutin i částečně zvyklí. Dále je důležité pomalé zvyšování dávek tolvaptanu a zahajování léčby nízkou dávkou 45/15 mg denně.

Přestože tito pacienti měli pokročilejší renální insuficienci než nemocní ve studii TEMPO 3:4, nebyla významná hepatopatie častější. Vyšetření aktivity jaterních enzymů a stanovení hodnoty bilirubinu byly prováděny jednou měsíčně a u žádného pacienta nepřesáhla hodnota ALT stanovenou normu více než

třikrát a koncentrace bilirubinu nebyla oproti normě více než dvojnásobná. Nejčastěji se významná hepatopatie (aktivita jaterních enzymů převyšující normu více než třikrát) vyskytuje mezi 60.–240. dnem po zahájení léčby tolvaptanem. První rok podávání tolvaptanu je proto doporučeno sledovat aktivitu jaterních enzymů jednou za měsíc, následně jednou za tři měsíce. Ve studii TEMPO 3:4 se objevila významná hepatopatie u dvou pacientů již sledovaných jednou za tři měsíce a ve studii TEMPO 4:4 u jednoho pacienta se sledováním aktivity jaterních enzymů již jednou za čtyři měsíce.

V této studii byli na rozdíl od studie TEMPO zařazeni i pacienti starší 55 let s eGFR 25–44 ml/min/1,73 m² a s dokumentovaným poklesem eGFR více než 2 ml/min/1,73 m² poslední rok. U těchto starších pacientů nebyl zjištěn jednoznačný přínos podávání tolvaptanu, protože mají z různých příčin (především genetických – genotyp, typ mutace) pomalejší pokles eGFR než pacienti mladší.

Tolvaptan, přestože je za určitých podmínek schválen k podávání u nemocných s ADPKD v Evropě (Evropská léková agentura) již dva roky, není zatím pro české pacienty a další nemocné z bývalé východní Evropy dostupný. O jeho úhradě se nyní intenzivně jedná. Z léčby mají prospěch především pacienti s předpokládanou rychlou progresí choroby – dle klasifikace Mayo 1C-E nebo dle skóre PROPKD > 6.^{3,4}

Tato studie měla jistě hlavní omezení pouze v ročním podávání tolvaptanu, nebyly sledovány změny objemu polycystických ledvin magnetickou rezonancí a v neposlední řadě nebyl brán v úvahu vliv mutace na průběh onemocnění. Jasně se ale ukázalo, že tolvaptan je bezpečný i u pacientů trpících ADPKD s CKD stadia 3–4, i u nich zpomaluje pokles renálních funkcí, a navíc je lépe tolerováno i jeho akvaretické působení. V této studii byla sledována i řada pacientů z České republiky. V podstatě jeden rok po ukončení studie mohou být léčeni všichni původní pacienti tolvaptanem.

LITERATURA

1. Torres VE, Higashihara E, Devuyst O, et al. Effect of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease by CKD stage: results from TEMPO 3:4 trial. Clin J Am Soc Nephrol 2016;11:803–811.
2. 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;32(7):1262.
3. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. J Am Soc Nephrol 2014;26:1–13.
4. Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Rousseau A, et al. The PROPKD score: a new algorithm to predict renal survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2016;27:942–951.

Bortezomib není účinný v léčbě chronické humorální rejekce

Eskandary F, Regele H, Baumann L, et al.

A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. J Am Soc Nephrol 2018;29:591–605.

Chronická protilátkami zprostředkovaná rejekce (ABMR) transplantované ledviny představuje hlavní příčinu ztráty štěpu v dlouhodobém sledování. Její diagnostika je založena na detekci dárcovsky specifických anti-HLA protilátek a definovaných morfologických změn, především zánětu v mikrocirkulaci a nálezů depozitů C4d. ABMR je navíc spojena s unikátním genovou expresí, která ji odlišuje od ostatních typů poškození. Ačkoliv víme hodně o diagnostice a patologii ABMR, její léčba není dosud dostupná. Současné možnosti léčby se opírají o malá retrospektivní pozorování s využitím intravenózního imunoglobulinu (IVIG), rituximabu, eculizumabu a blokády interleukinu 6 (IL-6). Robustní data ale chybějí. Bortezomib je inhibitor proteazomu a je indikován k léčbě mnohočetného myelomu. Bortezomib cílí na plazmatické buňky sekretující protilátky a v některých centrech bývá využíván v léčbě akutní humorální rejekce. Dosud nebyla provedena randomizovaná studie, která by prokázala bezpečnost a účinnost bortezomibu v léčbě humorální rejekce. V této placebem kontrolované prospektivní randomizované studii s názvem BORTEJECT (Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection Trial) byl zkoumán účinek bortezomibu na průběh pozdní, chronické ABMR u nemocných s dárcovsky specifickými protilátkami (DSA). Cílem bylo prokázat rozdíly v poklesu odhadované glomerulární filtrace (eGFR). Sekundárními cíli byl vývoj DSA, fenotyp rejekce a eGFR za dva roky po léčbě bortezomibem. V první fázi studie bylo průřezově vyšetřeno 1 165 nemocných po transplantaci ledviny a u 741 nemocných byla zkoumána přítomnost anti-HLA protilátek. V 53 % případů byla prokázána přítomnost anti-HLA protilátek. Sto jedenáct (15 %) testovaných nemocných pak mělo potvrzení přítomnosti dárcovsky specifických protilátek a 86 nemocných podstoupilo protokolární biopsii. Pro vstup do druhé fáze studie bylo nutné prokázat DSA I. nebo II. třídy a rovněž histologické známky chronické ABMR (glomerulitida, kapilaritida, transplantární glomerulopatie, C4d pozitivita a změny typické pro ABMR v elektronové mikroskopii). Pouze 45 nemocných splnilo vstupní kritéria pro druhou fázi studie a byli randomizováni v poměru 1 : 1

k léčbě dvěma cykly bortezomibu, každý cyklus sestával z podání 1,3 mg/m² 1., 4., 8. a 11. den. Jako antivirovou profylaxi nemocní užívali valacyklovir 500 mg denně po dobu tří týdnů od začátku léčebného cyklu. Nemocní v kontrolní skupině dostali placebo v infuzi a placebo v tabletách. Všem nemocným byla upravena udržovací imunosuprese tak, aby se zvýšilo dávkování inhibitorů kalcineurinu, a všichni nemocní byli léčeni mykofenolát mofetilem (MMF) a steroidy. Nemocní byli sledováni po dobu dvou let.

Sedmnáct nemocných podstoupilo v minulosti peritransplantační imunoabsorpce kvůli přítomným DSA před transplantací, u 34 nemocných byly prokázány anti-HLA protilátky II. třídy, většinou to byly anti-DQ protilátky. Čtrnáct nemocných mělo histologické známky akutní/aktivní ABMR a 28 nemocných chronickou/aktivní ABMR. Pokles eGFR v obou skupinách byl podobný, a nebylo tak dosaženo statistického rozdílu (–4,7 vs. –5,2 ml/min/1,73 m²). Rozdíly nebyly pozorovány ani v dalších ukazatelích funkce štěpu. Během 24 měsíců selhala funkce štěpu u tří nemocných ve skupině s bortezomibem a u jednoho s placebem. V druhém roce studie zemřeli dva nemocní v intervenované skupině, jeden kvůli sepsi již na dialýze a druhý z neznámé příčiny. Statistické rozdíly v přežití štěpu a nemocných nebyly jinak pozorovány. Mezi skupinami rovněž nebyl pozorován rozdíl v procentuální změně dárcovsky specifických protilátek. U osmi nemocných byl pozorován pokles hodnot DSA pod průměrnou fluorescenční intenzitu (MFI) 1 000, u pěti nemocných v léčené skupině a u tří nemocných v kontrolní skupině. U dvou nemocných v léčené skupině dokonce došlo k vytvoření *de novo* protilátek DSA. Osmatřicet nemocných podstoupilo protokolární biopsie ve 24. měsíci. Rovněž nebyly pozorovány rozdíly mezi skupinami v jednotlivých histologických nálezech.

Nežádoucí účinky byly častější ve skupině léčené bortezomibem, ale rozdíly nebyly statisticky významné. Kvůli nežádoucím účinkům nedostali tři nemocní uvažovanou dávku bortezomibu. Nejčastějším nežádoucím účinkem byly nauzea a průjem. U čtyř nemocných ve skupině s bortezomibem se vyvinula periferní neuropatie a stej-

nou komplikaci měli dva nemocní v kontrolní skupině. Malignity se během dvou let objevily po dvou případech v obou skupinách. Stupeň anémie, trombocytopenie a leukopenie byly signifikantně výraznější v léčené skupině.

Tato studie prokázala, že léčba pozdní protilátkami zprostředkované rejekce borteomibem není účinná ve smyslu zpomalení progresu dysfunkce štěpu, a naopak, že léčba s borteomibem je spojena s nežádoucími účinky.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Léčba chronické protilátkami zprostředkované rejekce (ABMR) není dosud k dispozici. Borteomib, inhibitor proteazomu, který významně redukuje počty plazmatických buněk jako zdroje anti-HLA protilátek, bývá v mnoha centrech využíván v léčbě akutní ABMR nebo v léčbě refrakterní akutní ABMR.¹ Je třeba poznamenat, že kromě léčby borteomibem jsou v této indikaci aplikovány další terapeutické přístupy, jako jsou aferetické metody, IVIG a anti-CD20 monoklonální protilátka – rituximab. Není tak jasné, jaký je samotný přínos inhibice proteazomu, a dosud nebyly provedeny žádné randomizované a kontrolované studie, které by ukázaly na bezpečnost a účinnost takového přístupu. Komentovaná studie, která byla uskutečněna ve Vídni, si vzala za cíl nikoliv léčbu akutní ABMR, nýbrž léčbu chronické ABMR. Zatímco akutní ABMR vzniká časně po transplantaci u senzitizedovaných nemocných s přítomnými dárcovskými specifickými anti-HLA protilátkami, chronická ABMR je zapříčiněna buď de novo DSA vznikajícími později po transplantaci v důsledku nedostatečné expozice imunosupresiv, nebo jako důsledek předchozí akutní ABMR. Tato heterogenita byla obsažena i ve vídeňském souboru nemocných. Zatímco v případě akutní ABMR u senzitizedovaných nemocných bývá pozorován terapeutický úspěch, v případě de novo tvorby DSA tomu tak není.² Na druhou stranu je třeba poznamenat, že pro přiro-

zený průběh chronické ABMR je typický dlouhodobý průběh s postupným poklesem eGFR, proteinurií a hypertenzí, tedy klasickými atributy progresu chronického onemocnění ledvin. Také v případě Vídeňské studie stojí za pozornost velmi pomalá progres dysfunkce štěpu v obou skupinách, včetně kontrolního ramene, kde došlo během dvou let ke ztrátě jenom jednoho štěpu. Proto by v budoucnu měla být věnována pozornost pouze pacientům s rychlejší progresí dysfunkce štěpu než těm ostatním, u kterých je snaha medikamentózně ovlivnit pomalou progresi chronické rejekce spojena s neakceptovatelnými nežádoucími účinky, které zhoršují kvalitu života nemocných. V případě komentované studie je ale obtížné se k nežádoucím účinkům borteomibu vyjádřit, protože v intervenované skupině byl podáván navíc valacyklovir se známými myelotoxickými účinky.

Tato studie neodpověděla na otázku, zdali je borteomib účinný v léčbě časně akutní ABMR a jaká je jeho role v multimodálním terapeutickém postupu. Nyní ale díky rigorózní Vídeňské studii víme, že borteomib sám o sobě není vůbec účinný v léčbě chronické ABMR. Multimodální terapeutický přístup (kombinace PP/IVIG, anti CD20 ± borteomib) nebo nové terapeutické možnosti (Ides, anti-IL6) léčby akutní nebo chronické ABMR by tak měly být předmětem budoucích klinických studií.

LITERATURA

1. Walsh RC, Alloway RR, Girnita AL, Woodle ES. Proteasome inhibitor-based therapy for antibody-mediated rejection. *Kidney Int* 2012;81:1067–1074.
2. Aubert O, Loupy A, Hidalgo L, et al. Antibody-Mediated Rejection Due to Preexisting versus De Novo Donor-Specific Antibodies in Kidney Allograft Recipients. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1912–1923.

Cílená detekce hospitalizačního AKI

Al-Jaghbeer M, Dealmeida D, Bilderback A, et al.

Clinical Decision Support for In-Hospital AKI. J Am Soc Nephrol 2018;29:654–660.

Akutní poškození ledvin (AKI) je u hospitalizovaných pacientů běžné. Jeho vývoj výrazně ovlivňuje průběh základního onemocnění a zvyšuje mortalitu pacientů. Náklady na péči o pacienty s AKI jsou vysoké. Průběh AKI je ovlivnitelný prevencí, časnou detekcí a léčbou. Systém podporující klinické rozhodnutí (clinical decision support system, CDSS) v elektronické dokumentaci pacienta je jedním z možných mechanismů, které by v určitých aspektech klinického rozhodování u hospitalizovaných pacientů mohly při akutním poškození ledvin pomoci. Opakovaně bylo potvrzeno, že CDSS zvyšuje detekci AKI, důkazy o pozitivním vlivu na klinické výsledky pacientů s AKI však chybějí.¹

Jedná se o multicentrickou studii všech oddělení pro dospělé pacienty v univerzitní nemocnici Pittsburgh, ve které byl CDSS pro AKI zaveden v říjnu 2013. Do studie bylo zahrnuto 528 108 pacientů, kteří před hospitalizací nebyli v terminálním stadiu selhání ledvin (ESRD). Byla analyzována data z elektronického nemocničního systému 12 měsíců před implementací CDSS (říjen 2012 až září 2013) a 24 měsíců po zavedení upozornění (říjen 2013 až září 2015). Do studie byli zařazeni všichni hospitalizovaní pacienti starší 18 let včetně pacientů s funkčním štěpem ledviny, u nichž byl v elektronickém systému záznam alespoň jedné hodnoty koncentrace kreatininu v séru. Vyloučení byli pacienti s ESRD. Pro riziko AKI je v systému CDSS brána v potaz pouze hodnota koncentrace kreatininu v séru. Základní hodnota kreatininu představovala nejnižší hodnotu dostupnou v elektronické dokumentaci ve 12 měsících před hospitalizací. Pokud v dokumentaci nebyl záznam nalezen a pacient neměl anamnézu chronického onemocnění ledvin, byla hodnota spočítána pomocí rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Pokud měl anamnézu chronického onemocnění a žádný záznam v elektronické dokumentaci, pak byla za základní hodnotu považována koncentrace kreatininu v séru při přijetí. CDSS porovnává aktuální koncentraci kreatininu v séru se základní hodnotou. Pokud na základě doporučení Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (viz níže) je vyhodnoceno riziko AKI, pak se v elektronické dokumentaci vedle dané hodnoty kreatininu objeví okno obsahující: 1) základní hodnotu kreatininu, od které bylo porovnáním s aktuální hodnotou riziko AKI odvozeno;

2) stupeň AKI na základě doporučení KDIGO; 3) informace o nutnosti okamžitého konzilia nefrologa nebo lékaře intenzivisty. Primárním cílem studie bylo porovnání mortality pacientů s AKI během hospitalizace a délka hospitalizace. Sekundárními cíli bylo množství dialyzačních procedur, počet dní, kdy byla ordinována nefrotoxická medikace, a počet nefrologických nebo intenzivistických konzilií. Byly provedeny bivariantní analýzy, ve kterých byl použit lineární regresní model s ohledem na korelace jednotlivých parametrů mezi pacienty i uvnitř dané skupiny a multivariantní analýzy adjustované na čas upozornění v období hospitalizace, na Charlsonův index komorbidit, věk, rasu a pohlaví. V následných subanalýzách senzitivity byla porovnávána interní a chirurgická oddělení a provedena primární analýza vždy s vynecháním jednoho centra, aby byl vyloučen vliv jednotlivých nemocnic. Dále byly provedeny subanalýzy s ohledem na věk (≥ 60 let a < 60 let) a na Charlsonův index komorbidit (> 0 a 0).

Před implementací CDSS bylo hospitalizováno 181 696 pacientů, po implementaci 346 412 pacientů. Demografická data a komorbidity se v obou kohortách nelišily. Průměrný věk dosahoval 59 ± 20 let, 57 % tvořily ženy, 84 % pacientů bylo bílé rasy. Akutní poškození ledvin bylo diagnostikováno u 64 512 pacientů (12 %), 20 035 (11 %) v kohortě pre-CDSS a 44 477 (12,8 %) v kohortě post-CDSS. V období pre-CDSS byla mortalita pacientů s AKI 10,2 % oproti 1,5 % u pacientů bez AKI. V kohortě post-CDSS klesla mortalita pacientů s AKI na 9,4 % (odds ratio [OR] 0,91), zatímco mortalita pacientů bez AKI byla srovnatelná. Průměrná doba hospitalizace u pacientů s AKI klesla z 9,3 na 9,0 dne ($p < 0,001$), u pacientů bez AKI byla délka hospitalizace stejná (5,3 dne). V multivariantní analýze kleslo adjustované odds ratio mortality pro pacienty s AKI na 0,76 (95% interval spolehlivosti [CI] 0,70–0,83), délka hospitalizace po adjustaci na výše uvedené proměnné klesla o 1,2 dne u pacientů s AKI po zavedení upozornění CDSS. Vliv CDSS na mortalitu pacientů s AKI byl vyšší na interních než na chirurgických odděleních. Adjustované OR pro mortalitu bylo 0,56 pro interní pacienty a 0,72 pro chirurgické pacienty. Vliv CDSS na délku hospitalizace byl naopak silnější pro chirurgická oddělení než pro interní pacienty. Význam upozornění na mortalitu se více projevil u pacientů starších 60 let (OR 0,75) oproti

pacientům mladším 60 let (OR 0,87). Mortalita pacientů s AKI se nelišila s ohledem na Charlsonův index. Přestože AKI bylo v post-CDSS kohortě zachyceno častěji, nutnost dialýzy u pacientů s akutním postižením ledvin klesla (6,7 % pre-CDSS vs. 4,0 % post-CDSS, adjustované OR 0,66). Počet dní, kdy měli pacienti předepsány inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), lehce klesl (1,34 dne na pacienta v pre-CDSS vs. 1,25 v post-CDSS, $p < 0,0001$), intravenózní podání kontrastní látky kleslo o 45 % u pacientů s AKI v kohortě post-CDSS. Zvýšil se

počet dní, kdy byli pacienti s AKI exponováni nesteroidním antiflogistikům, o 2 % ($p < 0,01$). Po implementaci CDSS byl zaznamenán pokles počtu nefrologických konzilií u pacientů s AKI (30,5 % vs. 26,9 %) a rovněž nižší počet intenzivistických konzilií (1,5 % vs. 0,8 %, $p < 0,0001$).

Lze tedy shrnout, že zavedení upozornění na akutní poškození ledvin do elektronické dokumentace vedlo k malému, ale významnému poklesu mortality během hospitalizace, ke zkrácení délky hospitalizace a ke snížení nutnosti dialyzační léčby.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Incidence AKI je v rozvinutých zemích podobná incidenci akutního infarktu myokardu, je odhadována na 2–3/1 000 obyvatel. Přesný počet je však pravděpodobně vyšší z důvodu asymptomatického průběhu u lehčích forem AKI. Akutní poškození ledvin postihuje až 10–12 % hospitalizovaných pacientů a je spojeno s významným zvýšením mortality.² Pouze ve Spojených státech amerických podstoupí ročně minimálně jednu hospitalizaci téměř 18 milionů lidí. Jestliže k AKI dojde u 12 % z nich, znamená to 2,2 milionu nových případů AKI za rok. Snížení mortality o 0,8 % představuje, převedeno do absolutních čísel, o 17 600 méně úmrtí, což jistě není zanedbatelný počet.

Současná doporučení KDIGO definují AKI jako absolutní vzestup koncentrace kreatininu v séru o 0,3 mg/dl (26 μmol/l) během 48 hodin, relativní vzestup sérové koncentrace kreatininu o 50 % v průběhu sedmi dní nebo pokles diurézy pod 0,5 ml/kg/h během šestihodinového sběru.³ Některé studie ukazují, že i minimální vzestup sérové koncentrace kreatininu o 0,1 mg/dl (8,8 μmol/l) je asociován s významným nárůstem morbiditu, rizika úmrtí nebo progresu do ESRD.⁴ Léčebná opatření AKI zahrnující úpravu dávkování léků podle stupně renální insuficience, omezení nefrotoxické medikace a udržení vodní bilance sice potenciálně vedou ke zlepšení klinických výsledků, nicméně jejich časná implementace je limitována nedostatečně včasnou nebo zcela neproběhlou detekcí AKI. Více než 25 % pacientů s dvojnásobným zvýšením sérové koncentrace kreatininu během hospitalizace nemá akutní poškození ledvin vůbec dokumentováno.⁵ Pozornost je tedy věnována způsobu zachytu AKI, jeho detekci v časném, lehčím stadiu s cílem ovlivnit další způsob léčby.

Automatická upozornění, jež se objevují ve speciálních oknech v nemocničním elektronickém systému po rozkliknutí dokumentace rizikového pacienta, se ukázala v posledním desetiletí jako jeden z možných nástrojů, jak ovlivnit jednání nemocničních lékařů různých specializací s ohledem na různé aspekty medicínské péče. Randomizované kontrolované studie prokázaly účinnost upozornění jako pomocné metody k uvědomění si lékových interakcí, k zahájení tromboembolické profylaxe u rizikových pacientů a k uplatnění dalších různých preventivních opatření pozitivně ovlivňujících klinické výsledky. Vzhledem k faktu, že AKI je komplexní syndrom těžící

z individuálního a časné intervenčního přístupu, mohla by automatická upozornění potenciálně pomoci k lepším klinickým výsledkům postižených pacientů.

Jednoznačný vliv automatických upozornění na průběh AKI dosud nebyl prokázán. Colpaertova studie porovnávající vývoj a výsledky AKI před zavedením automatických upozornění u pacientů na jednotkách intenzivní péče a po jejich zavedení sice ukázala významně více intervencí (hydratace, podání diuretik) následovaných vzestupem diurézy, nicméně vliv na další průběh AKI prokázán nebyl.⁶ Ve Wilsonově randomizované kontrolované studii, do níž bylo zařazeno 2 393 pacientů, neměla upozornění vliv ani na změnu klinické praxe, ani na sledované ukazatele (změny koncentrací kreatininu, množství dialyzovaných pacientů, počet zemřelých pacientů během sedmi dní po zachytu AKI).⁷ Naopak Kolhe a spol. prokázali významný vliv upozornění v časném stadiu na snížení mortality a na redukci progresu AKI do těžších stadií.⁸ Problémem výše uvedených studií je malý počet pacientů, a tím nedostatečná síla k detekci vlivu na mortalitu. Množstvím pacientů je toto první studie s dostatečnou schopností zachytu změny mortality. To, co dále odlišuje tuto studii od předchozích, jsou sledované ukazatele. Vztah mezi zachytem AKI a klinickými výsledky je komplexní, časná detekce AKI může zvýšit využití dialýzy pro velmi nemocné pacienty, významné změny sérové koncentrace kreatininu jsou odrazem míry renálního poškození. Proto se primární analýza v komentované studii týkala nespecifických výsledků, tj. mortality během hospitalizace a délky hospitalizace, protože oba sledované cíle mohou být sníženy včasným zachytem AKI. Žádné studie dosud neukázaly, že by specifické intervence zlepšily přežití pacientů s akutním poškozením ledvin. Nicméně mezinárodní doporučení pokyny ohledně vhodného přístupu a léčby těchto pacientů poskytují. Pokyny zahrnují úpravu dávek léků, omezení nefrotoxických látek, sledování vodní a elektrolytové rovnováhy. Kromě snížené expozice kontrastním látkám nebyla ani v této, ani v jiných studiích zachycena odpověď na automatická upozornění, která by odrážela změnu v chování lékařského personálu (množství ACEI, aminoglykosidů, nesteroidních antirevmatik, počet nefrologických anebo anesteziologických konzilií). To je vysvětlitelné několika způsoby. Upozornění nemusejí být dostatečným

motivem jiného přístupu k pacientovi nebo změny v chování lékařů nemusí nutně vést k zachytitelné změně sledovaných ukazatelů, nebo si lékaři již byli vědomi vývoje AKI před upozorněním, a tudíž terapeutický přístup upravili již tehdy. Tím, že v dosud publikovaných studiích byli zahrnuti vždy všichni hospitalizovaní pacienti se zachytem akutního poškození ledvin, se jedná o velmi heterogenní populaci. Lze tedy rovněž spekulovat, že z intervencí následujících po automatickém upozornění (např. masivní hydratace) může těžit pouze určitá skupina pacientů, zatímco jiné pacienty může daná intervence spíše poškodit (pacienti se srdečním selháním). Zajímavé je, že ve studiích se opakovaně ukazuje vyšší vliv automatických upozornění na přístup a výsledky pacientů s AKI na chirurgických odděleních. Wilsonova studie ukázala vyšší mortalitu pacientů ve skupině s upozorněním (4,5 % vs. 2,2 %) na chirurgických odděleních, vyšší množství nefrologických konzilií a vyšší počet dialýz. V komentované studii byli pacienti s AKI

na chirurgických odděleních déle hospitalizováni než pacienti bez akutního poškození ledvin, což nejspíše reflektuje AKI jako komplikaci chirurgického výkonu. Mortalita pacientů s upozorněním AKI byla totožná na interních i chirurgických odděleních. Upozornění neovlivnila mortalitu mladých pacientů, ale měla významný vliv na mortalitu pacientů starších 60 let, jejichž hospitalizační mortalita je i tak vysoká.

Ač nejde o randomizovanou studii, poskytuje dosud nejsilnější důkazy o vlivu „pasivního“ časného stanovení diagnózy AKI na další přežití pacientů. Automatická upozornění na akutní poškození ledvin lehce, ale významně snížila hospitalizační mortalitu, délku hospitalizace a množství dialyzačních procedur. Automatická upozornění mohou být jedním z mechanismů v diagnostickém algoritmu časně detekce akutního poškození ledvin, nicméně sama o sobě mají pouze limitovaný vliv a je potřeba je spojit s doporučením dalších kroků a intervencí, které by vedly ke klinicky významnému zlepšení výsledků pacientů.

LITERATURA

1. Porter CJ, Juurlink I, Bisset R, et al. A real-time electronic alert to improve detection of acute kidney injury in a large teaching hospital. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1888–1893.
2. Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365–3370.
3. KDIGO AKI Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1–138.
4. Wilson FP, Yang W, Feldman HI. Predictors of death and dialysis in severe AKI: the UPHS-AKI cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:527–537.
5. Wilson FP, Bansal AD, Jasti SK, et al. The impact of documentation of severe acute kidney injury on mortality. *Clin Nephrol* 2013;80:417–425.
6. Colpaert K, Hoste EA, Steurbaut K, et al. Impact of real-time electronic alerting of acute kidney injury on therapeutic intervention and progression of RIFLE class. *Crit Care Med* 2012;40:1164–1170.
7. Wilson FP, Shashaty M, Testani J, et al. Automated, electronic alerts for acute kidney injury: a single-blind, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:1966–1974.
8. Kolhe NV, Staples D, Reilly T, et al. Impact of Compliance with a Care Bundle on Acute Kidney Injury Outcomes: A Prospective Observational Study. *PLoS One* 2015;10:e0132279

Vyšetření močového sedimentu v předpovědi rizika relapsu ANCA-asociované vaskulitidy v ledvinách

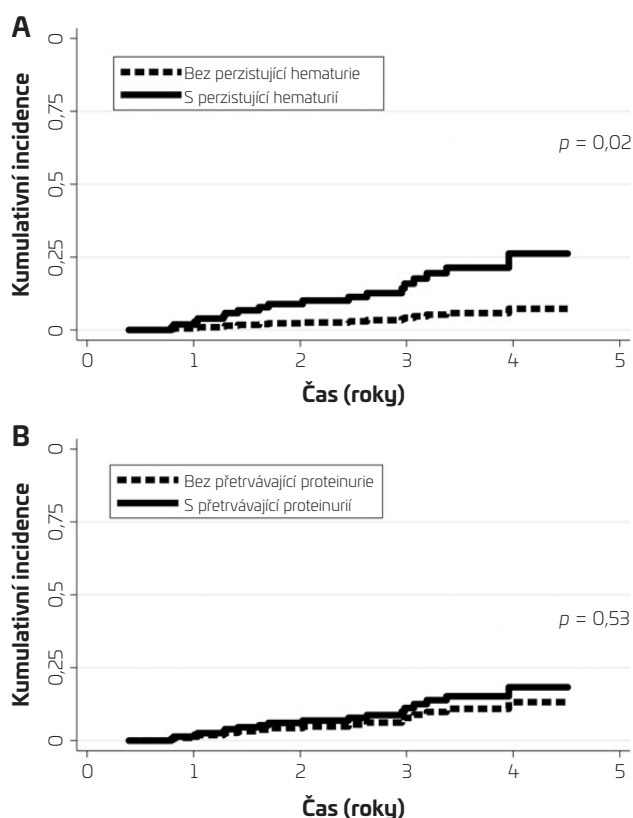
Rhee RL, Davis JC, Ding L, et al.

The utility of urinalysis in determining the risk of renal relapse in ANCA-associated vasculitis. Clin J Am Soc Nephrol 2018;13:251–257.

Renální postižení ve formě rychle progredující glomerulonefritidy představuje závažnou manifestaci ANCA-asociované vaskulitidy (AAV), s vysokým rizikem rozvoje terminálního selhání ledvin (ESRD) a následného úmrtí.¹ O významu přetrvávající mikroskopické hematurie u nemocných s AAV, kteří dosáhli remise po standardní indukční terapii, přetrvávají dosud nejednoznačné názory.^{2,3} Někteří experti považují perzistující hematurii za marker pokračující aktivity onemocnění, zatímco jinými odborníky může být přisuzována následkům předchozího renálního poškození.

K vyhodnocení prospěšnosti provádění pravidelné analýzy moči u AAV byl vyšetřován vztah mezi hematurií a proteinurií po ukončení indukční terapie, současně s dalšími hodnoceními studií u nemocných zařazených do studií RAVE (Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis Trial) a studie WGET (Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial).^{4–6} Jedná se o multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie zahrnující nemocné s AAV, kteří měli aktivitu onemocnění hodnocenou podle známého skórovacího systému BVAS/GPA (Birmingham Vasculitis Activity Score for Granulomatosis with Polyangiitis) minimálně třemi body. Vyhodnocení renálního postižení podle BVAS/GPA zahrnuje tři položky: 1) přítomnost hematurie (≥ 1 + stanovená močovým proužkem nebo 10 a více erytrocytů na zorné pole), 2) přítomnost erytrocytárních válců, 3) vzestup sérové koncentrace kreatininu $> 30\%$, pokles v clearance kreatininu o více než 25% .⁷ Nová nebo zvětšující se hematurie nebyla ve výstupu studie analyzována, neboť její zahrnutí ve vstupních i výstupních kritériích by mohlo vést k nadhodnocení asociace hematurie a renálního relapsu. K vyhodnocení vztahu zhoršující se hematurie (definované počtem erytrocytárních válců v zorném poli ve světlém mikroskopu) a renálního relapsu byla použita pouze data ze studie RAVE, ve které byla prováděna kvantifikace hematurie. Renální relaps byl na základě těchto modifikací tedy definován výskytem no-

vých erytrocytárních válců či zvýšením jejich počtu a/nebo zhoršující se renální funkcí podle BVAS.



OBR. 1 Perzistující hematurie, nikoliv však přetrvávající proteinurie predikuje vyšší riziko renálního relapsu.

Kumulativní křivka renálních relapsů u nemocných (A) s perzistující hematurií trvající po dobu šesti měsíců a bez ní (B) s přetrvávající proteinurií po dobu šesti měsíců. Adjustováno na parametry studie: podtyp protilátek ANCA (PR3 vs. MPO), plicní postižení a koncentraci kreatininu.

Upraveno podle: Rhee RL, Davis JC, Ding L, et al. The utility of urinalysis in determining the risk of renal relapse in ANCA-associated vasculitis. Clin J Am Soc Nephrol 2018;13:251–257.

Frekvence studijních vizit byla mezi studiemi podobná, při každé vizitě bylo provedeno vyšetření moči proužkem a mikroskopická analýza močového sedimentu. Pacienti byli zařazeni do těchto dvou studií, pokud splňovali následující kritéria: 1) diagnóza granulomatózy s polyangiitidou nebo mikroskopické polyangiitidy podle Chapel Hill Consensus Conference z roku 1994⁸ nebo podle klasifikačních kritérií American College of Rheumatology,⁹ 2) přítomnost nejméně jedné položky zahrnující renální postižení podle BVAS/GPA, 3) pozitivita proteinázy 3 (PR3) – ANCA nebo myeloperoxidázy (MPO)-ANCA stanovená metodou ELISA. Ze studie byli vyloučeni nemocní, kteří nedosáhli remise během šesti měsíců od zařazení do studie nebo pokud se nenacházeli v setrvalé remisi po dobu minimálně šesti měsíců. Dále nebyli zařazeni pacienti v pravidelném hemodialyzačním programu, vyloučeni byli nemocní s rozvinutým relapsem onemocnění či s ESRD.

Z celkového počtu 377 účastníků v obou studiích splňovalo kritéria pro zařazení 149 pacientů (99 pacientů ze studie RAVE, 50 pacientů ze studie WGET). U všech zařazených nemocných byly vstupně zjištěny známky renálního postižení s hematurií, 37 nemocných (37 %)

pacientů ze studie RAVE absolvovalo renální biopsii. Data z renálních biopsií ve studii WGET nebyla dostupná. Z těchto 37 pacientů, kteří podstoupili biopsii, byla u všech (100 %) přítomna nová a zvětšující se hematurie, u 78 % nemocných bylo patrné zvýšení sérové koncentrace kreatininu a u 65 % případů byly prokázány erytrocytární válce. Přetrvávající hematurie za šest měsíců od zařazení byla zjištěna u 42 % pacientů.

Ve skupině zahrnující 149 pacientů se následně rozvinul relaps u 57 (38 %) z nich (18 pacientů s renálním relapsem, 39 pacientů s relapsem extrarenálním), u 8 nemocných došlo k rozvoji terminálního selhání ledvin před rozvojem relapsu. U pacientů s přetrvávající hematurií déle než šest měsíců bylo zjištěno signifikantně více renálních relapsů ve srovnání s nemocnými bez hematurie (22 % vs. 5 %, $p < 0,01$). Průměrná doba k rozvoji renálního relapsu činila 22 měsíců.

Přetrvávající proteinurie byla přítomna u 63 (43 %) pacientů, nebyla však spojena s výskytem renálních relapsů.

Ve studii RAVE byla zvětšující se hematurie spojena se signifikantně vyšším výskytem renálních relapsů během následujících 6–12 měsíců, zatímco stoupající proteinurie neměla vliv na rozvoj relapsu v ledvinách (viz **obr. 1**).

KOMENTÁŘ

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

Správné vedení léčby ANCA-asociovaných vaskulitid (AAV) patří stále mezi úskalí klinické praxe. Moderní a účinnou imunosupresivní terapií může být sice dosaženo až v 70–90 % případů remise onemocnění,^{4,10,11} ale stále se přibližně u 40–50 % pacientů vyvine relaps onemocnění. Dosud nemáme k dispozici specifický marker, který by předpovídal relaps onemocnění a tak optimalizoval délku imunosupresivní léčby. Kontinuální imunosupresivní léčba je pak spojena s krátkodobými i dlouhodobými nežádoucími účinky a s vysokými náklady za léčbu.

Tato studie ukázala, že mezi pacienty s AAV s postižením ledvin, kteří dosáhli remise během šesti měsíců, přetrvávající hematurie, nikoliv však proteinurie, byla asociována se signifikantně vyšším rizikem následného renálního relapsu. Tato studie také poprvé poukázala na skutečnost, že perzistující hematurie je rizikovým faktorem pro renální relaps nezávislý na předchozích prediktorech relapsu, zahrnujících především zvýšení titru protilátek ANCA. Ačkoliv jsou relapsy onemocnění většinou doprovázeny vzestupem titru protilátek ANCA, interval mezi vzestupem protilátek a rozvojem relapsu je variabilní a trvá velmi často několik měsíců. V nedávné analýze¹² se pouze u 50 % pacientů rozvinul relaps během 18 měsíců od vzestupu titru protilátek.

Komentovaná práce si klade důležitou otázku, která se netýká jen ANCA-asociované glomerulonefritidy, ale také dalších glomerulonefritid. Přetrvávající hematurie po ukončení indukční terapie může představovat známku pokračujícího glomerulárního zánětu, a tedy aktivity onemocnění, nebo se může jednat o následek glomerulárního poškození, který není spojen s aktivním zánětem. Přitom rozlišení těchto dvou stavů

je velmi důležité, neboť nemocní s pokračující aktivitou onemocnění by vyžadovali prodloužení nebo intenzivnější průběh indukční terapie a zároveň by delší aktivní perioda onemocnění měla vliv na trvání následné udržovací terapie. Většina odborníků však přisuzuje přetrvávající hematurii aktivitě glomerulonefritidy. To dokládá také skutečnost, že pouze jedna třetina pacientů ve studii RAVE podstoupila rebiopsii ledviny, u ostatních nemocných histologická verifikace aktivity choroby nebyla provedena.

Zlatým standardem k potvrzení diagnózy a ke stanovení aktivity onemocnění nadále zůstává renální biopsie. Známou limitací této invazivní metody je závislost na velikosti a kvalitě odebraných vzorků, ovlivněná navíc průkazem asynchronních fokálních lézí. Nicméně histopatologické vyšetření poskytuje cenné informace, které nemohou být shromážděny z jiných klinických a laboratorních vyšetření. V malém souboru devíti pacientů s ANCA vaskulitidou v klinické remisi a s přetrvávající nebo novou hematurií odhalilo opakování renální biopsie celou šíři histopatologických nálezů zahrnujících jiné typy glomerulonefritid (např. IgA nefropatii), fokálně segmentální glomerulosklerózu (FSGS) nebo více globální glomerulosklerózy.³ Rebiopsie ledvin je v klinické praxi zřídka prováděna a referovaná studie poukazuje na potřebu systematického provádění rebiopsií po ukončení indukční imunosupresivní léčby. Jen tak lze posoudit senzitivitu a specifitu analýzy moči v detekci aktivně probíhajícího glomerulárního postižení.¹³

V předchozích studiích s relativně malým počtem pacientů nebyla shledána klinická významnost perzistující hematurie,

nebyla totiž asociována s aktivitou onemocnění.^{2,14} Podobně jako v práci Magreya a spol.¹⁴ měli pacienti v této studii prodloužený čas k renálnímu relapsu (průměr 22 měsíců). Prodloužený čas relapsu je však v rozporu s myšlenkou, že perzistující hematurie identifikuje aktivní onemocnění, pokud doutnající onemocnění nepřetrvává po dobu téměř dvou let, v nepřítomnosti poklesu renální funkce či výskytu jiné manifestace onemocnění. Přetrvávající hematurie nebyla spojena s poklesem renální funkce nebo s rizikem rozvoje ESRD, což dokumentuje, že hematurie není markerem většího renálního poškození.

Ve studii byla také řešena otázka, zda zvětšující se intenzita hematurie je asociována s renálním relapsem. Studie ukázala, že vzestup hematurie signifikantně předpověděl riziko renálního relapsu v následujících 6–12 měsících, nárůst hematurie přitom předcházet vývoji manifestace relapsu v řádu několika měsíců. Tyto nálezy podporují rutinní využití analýzy moči v klinické praxi a zdůrazňují důležitost častější klinické monitorace pacientů se zvyšující se hematurií jako časného ukazatele rozvíjejícího se relapsu.

Souhrnem lze konstatovat, že tato studie poukázala na korelaci přetrvávající hematurie s vyšší pravděpodobností relapsu ANCA-asociované vaskulitidy, ale neodpověděla na otázku, jestli a kdy představuje známku pokračující aktivity glomerulonefritidy. V klinické praxi stále postrádáme adekvátní marker remise v imunologické a tkáňové odpovědi. U onemocnění charakterizovaných relapsy, jako např. u ANCA vaskulitidy či systémového lupus erythematoses (SLE), zůstává nezodpovězenou otázkou, zda relapsy představují opravdové rekurence onemocnění po období jednoznačné remise, nebo pouze zvýšení zánětlivé reakce v relativně klidovém stadiu, ale přitom s pokračující autoimunitní aktivitou.

Tato práce by měla podpořit hledání více senzitivního a specifického markeru hodnocení léčebné odpovědi a navození remise, který by dobře koreloval s histologickým nálezem v ledvinách. Do objevení takových lepších markerů z dalších klinických a intervenčních studií by ošetřující nefrologové měli v případech pochybností o dosažení remise na konci indukční léčby stále uvažovat o provedení rebiopsie ledvin.

LITERATURA

1. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patients survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:488–494.
2. Geetha D, Seo P, Ellis C, et al. Persistent or new onset microscopic hematuria in patients with small vessel vasculitis in remission: Findings on renal biopsy. *J Rheumatol* 2012;39:1413–1417.
3. Chen TK, Murakami C, Manno RL, et al. Hematuria duration does not predict kidney function at 1 year in ANCA-associated glomerulonephritis. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:198–201.
4. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. RAVE-ITN Research Group: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–232.
5. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group: Etanercept plus standard therapy for Wegener's Granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351–361.
6. Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, et al. Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis-Immune Tolerance Network Research Group: Factors determining in clinical utility of serial measurements of antineutrophil cytoplasmic antibodies targeting proteinase 3. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1700–1710.
7. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, et al. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS): A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: Modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. *Arthritis Rheum* 2001;44:912–920.
8. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systematic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187–192.
9. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101–1107.
10. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. European Vasculitis Study Group: A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36–44.
11. De Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. EUVAS: Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Ann Intern Med* 2009;150:670–680.
12. Kemna MJ, Damoiseaux J, Austen J, et al. ANCA as a predictor of relapse: Useful in patients with renal involvement but not in patients with nonrenal disease. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:537–542.
13. Mahoney SL, Nachman PH. Persistent hematuria in ANCA vasculitis. Ominous or Innocuous? *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:201–202.
14. Magrey MN, Villa-Forte A, Koenig CL, et al. Persistent hematuria after induction of remission in Wegener granulomatosis: A therapeutic dilemma. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:315–321.

Anurie po návštěvě několika nonstop barů

Lukáš Kielberger^{1,2}; Kristýna Pivovarovčiková³

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

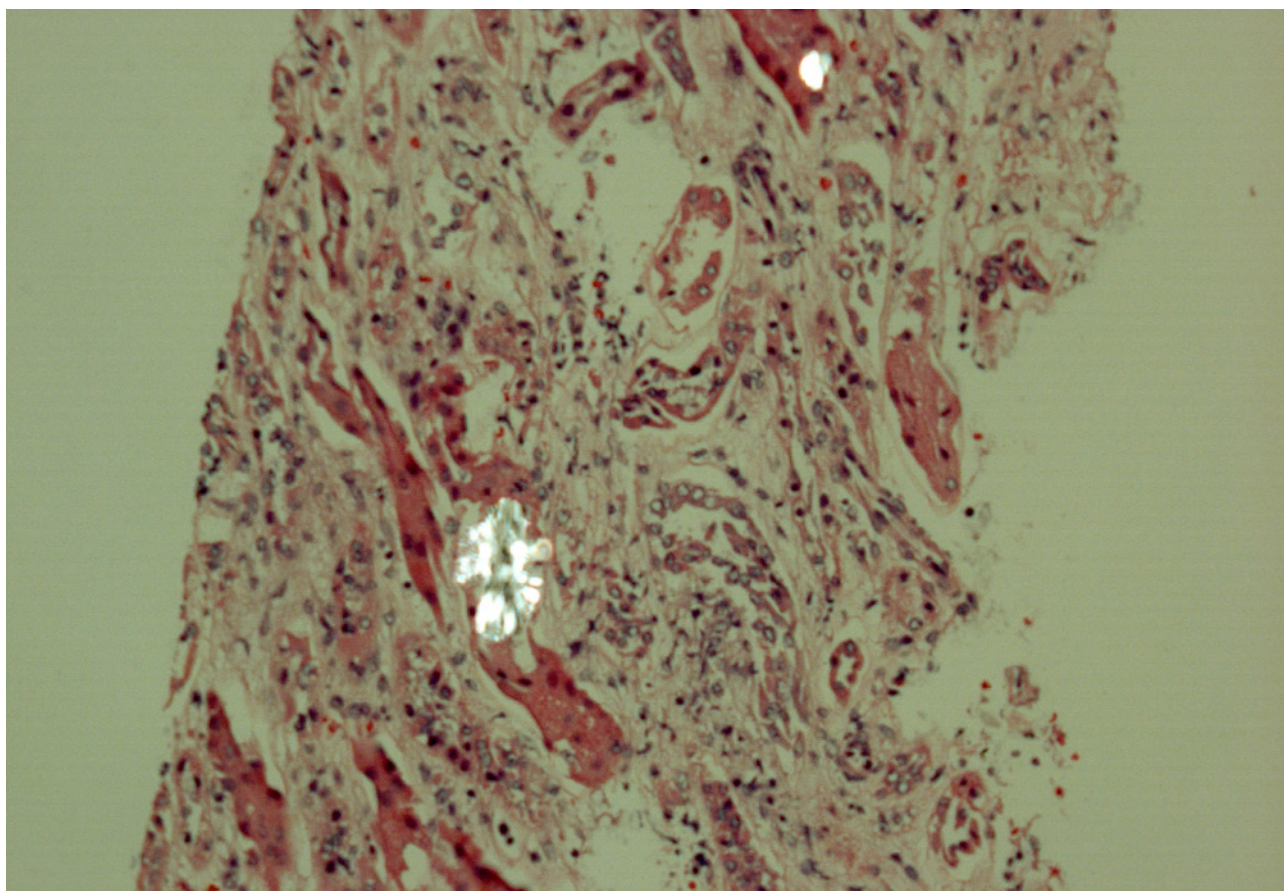
² Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze

³ Šiklův ústav patologie, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze

V létě a na podzim roku 2016 vyšetřovala Policie ČR vskutku kuriózní případ. Sedmadvacetiletý muž tehdy telefonicky oznámil na linku 158, že v polovině srpna skončil v nemocnici se selháním ledvin poté, co popíjel v několika plzeňských barech a hospodách. Muž uvedl, že dva dny před přijetím do nemocnice navštívil řadu nonstop podniků v Plzni, kde ve značném množství popíjel alkohol (připouštěl šest piv a šest panáků). S denním odstupem byl vyšetřen na neurologické a interní ambulanci FN Plzeň pro trvající nevolnost, bolesti břicha a bolesti v krku. V úvodu dominovalo zřetelné vertigo, avšak s normálním

objektivním neurologickým nálezem. V laboratoři byly patrné známky hemokoncentrace s hodnotou hemoglobinu 183 g/l. Ostatní relevantní parametry byly: koncentrace urey 2,1 mmol/l, koncentrace kreatininu v séru 104 μmol/l, změřená osmolalita 304 mmol/kg, kalkulovaná osmolalita 301 mmol/kg, Na 146 mmol/l, Cl 110 mmol/l. V močovém sedimentu byla potvrzena významná erythrocyturie a dodatečně i oxalátové krystaly. Při iniciálním kontaktu nebylo provedeno vyšetření acidobazické rovnováhy.

Od druhého dne po přijetí byl patrný vzestup koncentrací dusíkatých katabolitů, rozvinula se anurie. Základ-



OBR. 1 V lumen tubulů nález četných granulárních a erythrocytárních válců a četné oxalátové krystaly, které stáčí rovinu polarizovaného světla.

ní imunologické vyšetření nesvědčilo pro autoimunitní proces ve smyslu vaskulitidy. Čtvrtý den po přijetí bylo přistoupeno k biopsii ledviny (koncentrace kreatininu v séru tehdy dosahovala 1 005 $\mu\text{mol/l}$, koncentrace urey 15,8 mmol/l), která prokázala těžké tubulární poškození s nálezem krystalů stáječících rovinu polarizovaného světla, odpovídajících krystalům oxalátu. Glomerulární aparát byl bez významnějšího poškození. Zpětně tedy bylo doplněno toxikologické vyšetření vzorku ze vstupního vyšetření prokazující hodnotu ethylenglykolu 0,14 g/l. Nemocný dle svých slov vědomě ethylenglykol neužil, popíral jakékoliv rizikové tekutiny. Doma pak popíjel pouze kofolu.

KOMENTÁŘ

Ethylenglykol je běžnou komponentou nemrznoucích směsí, brzdových kapalin a některých průmyslových roztoků. Udávaná smrtelná dávka ethylenglykolu je 1,4 g/kg tělesné hmotnosti.¹ Samotný ethylenglykol není příliš toxický, naproti tomu toxicita narůstá s jeho metabolizací na glykolaldehyd, glykolát, glyoxylát a oxalát. Plazmatický poločas ethylenglykolu je tři až osm hodin, nicméně při současné konzumaci s alkoholem může být významně prodloužen.² Hlavním mechanismem nefrotoxicity je tubulární poškození oxalátovými krystaly.³ Krystalurie bývá patrná 4–30 hodin po požití. Poškození ledvin se může rozvíjet s odstupem 24–72 hodin po požití.⁴ Typickým laboratorním průvodním jevem intoxikace ethylenglykolem je metabolická acidóza s velkou aniontovou mezerou („anion gap“).

Hlavním vodítkem diagnózy ve většině případů je anamnestický údaj o času a požitém množství. Ten v našem případě zcela chybí. K možnosti intoxikace vedle relativně málo vodítek, a navíc nebylo provedeno vyšetření acidobazické rovnováhy, které by svým výsledkem možná vzbudilo významnější podezření. Diagnóza mechanismu selhání ledvin byla vynesena až na základě histologického vyšetření. Na druhé straně normální osmolální okno („osmolal gap“) v rámci vstupního vyšetření nesvědčí pro významnou intoxikaci. Nespecifické projevy kómoviny u našeho pacienta je možno přičíst jak běžné alkoholové intoxikaci, tak i možné toxicitě ethylenglykolu. Na intoxikaci toxickými alkoholy by mělo být pomýšleno při splnění dvou ze čtyř kritérií: pH arteriální krve < 7,3, koncentrace bikarbonátu < 20 mmol/l , osmolální okno > 10 mOsm/l , nález oxalátových krystalů v moči.⁵

Od šestého dne hospitalizace byla nutná náhrada funkce ledvin hemodialýzou, nicméně od desátého dne dochází postupně k rozvoji diurézy a nemocný mohl být propuštěn 15 dní od přijetí bez další potřeby dialyzační léčby. Při kontrole po 35 dnech je zřetelná normalizace renálních parametrů i močového nálezu.

Okamžik konzumace ethylenglykolu u našeho nemocného zůstal utajen, výsledek policejního vyšetřování nebyl ani na cílené dotazy zveřejněn. Lze spekulovat o tom, že současná konzumace alkoholu u našeho nemocného měla protektivní význam ve smyslu významnějšího toxického poškození.

Základním cíleným léčebným opatřením je inhibice alkoholdehydrogenázy buď s použitím fomepizolu (iniciální dávka 15 mg/kg i.v. a následně 10 mg/kg po 12 hodinách), nebo podáváním ethanolu. Fomepizol je na pracovištích prvního kontaktu v ČR omezeně dostupný, tudíž hlavním léčebným přístupem pro podobné situace je podání ethanolu. Problémem při léčbě ethanolem je obtížně nastavitelné dávkování, iritace cévních stěn při nitrožilním podávání a v neposlední řadě i jeho sedativní účinky. Doporučované dávkování ethanolu při nitrožilním podání je nasyčovací dávka 10 ml/kg 10% roztoku s následnou infuzí 1 ml/kg s cílem udržení ethanolémie > 1 g/l. Pro perorální podání či cestou nazogastrické sondy lze použít běžně dostupné alkoholické nápoje, při ředění na 20% dávkování odpovídá nasyčovací dávce 5 ml/kg a udržovací dávce 0,5 ml/kg . Léčba by měla být vedena do případného vyloučení diagnózy intoxikace ethylenglykolem nebo do normalizace pH či do poklesu koncentrace ethylenglykolu na hodnotu nižší než 0,2 g/l.⁶ Indikace dialýzy zůstává rezervována pro těžké intoxikace se závažnou metabolickou acidózou a s orgánovým poškozením.

Ze zpětného vyšetření koncentrace ethylenglykolu je zřejmé, že nemocný byl v době klinické prezentace již mimo terapeutické okno pro případnou léčbu. Lze spekulovat nad faktem, zda bylo možné v úvodním okamžiku průběh onemocnění zvrátit. Pravděpodobně ne, jelikož koncentrace ethylenglykolu byla již mimo toxickou mez. Tomu odpovídalo i normální osmolální okno. Stejně tak je spekulativní i možný protektivní účinek současně požitého alkoholu, který nemocný popíjel inkriminovanou noc.

LITERATURA

1. Brent J. Current management of ethylene glycol poisoning. *Drugs* 2001;61:979–988.
2. McMartin K, Jacobsen D, Hovda KE. Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:505–515.
3. Hovda KE, Guo C, Austin R, McMartin KE. Renal toxicity of ethylene glycol results from internalization of calcium oxalate crystals by proximal tubule cells. *Toxicol Lett* 2010;192: 365–372.
4. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2010. Toxicological profile for Ethylene Glycol. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
5. Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K, Watson W. American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Ethylene Glycol Poisoning. Ad Hoc Committee. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37:537–560.
6. Zakharov S, Pelclova D, Navratil T, et al. Fomepizole versus ethanol in the treatment of acute methanol poisoning: Comparison of clinical effectiveness in a mass poisoning outbreak. *Clin Toxicol (Phila)* 2015;53:797–806.

**PRÁVĚ VYŠLO
NOVÉ ČÍSLO**

ReMedia



Časopis ReMedia
je na seznamu recenzovaných
neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR
/ aktuální informace z oblasti medicíny
a farmacie / články předních českých
odborníků / originální grafická podoba /
projekt Zaostrěno na... připravujeme
ve spolupráci s klientem podle jeho
speciálních požadavků

WWW.REMEDIA.CZ

**Sestavte si vlastní
jedinečné předplatné**



nebo



= 600 Kč*

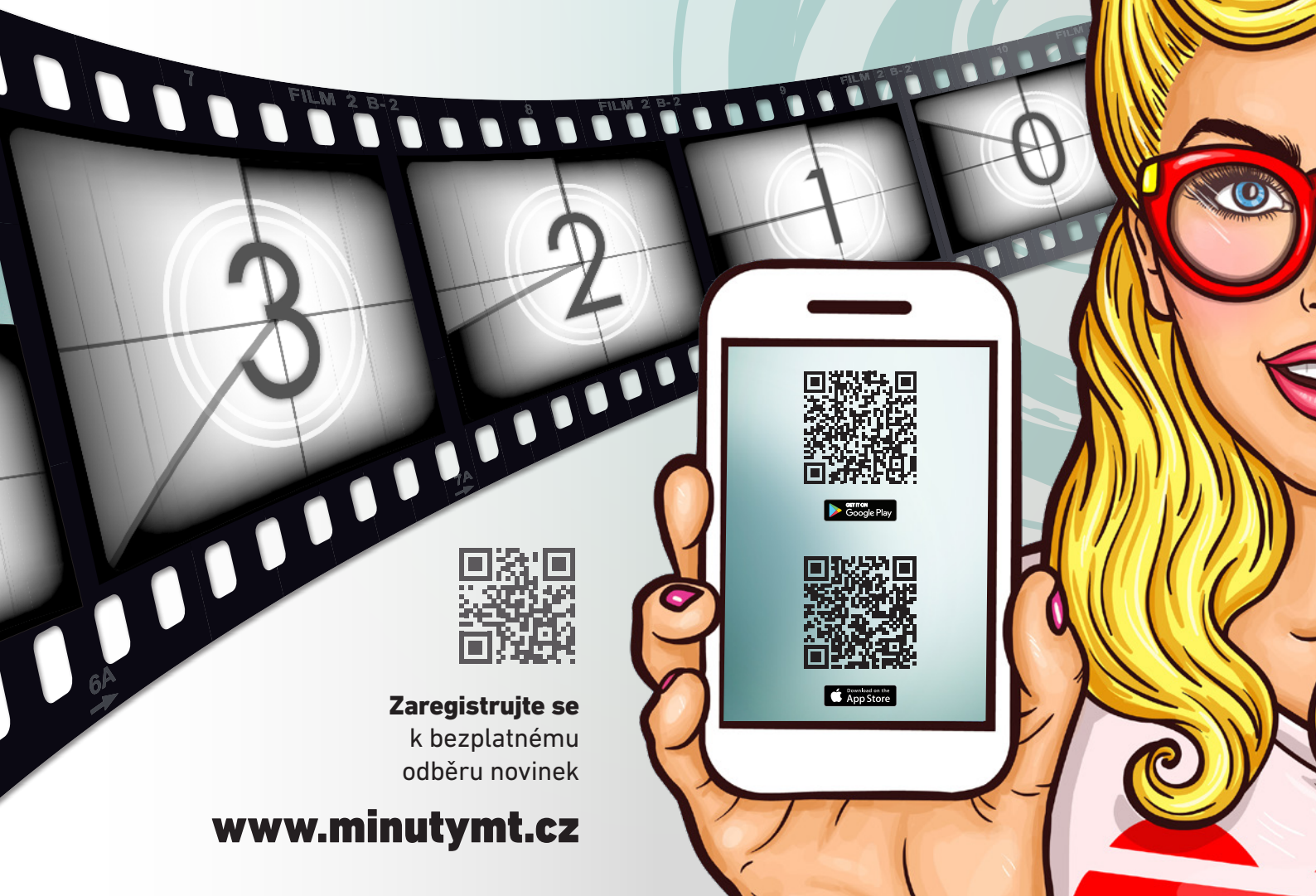
* Platí pouze pro nové předplatitele.

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



minuty^{MT}

- V březnu jsme odvysílali **100.** minuty^{MT}
- Máme přes unikátních **1 600** uživatelů
Díky, že se díváte!
- Natočili jsme více než **500** hodin
filmového záznamu
- Odvysílali jsme **200** minut čistého času
- Nashromáždili jsme **3** TB dat
- Scénáře byly vytvořeny z **320** článků
- Napsali jsme **2 500 000** písmenek



Zaregistrujte se
k bezplatnému
odběru novinek

www.minutymt.cz