

# postgraduální nefrologie

číslo 2

nezávislý informační bulletin | ročník XVI | červen 2018

## ŘÍDÍ REDAKČNÍ RADA:

### PŘEDSEDKYNĚ

**Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**  
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

### ČLENOVÉ

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

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

**Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.**  
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze

**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 v Praze

**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 v Praze

**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

**CKF** Česká nadace  
pro nemoci ledvin™  
Czech Kidney Foundation



## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 3** Fibroblastový růstový faktor 23 (FGF-23) – nově dostupné laboratorní vyšetření s klinickou aplikací

*Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.;  
prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.*

## NÁZOR HOSTA

- 7** Infekce močového traktu  
(Klasifikace a současné možnosti terapie při rostoucí bakteriální rezistenci na antibiotika)

*Doc. MUDr. Miroslava Horáčková, CSc.*

## ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

- 14** Koncentrace kreatininu jako prediktor perzistentního poškození ledvin a mortality u ambulantních pacientů s jaterní cirhózou

*Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.*

- 17** Těhotenství u pacientek s aHUS

*Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.*

- 20** Randomizovaná překřížená studie ultrafiltrace řízené biologickou zpětnou vazbou podle monitorování objemu krve ke snížení výskytu epizod intradialytické hypotenze při hemodialýze

*Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.*

- 22** Léčba Fabryho choroby – agalsidáza alfa versus agalsidáza beta, mezinárodní studie

*Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.*

- 24** Pití kávy snižuje riziko chronického onemocnění ledvin

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

## KAZUISTIKY

- 26** Tuberkulózní meningitida u dialyzovaného pacienta

*MUDr. Kristýna Minářová; MUDr. Martin Janeček;  
MUDr. Jana Kulichová; MUDr. Jiří Wallenfels*

## PACIENT S ONEMOCNĚNÍM LEDVIN V ORDINACI AMBULANTNÍHO SPECIALISTY

- 32** Léčba metforminem z pohledu nefrologa

*MUDr. Jan Vachek; MUDr. Kateřina Oulehle*

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.

# Fibroblastový růstový faktor 23 (FGF-23) – nově dostupné laboratorní vyšetření s klinickou aplikací

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.<sup>1</sup>; prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup> Hemodialyzační středisko FN Hradec Králové a Katedra interních oborů LF v Hradci Králové

## SOUHRN

Přehledový článek zaměřený na aktuální téma – patofyziologie a přímé i nepřímé orgánové důsledky patologicky extrémně zvýšených hodnot u pacientů se selháním ledvin. Popisujeme vzájemné vztahy mezi fibroblastovým růstovým faktorem 23 (FGF-23), parathormonem (PTH) a vitaminem D. Zmiňujeme, které faktory stimulují tvorbu FGF-23, jež probíhá v kostech. Rozlišujeme, kdy FGF-23 působí na receptorový komplex receptoru pro FGF-23 za přítomnosti koreceptoru klotho, a kdy naopak extrémně vysoké koncentrace působí i bez přítomnosti klotho. Donedávna bylo stanovení FGF-23 v krvi možné pouze pro vědecké účely, mimo jiné pro velkou pracnost metody (ELISA), zcela nově je u nás k dispozici automatické rychlé a přesné stanovení automatizovanou metodou. Toto vyšetření je od roku 2018 akceptováno pojišťovnami a má svůj výkonový kód.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** fibroblastový růstový faktor 23 (FGF-23) – fosfaturie – fosfatonin – klotho – metabolismus vitamínu D – stanovení FGF-23

Již řadu let je známo, že hodnota fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF-23) je zvýšena u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, zasahuje do kalciofosfátového metabolismu a souvisí s progresí chronického onemocnění ledvin (CKD), s kardiovaskulárním rizikem a s mortalitou.<sup>1</sup> Jedna z prvních prací nese v samotném názvu základní působení FGF-23 při selhání ledvin: zmírnění hyperfosfatemie, avšak za cenu deficitu kalcitriolu.<sup>2</sup>

Tento faktor byl objeven v roce 2000 jako příčina hypofosfatemické rachitidy. Jedná se o fosfaturický hormon (fosfatonin) o relativní molekulové hmotnosti 32 000. Je produkován především osteoblasty a osteocyty dlouhých kostí. Produkce FGF-23 je stimulována především zvýšením koncentrace fosfátů extracelulárně, aktivním vitaminem D (1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), parathormonem (PTH) (jednak přímo, jednak cestou zvýšení koncentrace aktivního vitamínu D), ale též zvýšením koncentrace kalcia extracelulárně a dalšími faktory. Sekreci FGF-23 může zvyšovat intravenózní podávání železa, dle jiných studií nedostatek železa (je zvýšená transkripce, ale zřejmě je produkován biologicky neaktivní hormon). Velmi významná je asociace mezi nárůstem hodnoty FGF-23

a zánětem, resp. mnoha laboratorními charakteristikami zánětu.<sup>3,4</sup>

Ledvina je hlavní místo (avšak ne jediné) pro působení FGF-23. V ledvině plní tento růstový faktor dvě základní fyziologické úlohy: První z nich je vliv na vylučování fosforu ledvinami. FGF-23 snižuje zpětnou reabsorpci fosfátů mechanismem tzv. down-regulace kotransportéru NaPi-2c v epitelových buňkách proximálního tubulu, a tak zvyšuje vylučování fosfátů močí (NaPi-2c je zodpovědný za membránový přenos fosfátů profiltrovaných glomerulární filtrací zpět z moči do organismu). Pokud se aktivita NaPi-2c sníží, profiltrovaný fosfát se z moči vstřebává výrazně méně, tj. klesá fosfaturie a stoupá fosfatemie. Tento účinek je tedy fosfaturický. Fyziologicky zajišťují zesílení vylučování fosforu do moči dva tzv. fosfatoniny: FGF-23 a PTH (viz dále). Druhým renálním účinkem FGF-23 je inhibice enzymu 1-alfa-hydroxylázy, tedy enzymu, který přeměňuje prekurzor kalcitriolu (kalcidiol, resp. mohohydroxylovanou nativní formu vitamínu D) na vlastní kalcitriol,<sup>3,4</sup> který je biologicky významně účinný (příznivě působí např. na příštítná tělíska, avšak

pozor – kalcitriol také zvyšuje aktivní vstřebávání vápníku i fosforu ve střevě).

Vzestupem hodnoty FGF-23 při funkční progresi onemocnění ledvin můžeme mj. zdůvodnit, proč jsou koncentrace kalcitriolu u pacientů se selháním ledvin tak nízké. Snižují se totiž nejen vlivem zániku funkční renální tkáně, ale též zablokováním aktivity zachované 1-alfa-hydroxylázy. V tomto se oba fosfatoniny, FGF-23 a PTH, velmi výrazně liší! Zatímco PTH tvorbu kalcitriolu zvyšuje (!), FGF-23 ji snižuje. Za jinak stejných podmínek bude tedy výsledná koncentrace kalcitriolu u pacienta bez terapeutické interference výslednicí vztahu mezi stimulujícím efektem PTH a inhibičním efektem FGF-23.

FGF-23 v ledvinách inhibuje tvorbu kalcitriolu nejen inhibicí enzymu 1-alfa-hydroxyláza, ale i stimulací enzymu 24-hydroxyláza, který degraduje kalcitriol na neúčinný metabolit.<sup>5</sup> Dalším významným místem působení FGF-23 jsou příštítná tělíska. Fyziologicky FGF-23 inhibuje sekreci parathormonu. Komplikovaný a komplexní vztah mezi FGF-23 a vitaminem D a klinickými důsledky (infekčními i kardiologickými) popsal nedávno Chonchol se spolupracovníky.<sup>6</sup> Data jsou založena na měření hodnot FGF-23, 1,25-vitaminu D (kalcitriolu) a 25-vitaminu D (kalcidiolu) ve velkém souboru původní skupiny ve slavné studii HEMO. Při sledování, jehož medián byl tři roky, zemřelo 582 pacientů z původních 1 340 osob; hospitalizace či úmrtí z důvodu infekčních komplikací byly zaznamenány u 499 osob a z důvodů kardiovaskulárních komplikací u 514 osob. Pacienti s nejvyšším kvantilem koncentrací 25-vitaminu D měli nejnižší riziko infekčních komplikací (RR 0,66 v porovnání s nejnižším kvantilem, 95% interval spolehlivosti 0,49–0,89, tj. byl statisticky i klinicky významný). Obdobně snížené bylo riziko při časových řadách hodnot 25-vitaminu D i pro úmrtí ze všech i z kardiovaskulárních příčin. Pro zajímavost, koncentrace 1,25-D (kalcitriolu) neměly na mortalitu žádnou vazbu. S koncentracemi 25-vitaminu D kontrastovaly hodnoty FGF-23, kdy nejvyšší kvartil byl jednoznačně rizikový pro hospitalizace či úmrtí z důvodu infekčních a kardiovaskulárních komplikací a také pro úmrtí bez ohledu na příčinu. V závěru autoři logicky odkazují na potřebu budoucích studií, které by rozhodly, zda je tedy důležitější upravovat koncentraci kalcidiolu, či koncentraci FGF-23.

Pro správnou funkci musí být FGF-23 glykosylován – O-glykosylace na threoninu probíhající v místě štěpení ho chrání před intracelulární degradací a pouze tato intaktní molekula je biologicky aktivní. O-glykosylace musí být vyrovnána fosforylací serinu blízko glykosylačního místa. Na cílových buňkách se FGF-23 váže na receptory FGF v komplexu s koreceptorem  $\alpha$ -klotho. Klotho je transmembránový protein, který byl původně objeven japonskými autory jako faktor zabráňující stárnutí. Hlavním zdrojem proteinu klotho je ledvina a množství i koncentrace klotho progresivně klesá při snižující se funkci ledvin a ledvinového parenchymu.<sup>3</sup> Při selhání ledvin nenastává jinak očekávaná inhibice PTH vlivem klotho, zvýšené/vysoké

hodnoty mohou být u obou hormonů. Sekundární hyperparatyreóza je minimálně částečně podmíněna tzv. rezistencí příštítných tělísek na FGF-23. Příčinou je právě deficit klotho, který obligatorně provází selhání ledvin (viz dále).

V ledvinách je exprese klotho při CKD a zejména při terminálním selhání ledvin (ESRD) velmi významně snížena na minimum. Tvorba však může přetrvávat v jiných fyziologických místech, kde k ní dochází, například v plexus choroideus, nebo dokonce i v příštítných tělískách. FGF-23 mRNA byla kromě osteocytů a osteoblastů prokázána i v jiných tkáních, včetně např. mozku.<sup>3</sup>

Chronické onemocnění ledvin je nejčastějším stavem zvýšené koncentrace FGF-23 v séru, resp. v plazmě. Zvýšení hodnot tohoto cirkulujícího faktoru, který je *de facto* hormonem, je první známkou porušené fosfátové homeostázy a predikuje komplikace CKD.<sup>4</sup> V běžném vyšetřovacím laboratorním programu však zvýšení hodnot FGF-23 nepoznáme (rutinně je neměříme, viz dále). Fosfor i kalcium zůstávají nadále v normě (za cenu zvýšení hodnot FGF-23 a později i za cenu rozvoje hyperparatyreózy). Zvýšení hodnot FGF-23 pomáhá zachovat koncentrace fosfátů v referenčním rozmezí až do stadia CKD 4–5. Pro udržení normální koncentrace fosfátů vlivem PTH není třeba další kofaktor, zatímco pro tentýž efekt FGF-23 nutně potřebuje. Tímto kofaktorem je právě klotho. FGF-23 se nemůže navázat na svůj cílový receptor (rFGF-23), pokud chybí klotho. Právě klotho představuje nutný koreceptor pro fyziologické účinky FGF-23. A jak již bylo uvedeno, onemocnění a zejména selhání ledvin je stavem spojeným s deficitem klotho. Přítomnost klotho (kofaktoru receptoru pro vitamin D) však není nutná úplně vždy; existují situace, kdy se FGF-23 váže na receptor i bez přítomnosti klotho.<sup>7</sup>

Fyziologická plazmatická koncentrace je uváděna v desítkách ng/l. U nemocných s CKD se koncentrace FGF-23 progresivně zvyšuje často již u CKD 2; koncentrace parathormonu se zvyšuje o něco později. V případě nemocných s terminálním selháním ledvin léčených hemodialýzou jsou hodnoty FGF-23 často více než tisíckrát vyšší než u zdravých jedinců. Jedná se o vůbec nejvyšší popsané hodnoty FGF-23 ve fyziologii a patofyziologii.<sup>4</sup>

Co je původcem tak extrémního zvýšení koncentrace FGF-23 u hemodialyzovaných pacientů? Zásadní význam v tom má zřejmě zvýšená kostní produkce (v odpovědi na iniciální a perzistující stimulační faktory). V ledvinách se FGF-23 degraduje podobným mechanismem jako inzulin, snížené vylučování ledvinami má zřejmě jen minoritní význam.

Po transplantaci ledviny (TxL) se hodnota FGF-23 rychle snižuje. Časně po transplantaci může ještě perzistující vysoká hodnota přispět k hypofosfatemii.<sup>4</sup> Takto vzniklá časná posttransplantační hypofosfatemie je v denní praxi často hrazena dodáním fosforu. Je sporné, zdali tento postup je z hlediska požadavku na pokles hodnoty FGF-23 skutečně správný. Později po úspěšné transplantaci led-

viny se hodnota FGF-23 významně snižuje, u velké části pacientů dosáhne snížení až na fyziologickou úroveň, ale přibližně u třetiny zůstává její zvýšení zachováno. Koncentrace PTH se rovněž významně snižuje (jsou upraveny stimulační faktory, tj. deficit kalcitriolu i hyperfosfatemie). Úplná úprava PTH nastane jen u části pacientů (zřejmě u těch, u kterých nebyla před transplantací tělíska zvětšena), u většiny však přetrvává mírná hyperparatyreóza, která již v čase neprogreduje. Hyperparatyreóza, která je tak silně vyjádřena již před TxL, se po úspěšné TxL „demaskuje“ (již není přítomna tzv. rezistence skeletu na parathormon), krátce po transplantaci se objeví výrazná hyperkalcemie, na snímcích získaných zobrazovacími metodami najdeme lokalizaci tělísek a indikujeme paratyreoidektomii. Zatímco tedy velmi vysoké zvýšení hodnoty PTH můžeme řešit radikálně, u extrémních koncentrací FGF-23 žádnou takovou možnost nemáme a mít nebudeme.

Zvýšené a vysoké koncentrace FGF-23 souvisejí nejen s progresí chronického onemocnění ledvin, ale též s jeho komplikacemi – s hypertrofií levé komory, srdečním selháním, vaskulárními kalcifikacemi a s mortalitou nemocných trpících chronickým onemocněním ledvin. Kromě toho má vysoká koncentrace FGF-23 také hypertenzní účinky.<sup>8</sup> Maladaptivní účinek na myokard a na další tkáň je stále intenzivně studován. V současné době je akceptováno, že pokud je koncentrace FGF-23 extrémně vysoká, FGF-23 se váže nikoliv jen na svůj receptor (který je vlivem deficitu klotho jen velmi málo funkční), ale v rámci široké rodiny faktorů FGF (je jich celkem 22, zařazených do 7 podskupin) i na receptory pro jiné členy této rodiny.

Jednoznačným příkladem je vztah mezi FGF-23 a hypertrofií levé komory. FGF-23 je prokazatelně jedním z hlavních faktorů, který působí na myokard ve smyslu hypertrofie a také fibrotizace při selhání ledvin. Ve svém přebytku se částečně váže na receptor FGFR4 na kardiomyocytech. Tento receptor nepotřebuje pro svou funkci klotho. Při fyziologických hodnotách FGF-23 pochopitelně tato vazba nenastává; vzniká jen při velkém až extrémním nadbytku FGF-23. Analogickým způsobem se předpokládá tento účinek na receptory rodiny FGF-23 v dalších tkáních (cévní stěna, imunokompetentní buňky).

FGF-23 je nezávislým rizikovým faktorem mortality z kardiovaskulárních příčin.<sup>1</sup> Ukazuje se, že působí jednak nepřímo tím, že vyvolává retenci vody a sodíku, jednak přímo cestou FGFR4 (bez klotho) na kardiomyocyty. Navíc může být také lokálně exprimován v srdci s hypertrofií levé komory indukovanou CKD (parakrinní efekt).<sup>3</sup> FGF-23 souvisí s hmotností levé komory i s její velikostí. Uvažovalo se, že se na rozvoji kardiální hypertrofie a vaskulárních kalcifikací u CKD zřejmě podílí i snížená hodnota klotho při jeho nižší produkci ledvinou. Za bazálních podmínek není klotho v srdci ani v cévách exprimován ve fyziologicky významném množství, vlivem stresu je ale jeho exprese indukována a působí kardioprotektivně. U nemocných s vyšším kardiovaskulárním rizikem je jeho exprese v srdci

redukována. Hlavním faktorem je ale zřejmě FGF-23. Proto se dokonce zvažuje, že FGF-23 by jako „kardiotoxin“ mohl být dokonce významnější než „nefrotoxin“.<sup>8</sup> Fibroblastový růstový faktor 23 je dle nových dat rizikovým faktorem úmrtí i u nemocných v kritickém stavu.<sup>9</sup>

Jaké jsou možnosti ovlivnění, resp. snížení hodnoty FGF-23? Terapie a prevence vysokých hodnot FGF-23 jsou stále více diskutovány, ale nikoli objasněny. Nelze použít takové postupy, které by dále zvyšovaly koncentraci fosforu v krvi („fosfor jako uremický toxin“). Opět – postup „fosfor first“ platí nejen pro korekci hyperparatyreózy: pokud neupravíme koncentraci fosforu, nemůžeme dosáhnout úpravy hodnot PTH! Základním opatřením, které by mělo být aplikováno včas, je snížení přívodu fosforu do organismu. Fosfáty z vegetariánské stravy se vstřebávají hůře než ze stravy masité. Bylo popsáno určité snížení hodnot FGF-23 vlivem kalcimimetik. U aktivního vitaminu D musíme počítat s možností, že se koncentrace FGF-23 zvýší. Velmi zajímavá je myšlenka aktivního příjmu fosforu v dietě, je kauzálním řešením podat vazače (zřejmě nekalciové) již v těchto stadiích onemocnění ledvin, tj. dříve, než se koncentrace FGF-23 tak dramaticky zvýší. Tato strategie, která má odůvodnitelnou šanci na úspěch, by však významně navýšila spotřebu vazačů, a tím i cenu léčby. V současné době tato praxe, která má jednoznačné patofyziologické odůvodnění, však není „oficiálně“ uznávána. Bohužel stále trvá problém nehranění nekalciových vazačů fosfátů v „prediálýze“ našimi pojišťovnami. Stejně tak není příznivé stanovisko KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), neboť dosud neexistují jednoznačná „tvrdá data“ na toto téma; a KDIGO se neopírá o nic dalšího než právě o tuto skupinu dat (tj. jednoznačný průkaz účinku v kontrolovaných prospektivních studiích atd. – viz metodika KDIGO).

I další faktory, které koncentraci FGF-23 v krvi modifikují (například přívod kalcia, stav metabolismu železa, léčba nejen evidentního zánětu, ale i „mikrozánětu“ apod.), by mohly přispět ke snížení koncentrace FGF-23, ovšem až po dalším velmi podrobném a exaktním výzkumu.

Znalost koncentrace FGF-23 u daného pacienta by mohla být velmi užitečná (a vlastní zkušenosti to potvrzují). Donedávna bylo možné stanovit ji v krvi pouze v rámci výzkumu. Dostupná metodika byla navíc značně pracná. Používaly se ELISA kity (enzymová imunoanalýza, ruční stanovení) a byly určeny pouze pro výzkumné účely.

Nově je již k dispozici stanovení hodnoty intaktního FGF-23 v plazmě na plně automatickém analyzátoru. Dokonce se podařilo ve spolupráci několika odborných společností (včetně České nefrologické společnosti) zajistit schválení pojištění pro úhradu laboratorního vyšetření novou metodou pro diagnózy N18.3, N18.4, N18.9, N18.5 a E83.3. Povolena frekvence je jedenkrát za čtvrtletí.<sup>10</sup> V současné době je toto vyšetření dostupné na specializovaných pracovištích laboratorní medicíny (zřejmě dosud největší zkušenosti, publikované zatím jen částečně,

má Ústav klinické biochemie a diagnostiky ve FN Hradec Králové, ale metoda se rozvíjí a zavádí i na dalších pracovištích). Ve spolupráci s biochemiky a osteology získávají nefrologové první vlastní validní zkušenosti.

*Práce S. Dusilové Sulkové byla podpořena projektem Progres Q40-14. Práce M. Kalousové na téma FGF-23 byla podpořena výzkumnými záměry RVO VFN 64165 a Progres Q25. Obě autorky se podílely na přípravě článku rovným dílem.*

### LITERATURA

1. Årnlöv J, Carlsson AC, Sundström J, et al. Serum FGF-23 and risk of cardiovascular events in relation to mineral metabolism and cardiovascular pathology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:781–786.
2. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor 23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2205–2215.
3. Erben RG. Update on FGF23 and Klotho signaling. *Mol Cell Endocrinol* 2016;432:56–65.
4. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;82:737–747.
5. Perwad F, Portale AA. Vitamin D metabolism in the kidney: regulation by phosphorus and fibroblast growth factor 23. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:17–24.
6. Chonchol M, Greene T, Zhang Y, et al. Low vitamin D and high fibroblast growth factor 23 serum levels associate with infectious and cardiac deaths in the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:227–237.
7. Richter B, Faul C. FGF-23 action on target tissues – with and without klotho. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:169–206.
8. Navarro-García JA, Fernández-Velasco M, Delgado C, et al. PTH, vitamin D, and the FGF-23-klotho axis and heart: Going beyond the confines of nephrology. *Eur J Clin Invest* 2018;48(4). doi: 10.1111/eci.12902. Epub 2018 Feb 21.
9. Leaf DE, Siew ED, Eisenga MF, et al. Fibroblast growth factor 23 associates with death in critically ill patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:531–541.
10. Vyhláška č. 354/2017 Sb., částka 122/2017, platnost od 30. 10. 2017, účinnost od 1. 1. 2018.

# Infekce močového traktu (Klasifikace a současné možnosti terapie při rostoucí bakteriální rezistenci na antibiotika)

Doc. MUDr. Miroslava Horáčková, CSc.  
Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

## SOUHRN

Infekce močového traktu (IMT) se z hlediska terapie a diagnostiky dělí na nekomplikované (vyskytují se u jedinců bez predispozičních faktorů pro IMT) a komplikované, které se vyskytují u pacientů s celou škálou rizikových faktorů pro rozvoj močové infekce. Nekomplikované IMT jsou způsobeny ve většině případů uropatogenními kmeny *Escherichia coli*, jejichž zdrojem je střevní bakteriální rezervoár. Prakticky vždy jde o infekce komunitní. Komplikované IMT se rozvíjejí nejčastěji u starších polymorbidních jedinců s poruchou urodynamiky, často způsobenou obstrukcí vývodných močových cest na kterékoli jejich etáži. Jde velmi často o infekce nozokomiální. Jsou způsobeny širší škálou bakteriálních species a také kvasinkami. Léčba obou typů IMT je v současnosti významně ovlivněna extrémně rostoucí rezistencí bakteriálních kmenů na běžně užívaná antibiotika. Oba typy IMT recidivují, častěji komplikované formy. V přehledu uvádíme diagnostickou a léčebnou strategii jednotlivých typů IMT.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** infekce močového traktu – klasifikace – rezistence bakterií na antibiotika – antimikrobiální terapie

## Úvod

Infekce močového traktu (IMT) můžeme dělit na podkladě mnoha hledisek. Pro klinickou praxi je však nejúčinnější a obecně přijímané dělení na infekce nekomplikované, komunitní, které jsou takto klasifikovány při absenci jakýchkoli relevantních funkčních a anatomických anomálií močového traktu, funkčního poškození ledvin a konkomitantních chorob, jež mohou podporovat vznik IMT.<sup>1</sup> Terapeutický a diagnostický přístup k nekomplikovaným IMT je pak odlišný u populace zdravých netěhotných premenopauzálních žen, u sexuálně aktivních zdravých mužů, u zdravých těhotných žen a u zdravých postmenopauzálních žen.<sup>2</sup> U jedinců s nekomplikovanou IMT je vlastní systém obranyschopnosti proti bakteriální infekci neporušený a při vzniku infekce hraje důležitou roli virulence vyvolávajícího močového patogenu, která je rozhodujícím faktorem pro překonání imunitního systému hostitele. Významný faktor představuje u tohoto typu IMT porušení rovnováhy bakteriálního střevního a vaginálního ekosystému. Tato porucha (dysbióza) je

charakterizována potlačením komenzálních a přerůstáním uropatogenních kmenů bakterií.<sup>3</sup> Kromě užívání širokospektrých antibiotik, ať již indikované, nebo necíleně bez jednoznačné indikace, se mohou negativně uplatňovat další činitelé. U premenopauzálních sexuálně aktivních žen je rizikovým faktorem užívání spermicidních gelů, změna sexuálního partnera a zvýšený výskyt infekcí močového traktu u ženských pokrevních příbuzných v přímé linii (matky, sester, maternální babičky). U postmenopauzálních žen hraje rizikovou roli vyhasínající produkce estrogenů, u sexuálně aktivních mužů atypické sexuální praktiky. Bakteriální spektrum nekomplikovaných IMT je užší. Uplatňují se na prvním místě uropatogenní kmeny *Escherichia coli*, v menší míře *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae* a *Proteus mirabilis*. Ostatní močové patogeny se při vzniku nekomplikované IMT uplatňují jen velmi zřídka.<sup>4</sup>

Komplikované IMT vznikají u jedinců se širokou škálou predispozičních rizikových faktorů pro vznik infekce (v přehledu jsou uvedeny v **tab. 1**). V této skupině nemoc-

TAB. 1 Faktory predisponující jedince ke komplikované IMT<sup>5</sup>

### Anatomické změny močových cest

#### Vrozené

Stenóza odstupů močovodu  
Obstrukční refluxní megaureter  
Divertikl močového měchýře  
Chlopně uretry

#### Získané

Litiáza  
Tumory močového měchýře  
Zvětšená prostata  
Striktura uretry  
Gravidita  
Postoperační změny  
Postradiační změny

### Drenážní materiál

Nefrostomie  
Stent močovodu  
Močový katétr  
Epicystomický katétr

### Funkční změny močového systému

Oligo-/anurie při renální insuficienci  
Poruchy vyprazdňování močového měchýře  
Dysregulace detruzoru a sfinkteru močového měchýře

### Přidružená onemocnění

Špatně kompenzovaný diabetes mellitus s glykosurií  
Pozdní komplikace jaterní insuficience  
Pozdní komplikace renální insuficience  
Cystické choroby ledvin

### Poruchy imunity

Choroby spojené s dysregulací imunity  
Imunosupresivní terapie  
Chemoterapie  
Perioperační dysregulace imunity

ných zjišťujeme se zvyšující se prevalencí IMT způsobené nozokomiální infekcí bakteriemi rezistentními na dostupná antibiotika. Infekce vyvolané gramnegativními kmeny bakterií rezistentními na antibiotika představují jednu čtvrtinu až třetinu všech bakteriálních infekcí a velmi často jde o nozokomiální IMT.<sup>6</sup> Gramnegativní patogeny vykazují vysokou míru adaptability. Širokospektré betalaktamázy (extended-spectrum  $\beta$ -lactamase enzymes, ESBL) produkující bakteriální gramnegativní kmeny jsou rezistentní také na nebetalaktamová antibiotika (fluorochinolony, aminoglykosidy, kotrimoxazol).<sup>7</sup> Kromě bakteriálních kmenů produkujících ESBL (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) se objevují kmeny gramnegativních bakterií produkující karbapenemázu a multirezistentní (multi-drug-resistant) kmeny *Acinetobacter* a *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>6</sup>

### Nekomplikované IMT premenopauzálních zdravých žen

Nekomplikované IMT premenopauzálních žen se klinicky projevují jako cystitida. Klinické symptomy svědčící pro postižení dolních močových cest jsou pálení a řezání při močení – strangurie, bolest při močení a hlavně při domočování nad sponou stydkou – cystalgie, urgentní nucení na močení – urgencye – a časté močení – polakisurie (frekvence). Cystitida může být provázena mikro- i makrohematurií. Zvýšení hodnoty C-reaktivního proteinu (CRP) a jiné laboratorní známky zánětu nejsou přítomny, průběh je afebrilní. Cystitida vzniká vzestupem bakterií, které kolonizovaly okolí zevního ústí uretry, do močového měchýře. V případě, že zdrojem uropatogenních bakterií je porušený ekosystém vagíny, stěžují si ženy také na vaginální diskomfort (svědění, dyspareunie) často spojený s vaginálním výtokem. Pokud jde o první manifestaci cystitidy a dispenzarizující lékař je podrobně seznámen se

zdravotním stavem pacientky, stačí k potvrzení diagnózy přítomnost typických klinických příznaků. Diagnózu IMT lze podpořit vyšetřením moči ponorným proužkem, který v případě IMT prokazuje přítomnost leukocytů a bakterií. Bakteriologické vyšetření moči není při první atace nekomplikované cystitidy nutné. Nejsou nutné ani další diagnostické procedury. Při empirické léčbě volíme v první linii antimikrobiální léky zaručující dostatečnou koncentraci v moči.<sup>2</sup> Přehled antimikrobiálních léků, které jsou vhodné k perorálnímu použití při ambulantní léčbě nekomplikované cystitidy premenopauzálních zdravých žen, a doporučená délka léčby jsou uvedeny v tab. 2. V první volbě empirické antibakteriální léčby má přední místo nitrofurantoin a fosfomycin.<sup>8,9</sup> U žen trpících vaginálním diskomfortem a/nebo s přítomností vaginálního fluoru je současně třeba léčit ve spolupráci s gynekologem bakteriální vaginitidu. Důležitou součástí léčby jsou analgeti-

TAB. 2 Léčba nekomplikované cystitidy

Účinná látka	Dávkování	Délka léčby
Lék první volby (empirická léčba)		
nitrofurantoin	3–4× 100 mg	7 dní
fosfomycin	1× 3 000 mg	jednorázově
cefuroxim	2× 500 mg	5–7 dní
amoxicilin/klavulanát	3× 625 mg	5–7 dní
Lék druhé volby (cílená terapie podle ověření citlivosti na ATB)		
kotrimoxazol	2× 960 mg	3 dny
fluorochinolony		
- ciprofloxacin	2× 500 mg	3 dny
- ofloxacin	2× 200 mg – 2× 400 mg	3 dny

ATB – antibiotikum.

TAB. 3 Terapie nekomplikované pyelonefritidy

Účinná látka	Dávkování	Délka léčby
<b>Lék první volby (perorální) (empirická léčba)</b>		
- cefuroxim	2–3× 500 mg	10 dní
- amoxicilin/klavulanát	3× 1 g	10–14 dní
<b>Lék druhé volby (perorální) (cílená terapie podle ověření citlivosti na ATB)</b>		
- amoxicilin	3× 1–1,5 g	10–14 dní
- amoxicilin/klavulanát	2–3× 1 g	10–14 dní
- cotrimoxazol	2× 960 mg	10–14 dní
- ciprofloxacin	2× 500–750 mg	14 dní
- ofloxacin	2× 200–400 mg	14 dní
<b>Parenterální ATB (empirická terapie)</b>		
- amoxicilin/klavulanát	3× 1,2 g	10–14 dní
- cefuroxim	3× 1,5 g	10–14 dní
- piperacilin/tazobaktam	4× 4,5 g	10–14 dní
- ceftriaxon	1× 2 g	7–10 dní
- cefotaxim	3× 2 g	7–10 dní
<b>Parenterální ATB (cílená terapie podle ověření citlivosti na ATB)</b>		
- amoxicilin/klavulanát	3× 1,2 g	10–14 dní
- ceftazidim (jen <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	3× 1–2 g	7–10 dní
- cefepim (jen <i>Enterobacter cloacae</i> )	2–3× 1–2 g	7–10 dní
- imipenem/cilastatin (jen kmeny ESBL)	3× 1 g	7–10 dní
- meropenem (jen kmeny ESBL)	3× 1 g	7–10 dní
<b>Jednorázová suplementární parenterální léčba</b>		
- ceftriaxon	1× 2 g	v úvodu perorální léčby
- ertapenem	1× 1 g	v úvodu perorální léčby
- gentamicin	1× 5–7 mg/kg	v úvodu perorální léčby
- amikacin	1× 15–20 mg/kg	v úvodu perorální léčby

ATB – antibiotikum; ESBL – širokospektré betalaktamázy (extended-spectrum  $\beta$ -lactamase enzymes).

ka/spasmolytika při významně vyjádřených dysurických obtížích.

Závažnější formou nekomplikované IMT u premenopauzálních žen je akutní pyelonefritida. Vzniká podobně jako cystitida ascendentní cestou, tedy vzestupem bakterií z močového měchýře do ledvinového parenchymu. Akutní pyelonefritidě mohou předcházet příznaky cystitidy, ale není to pravidlem. Až 20 % patientek nemá před vypuknutím symptomů pyelonefritidy příznaky infekce dolních močových cest.<sup>10</sup> Nástup klinických příznaků je náhlý a vyznačuje se zimnicí, třesavkou a horečkou, provázenou často bolestí v jedné nebo v obou bederních krajinách. Přítomnost pyurie (patologické množství leukocytů v močovém sedimentu) je nálež svědčící pro pyelonefritidu s vysokou senzitivitou v přítomnosti výše uvedených klinických symptomů. Absence pyurie by měla klinika vést k úvaze o jiné příčině obtíží (akutní cholecystitida, appendicitida, urolitiáza, trombóza renální žíly, záněty v malé pánvi, onemocnění paraspinálních svalů). Mikrobiologické vyšetření moči není u první ataky nezbytně nutné, ale pokud je vyšetření z hlediska transportu do mikrobiologické laboratoře logisticky schůdné, je vhodné je před empirickým zahájením antibiotické léčby provést. Nález slouží nejenom k potvrzení IMT, ale především pro snadnější cílenou volbu antibiotika v případě selhání empirické antimikrobiální

léčby. Platí to zejména při volbě perorálního antibiotika, u kterého je lokálně zaznamenána významná rezistence mikrobů na daný antimikrobiální přípravek (> 20%). V nemocničním prostředí by nemělo chybět vyšetření hemokultury. Významná elevace hodnot laboratorních parametrů zánětu (leukocytóza a významný vzestup CRP) je pro akutní pyelonefritidu zcela typická. Klinická prezentace akutní pyelonefritidy má široký rozptyl od mírné bolesti v bederní krajině se středně zvýšenou teplotou bez alterace celkového stavu po sepsi u fulminantně probíhající infekce. Celková nevolnost provázející pyelonefritidu může vést k dehydrataci a k mírné poruše glomerulární filtrace prerenální etiologie. Tato symptomatologie je indikací pro hospitalizaci, při které je kromě antibiotické léčby důležitá parenterální hydratace. Ambulantní léčba je možná u žen s méně závažnou symptomatologií, které nemají příznaky dehydratace a s ní spojené prerenálně podmíněné poškození renální funkce.<sup>10</sup> U dehydratovaných žen trpících nevolnostmi, které nejsou schopny užívat perorální antibiotika ani přijímat dostatečné množství tekutin *per os*, je správnějším přístupem hospitalizace, při které můžeme snadno vstupně provést ultrasonografické vyšetření vylučující obstrukci močových cest nebo přítomnost doposud nedignostikovaného ledvinového onemocnění (například polycystické choroby ledvin). V případě pyelonefritidy

volíme především antibiotika, která mají dobrý průnik do ledvinové tkáně. Přehled antibiotik pro ambulantní perorální léčbu a nemocniční parenterální léčbu akutní nekomplikované pyelonefritidy u premenopauzálních zdravých žen a doporučenou dobu podávání antibiotik uvádíme v **tab. 3**. Pro narůstající rezistenci komunitních bakteriálních kmenů izolovaných z moči mikrobiologové nedoporučují dále používat jako empirickou terapii kotrimoxazol a fluorochinolony. Empirická volba antibiotika bez ohledu na nedávnou lokální situaci rezistence mikrobiálních původců IMT na antibiotika významně zvyšuje riziko selhání terapie. U pacientek, které byly odeslány ambulantním lékařem do nemocnice, jsou však z klinického hlediska únosné pro ambulantní léčbu empiricky voleným perorálním antibiotikem, ale lokální situace poukazuje na zvýšené riziko rezistence mikrobů na toto zvolené antibiotikum, lze použít taktiku jednorázové nebo krátce trvající suplementární terapie širokospektrým antibiotikem s dlouhým biologickým poločasem (ceftriaxon, gentamicin, amikacin, ertapenem).<sup>10</sup> Empiricky dobře zacílená antibiotická léčba vede ke zlepšení klinického stavu v průběhu 24 až 48 hodin. Pokud se klinický stav v průběhu tohoto časového intervalu nezlepší, nebo se dokonce zhorší, je třeba pomýšlet na komplikace (obstrukce močových cest, intraparenchymový nebo para-/perirenální absces). V takovém případě je jednoznačně indikována hospitalizace a podrobné urologické vyšetření, včetně CT.

### Nekomplikované IMT u sexuálně aktivních mužů

Infekce močového traktu u sexuálně aktivních mužů je méně častá, protože jsou před ascendentní infekcí chráněni delší anatomicou uretrou a antibakteriálním působením prostatického sekretu. Proto je IMT mužů tradičně posuzována jako komplikovaná. Nekomplikovaná IMT se však u sexuálně aktivních mužů, především ve věkovém rozmezí 15–50 let, rovněž vyskytuje. Rizikovým faktorem je homosexualita, nezvyklé sexuální praktiky a promiskuita. Při vyhodnocení močového mikrobiologického nálezu je nutné brát v potaz fyziologický bakteriální ekosystém přední uretry, která je osídlena *Staphylococcus epidermidis*, enterokoky a difteroidy. Naproti tomu kmeny *Escherichia coli*, *Proteus* species, nepatogenní kmeny neisserií a viridující streptokoky se vyskytují zřídka.<sup>11</sup> Bakterie, které jsou schopné adherovat k uroepitelu, mohou způsobit cystitidu a proniknout do parenchymových tkání močového traktu a způsobit nejenom akutní pyelonefritidu, ale také akutní prostatitidu. Asi u třetiny mužů s akutní prostatitidou současně probíhá pyelonefritida. Akutní bakteriální prostatitida je nejčastěji zapříčiněna vysoce virulentními uropatogenními kmeny *Escherichia coli*. Tyto kmeny mají tendenci vytvářet v prostatické tkáni biofilm, což je spojeno s obtížnou eliminací infekce antibiotiky. Trvá-li perzistence bakterií v prostatické tkáni déle než tři měsíce, přechází onemocnění do chronického stadia. Bakterie kolonizující tkáň prostaty v biofilmu nemusejí být přítomny v prostatickém sekretu ani v moči, a pro-

to je chronická prostatitida hůře diagnostikovatelná.<sup>11</sup> Akutní infekce parenchymových orgánů je provázána klinicko-laboratorním obrazem zánětu – horečkou, vysokou hodnotou CRP a pyurií. Při diferenciální diagnostice akutní prostatitidy je třeba pomýšlet i na jiný fokus infekce, zejména na pararektální absces. U mladých sexuálně aktivních mužů s rizikovým sexuálním chováním, kteří mají při negativním bakteriologickém močovém nálezu pyurii, je nutné pomýšlet na infekce způsobené *Neisseria gonorrhoeae* a *Chlamydia trachomatis*.<sup>11</sup> I při první epizodě IMT je nutné zevrubné anamnestické vyšetření zacílené na rizikové faktory IMT. Není chybou požadovat urologické vyšetření v případě zjištění rizikových faktorů IMT a při podezření na prostatitidu nebo speciální kultivační vyšetření v případě podezření na sexuálně přenosné infekce. Z výše uvedených důvodů je vždy vhodné mikrobiologické vyšetření moči před zahájením antibiotické léčby. Výběr antibiotik pro léčbu akutní cystitidy a pyelonefritidy se řídí stejným doporučením jako u mladých sexuálně aktivních žen. V případě akutní infekce prostaty urogenitálními mykoplazmaty a *Chlamydia trachomatis* volíme přednostně makrolidová antibiotika (erytromycin, klaritromycin, azitromycin), která vykazují *in vitro* i *in vivo* lepší aktivitu proti bakteriálnímu biofilmu.<sup>12</sup> Makrolidy lze proto také užít v kombinaci s cílenou antibiotickou léčbou k terapii akutní kolibacilární prostatitidy. Antibiotická léčba prostatitidy vyžaduje delší dobu, zpravidla několik týdnů.

### Nekomplikované IMT u zdravých těhotných žen

Asymptomatická bakteriurie (ABU) a cystitida jsou u těhotných žen rizikovým faktorem pro vznik akutní pyelonefritidy (20–40 % žen s ABU má vyšší riziko vzniku pyelonefritidy ve třetím trimestru a v časném postpartálním období). Ženy, které prodělaly v třetím trimestru gravidity akutní pyelonefritidu, mají vysoké riziko předčasného porodu novorozence s nízkou porodní hmotností. Infekce močového traktu v graviditě zvyšují riziko úmrtnosti plodu. Hormonálními změnami podmíněná dilatace horních močových cest, snížená kapacita močového měchýře, snížená koncentrační schopnost ledvin vedoucí ke snížené močové koncentraci přirozených antimikrobiálních produktů a gestační diabetický syndrom vysvětlují ABU a IMT u těhotných. V našem zdravotním systému patří pátrání po asymptomatické bakteriurii v 16. týdnu gravidity k základnímu vyšetření. Asymptomatická bakteriurie u těhotných je vždy indikací k antibiotické léčbě. Antibiotickou léčbu je nutné vždy usměrňovat výsledkem antibiogramu. Kontrola účinnosti antibiotické léčby je indikována do konce těhotenství. Při výběru antibiotika je třeba vzít na vědomí, že fluorochinolony jsou v graviditě kontraindikovány, kotrimoxazol a nitrofurantoin jsou kontraindikovány v prvním trimestru gravidity a ve druhé polovině třetího trimestru. Bezpečný je po celou dobu gravidity fosfomycin.<sup>13</sup> U gravidních žen s diagnózou akutní pyelonefritidy, zejména ve třetím trimestru gravidity, je vždy indikována léčba za hospitalizace parenterálně podá-

vanými antibiotiky. Výběr antibiotik je ovlivněn zvažováním rizika antimikrobiální léčby pro plod na jedné straně a na druhé straně rizikem septikemie a jejími následky pro matku při fulminantní akutní pyelonefritidě. Za relativně bezpečná pro plod jsou považována antibiotika, u kterých nebylo prokázáno riziko pro plod v animálních studiích, ale nejsou dostatečná data ve studiích u lidí. K těmto antibiotikům patří amoxicilin/klavulanát, antibiotikum, které je účinné v léčbě IMT způsobené enterokoky a některými kmeny gramnegativních bakterií, piperacilin/tazobaktam je účinný na stejné spektrum bakterií jako amoxicilin/klavulanát. Do stejné kategorie patří cefalosporiny (ceftriaxon, cefepim), které jsou účinné při léčbě akutní pyelonefritidy způsobené gramnegativními bakteriemi a některými grampozitivními koky. Pro léčbu akutní pyelonefritidy, kterou vyvolaly multirezistentní gramnegativní bakterie, lze použít relativně bezpečně karbapenemy (imipenem, meropenem), při závažném průběhu provázeném urosepsí také ceftolozan/tazobaktam a ceftazidim/avibaktam. Naproti tomu jsou aminoglykosidy (gentamicin a amikacin), antibiotika, u kterých bylo prokázáno riziko pro plod v animálních studiích a která k léčbě pyelonefritidy těhotných žen nelze používat.<sup>10</sup>

### Nekomplikované IMT u postmenopauzálních žen

Postmenopauzální ženy trpí infekcemi močových cest častěji než ženy ve fertilním věku. Hlavním faktorem přispívajícím k častějšímu výskytu IMT u této populace jsou hormonální změny. Estrogeny jsou důležité pro udržení acidity vaginálního prostředí. Nedostatek estrogenů podmiňuje zhoršení kvality poševní sliznice a změny pH vedou k vaginální dysbióze (acidita vaginálního prostředí je důležitá pro normální růst *Lactobacillus* species). Správná diagnóza IMT postmenopauzálních žen je mnohdy obtížná pro častý výskyt genitourinárního syndromu v menopauze (dříve označovaný jako vulvovaginální atrofie, atrofická vaginitida, urogenitální atrofie). Genitourinární syndrom v menopauze (GSM) představuje plejádu symptomů vzniklých na podkladě hypoestrogenismu. Genitourinární syndrom v menopauze může imitovat IMT svými urologickými symptomy (bolest nad sponou stydkou nebo v malé pánvi, časté a urgentní nucení na močení, postmiktální odkapávání moči, nykturie, stresová inkontinence moči, dysurie, hematurie).<sup>14</sup> Dalším faktorem ztěžujícím správnou diagnózu IMT je asymptomatická bakteriurie. Incidence ABU je v obecné populaci 3,5 % a stoupá na 16–18 % u žen starších 70 let a některé longitudinální studie dokumentují výskyt ABU dosahující až 50 % u velmi starých žen.<sup>15</sup> Genitourinární syndrom v menopauze postihuje 40–50 % postmenopauzálních žen a spolu s asymptomatickou bakteriurií zvyšuje pravděpodobnost nesprávné diagnózy IMT, inadekvátní antibiotické léčby se všemi důsledky selekce multirezistentních bakteriálních kmenů a zvýšeného výskytu nežádoucích účinků antibiotické terapie.<sup>14</sup>

Diagnóza nekomplikované IMT postmenopauzálních žen předjímá absenci typických predispozičních faktorů

IMT, signifikantní bakteriologický močový nález provázený pyurií a symptomatologií typickou pro cystitidu nebo pyelonefritidu. Avšak klinický obraz IMT závisí do značné míry na tom, zda jde o soběstačné ženy žijící v komunitě, nebo o pacientky zdravotnických zařízení či klientky ošetrovatelských ústavů. Od toho se také odvíjí spektrum příznaků. U mladých soběstačných postmenopauzálních seniorek se IMT projevuje typickými příznaky cystitidy nebo pyelonefritidy, podobně jako u premenopauzálních žen. Léčebná a diagnostická strategie je u soběstačných žen z komunity stejná jako u žen fertilních. To znamená, že empiricky lze volit tatáž antibiotika. Krátká antibiotická terapie v případě cystitidy je stejně účinná a je spojena s menším výskytem nežádoucích účinků.<sup>16</sup> U nesoběstačných hospitalizovaných žen nebo klientek ošetrovatelských ústavů se může IMT projevovat zcela atypicky narůstající letargií, amentně-delirantními stavy, anorexií a průběhem bez vysoké horečky při probíhající pyelonefritidě.<sup>17</sup> Vzhledem k této často netypické symptomatologii je nutné na možnost IMT pomýšlet, pokud se symptomy vyvíjejí akutně. I když nezjistíme jednoznačnou přítomnost relevantních chorob zvyšujících riziko vzniku IMT, ať již interních, nebo urologických, je správnější posuzovat IMT u této skupiny žen spíše jako komplikovanou. Bakteriologické vyšetření před zahájením terapie je správným postupem, protože lze přesněji zacílit antibiotickou léčbu. Netypická symptomatologie a možnost jiné příčiny výše popsaných symptomů je indikací ke zdrženlivému přístupu k antibiotické léčbě. Vzhledem k často současné přítomnosti dehydratace a dalších poruch vnitřního prostředí je na prvním místě parenterální hydratace izotonickými roztoky s případnou suplementací koncentráту KCl při hypokalemii, posouzení adekvátnosti chronicky podávané diuretické terapie a psychoaktivních látek, včetně hypnotik a opioidních analgetik. Pakliže je klinický stav po řádné rehydrataci a úpravě farmakoterapie neměnný a trvá podezření na IMT, je namísto antibiotické terapie zacílená podle výsledku mikrobiologického vyšetření moči a hemokultury podle antibiogramu. Volba antibiotik by měla respektovat přidružená onemocnění a lokální stav rezistence mikrobů na běžně užívaná antibiotika.<sup>15</sup>

### Komplikované IMT

Komplikované IMT se projevují jako cystitida (u mužů také chronická prostatitida, cystoprostatitida) nebo pyelonefritida a prakticky vždy lze v anamnéze, včetně prostudování zdravotní dokumentace a zevrubného klinického vyšetření, najít relevantní interní a/nebo urologické rizikové faktory pro IMT. Čím je pacient starší a čím větším počtem onemocnění trpí, tím více se setkáváme s atypickou symptomatologií IMT. Klinicko-laboratorní příznaky typické pro pyelonefritidu mladých žen a mužů nebývají přítomny. Až u 30 % nemocných se symptomatologií infekce dolních močových cest je přítomna infekce i v ledvinách. Nemocní si stěžují na nechutenství, nauzeu a plynatost. Zvýšení tělesné teploty

i při probíhající pyelonefritidě může být pouze v pásmu subfebrilií a hodnota CRP je zvýšena mírně nebo středně. U polymorbidních pacientů, kteří jsou častěji hospitalizováni, se stále častěji setkáváme s nozokomiálními infekcemi vyvolanými rezistentními kmeny bakterií. U starších mužů se zvyšuje prevalence chorob prostaty, které mohou vyvolat subvezikální obstrukci. Častou příčinou komplikované IMT je u nich dlouhodobá katetrizace močového měchýře, která je považována za definitivní řešení subvezikální obstrukce zvětšenou prostatou. U těchto mužů je málo pomýšleno na možnost chronické prostatitidy nebo prostatocystitidy. Zvětšená prostata s kalcifikacemi v USG nebo CT nálezu je často jediným důkazem tohoto onemocnění. Močový bakteriologický nález a hemokultury mohou být negativní. Spektrum bakterií vyvolávajících IMT je mnohem širší v porovnání s mladšími jedinci s nekomplikovanou formou IMT. Na prvním místě se stále vyskytují kmeny *Escherichia coli*, ale častěji jde o kmeny s menší virulencí. Uplatňují se i další gramnegativní bakterie, grampozitivní bakterie, a především u diabetických pacientů mohou být v moči přítomny kvasinky. Závažnou formou cystitidy je emfyzematózní cystitida. Tato forma cystitidy je spojena s bakteriální infekcí podmíněnou tvorbou plynu ve stěně močového měchýře. Pokud není radikálně urologicky léčena, jde o život ohrožující komplikaci. Riziková jsou nemocní s diabetes mellitus, imunokompromitovaní pacienti a jedinci s abnormalitami močových cest, s močovou obstrukcí a s dlouhodobě zavedeným močovým katétre. S chronickou obstrukcí horních močových cest podmíněnou pyelolitiazou může být spojena další vzácná forma IMT – xantogranulomatózní chronická pyelonefritida. Proces bývá jednostranný, je spojen se selháním ledvin a jediným řešením je nefrektomie postižené ledviny.<sup>18</sup> Pacienti s komplikovanými IMT vyžadují hospitalizační péči. Bakteriologické vyšetření moči a hemokultur, včetně antibiogramu se stanovením minimální inhibiční koncentrace, je před zahájením antibiotické terapie nezbytné. Pokud není příčina IMT zjevná, je třeba provést podrobné vyšetření zobrazovacími metodami a zevrubné vyšetření urologické. Volba antibiotika u komplikovaných forem IMT musí být cílená, tedy respektovat výsledek močového bakteriologického vyšetření, antibiogramu a minimální inhibiční koncentrace. Antimikrobiální léčba komplikovaných IMT je často obtížná pro narůstající počet gramnegativních bakteriálních kmenů produkujících ESBL a karbapenemázu. Je proto vhodné pro iniciační terapii volit parenterální podávání antibiotik. V první volbě zůstávají piperacilin/tazobaktam a cefalosporiny 3. generace. Jsou většinou aktivní proti fluorochinolon-rezistentním kmenům gramnegativních bakterií. Ceftriaxon a cefotaxim nejsou vhodné pro terapii IMT způsobených kmeny *Pseudomonas aeruginosa*. Ceftazidim je vyhrazen pro terapii IMT způsobené *Pseudomonas aeruginosa*. Karbapenemy jsou aktivní vůči gramnegativním bakteriálním kmenům rezis-

tentním na ceftriaxon-cefotaxim, piperacilin/tazobaktam a fluorochinolon-rezistentním gramnegativním bakteriálním kmenům.<sup>10,19,20</sup> Ceftozolam/tazobaktam je rezervou pro léčbu IMT, které jsou způsobeny multirezistentními gramnegativními bakteriemi. Ceftazidim/avibaktam je nadějí pro restituci protibakteriální aktivity ceftazidimu. Oba posledně jmenované přípravky jsou vyhrazeny pro nemocné s život ohrožující sepsí. Aminoglykosidy by neměly být používány v monoterapii. Účinnost antibakteriální léčby je nutné kontrolovat opakovaným mikrobiologickým vyšetřením.

### Recidivující a perzistující IMT

Akutní IMT mohou recidivovat. Tento fenomén se nazývá rekurence. Rekurující IMT je definována jako dvě a více symptomatických epizod v časovém rozmezí šesti měsíců nebo tři a více symptomatických epizod v průběhu 12 měsíců. Rekurující nekomplikovaná IMT je většinou reinfekcí, při které je původce infekce odlišný od toho, který vyvolal infekci původní. Až u 25 % zdravých žen, které prodělaly akutní cystitidu, se později rozvine reinfekce. Pouze u malého procenta z nich dojde, většinou časně, k relapsu, který způsobí identický kmen bakterie jako u infekce původní. V případě reinfekcí je zdrojem patogenních bakterií porušený vaginální nebo střevní mikrobiom. Jde o poruchu mikrobiálního ekosystému vyznačující se potlačením růstu komenzálních bakterií (dysbióza). Zasluhu na tom má především opakovaná a necílená léčba širokospektrými antibiotiky, v jejímž důsledku dochází k selekci virulentních uropatogenních kmenů bakterií.<sup>3</sup> Proto je třeba při terapii akutní nekomplikované IMT volit antibiotika, která dosahují vysokých močových koncentrací v močových cestách v případě cystitidy nebo s vynikajícím průnikem do tkáně ledvin v případě akutní pyelonefritidy. Současně je třeba mít na paměti lokální stav rezistence na antibiotika u bakterií izolovaných z moči nemocných s komunitními infekcemi. Součástí léčebné taktiky je také co nejkratší antimikrobiální terapie. V průběhu antibiotické terapie i po jejím ukončení je možné posilovat reparaci střevního a vaginálního bakteriálního ekosystému probiotiky. Novinkou v prevenci reinfekcí uropatogenními kmeny *Escherichia coli* je terapie manosidy. Jde o malé molekuly s antiadhezivní účinností, které napodobují přirozené receptory hostitele pro fimbrie uropatogenních kmenů *Escherichia coli*.<sup>21</sup>

U komplikovaných IMT jsou rekurence častěji relapsem, který předpokládá přežívání uropatogenních bakterií ve tkáních organismu hostitele. Bakterie mají tendenci tvořit polymikrobiální agregáty – biofilm. Bakteriální biofilm je mikrobiální komunita „zabudovaná“ do hostitelské tkáně, většinou do buněk povrchových vrstev epitelu. Mikroorganismy jsou schopny produkovat extracelulární polymerický matrix, který slouží jako rezervoár nutrientů a zároveň vytváří bariéru proti antibakteriálním vlivům prostředí hostitele a účinku antibiotik. V biofilmu mohou přežívat odlišné bakteriální species, mezi kterými dochází k interakcím, jež mění vlastnosti mikrobiálních buněk

v porovnání s jejich planktonickými protějšky. Tvorba polymikrobiálních biofilmů je usnadněna přítomností cizorodých materiálů v močových cestách, jako jsou močové katetry a stenty. Tvorba bakteriálních biofilmů je významným faktorem rezistence a představuje perzistující fokus infekce. Diagnostika je obtížná, protože konvenční mikrobiologické metody nejsou schopny prokázat infekční agens, a tím je znemožněna optimální léčebná strategie. Bakterie se mohou aktivně od biofilmu odloučit a být příčinou relapsu IMT. Problematika bakteriálních biofilmů je ústředním bodem etiopatogeneze IMT asociovaných s močovými katetry a stenty a pro tento typ IMT je v současném odborném písemnictví vžitý název CAUTI (catheter associated urinary tract infection). Výzkum látek schopných narušit bakteriální biofilm a umožnit léčbu fokusu infekce antibiotiky je intenzivní, nedospěl však ještě k širšímu klinickému využití.<sup>21–24</sup>

## Závěr

Z diagnostického a terapeutického hlediska je rozlišení na nekomplikované a komplikované formy IMT optimálním postupem. V terapii IMT je současně největším problémem narůstající rezistence mikrobiálních kmenů na antibiotika. Infekce močového traktu nejsou banálním „uroinfektem“. Je třeba je přesně klasifikovat a podle klasifikace léčit. Bez tohoto přístupu pouze přispíváme k šíření rezistence mikrobů na antimikrobiální léčbu. Volba antibiotické terapie přitom musí být přísně individuální, zohledňující věk, pohlaví, přidružená onemocnění a riziko nozokomiální infekce. Karbapenemy a nové kombinace cefalosporinů s inhibitory betalaktamáz by měly zůstat vyhrazeny pro závažné formy IMT spojené s bakteriemií a sepsí.

*Za připomínky k volbě antibiotické léčby děkuji MUDr. Elišce Bébrové (Mikrobiologický ústav 2. LF UK a FN v Motole).*

## LITERATURA

1. Cai T, Verze P, Brugnolli A, et al. Adherence to European Association of Urology Guidelines on prophylactic antibiotics: an important step in antimicrobial stewardship. *Eur Urol* 2016;69:276–283.
2. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, et al. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on epidemiology, diagnostics, therapy, prevention, and management of uncomplicated urinary tract infections in adult patients: Part 1. *Urol Int* 2018;100:263–270.
3. Spaulding CN, Klein RD, Schreiber HL, et al. Precision antimicrobial therapeutics: the path of least resistance? *NPJ Biofilms and Microbiomes* 2018;4:4.
4. Li R, Leslie SW. Cystitis; StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018. 2018 Jan 26.
5. Sester U. Harnwegsinfektionen. *Der Nephrologe* 2012;4:289–297.
6. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centres for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34:1–14.
7. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8:159–166.
8. Hutter A, Verhaegh EM, Harbarth S, et al. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:3178–3183.
9. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, et al. 2017 Update of the German Clinical Guideline on epidemiology, diagnostics, therapy, prevention, and management of uncomplicated urinary tract infections in adult patients: Part 2. *Urol Int* 2018;100:271–278.
10. Johnson JR, Russo TA. Acute pyelonephritis in adults. *N Engl J Med* 2018;378:48–59.
11. Steenackers HP, Parijs I, Dubey A, et al. Experimental evolution in biofilm populations. *FEMS Microbiol Rev* 2016;40:373–397.
12. Ichimiya T, Takeoka K, Hiramatsu K, et al. The influence of azithromycin on the biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. *Chemotherapy* 1996;42:186–191.
13. Mannucci C, Dante G, Miroddi M, et al. Vigilance on use of drugs, herbal products, and food supplements during pregnancy: focus on fosfomycin. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;17:1–4.
14. Gandhi J, Chen A, Dagur G, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:704–711.
15. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infection in older women. *JAMA* 2014;311:844–854.
16. Vogel T, Verreaut R, Gourdeau M, et al. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *CMAJ* 2004;170:496–473.
17. Matthews SJ, Lancaster JW. Urinary tract infection in elderly population. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9:286–309.
18. Marinacci LX, Rosales I. Xantogranulomatous pyelonephritis. *N Engl J Med* 2018;378:940.
19. Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infection in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med* 2017;129:242–258.
20. Golan Y. Empiric therapy for hospital-acquired, gram-negative complicated intra-abdominal and complicated urinary tract infection: a systematic literature review of current and emerging treatment option. *BMC Infect Dis* 2015;15:313–320.
21. Spaulding CN, Klein R, Ruer S, et al. Selective depletion of uropathogenic *E. coli* from the gut by a FimH antagonist. *Nature* 2017;546:528–532.
22. Römling U, Balsaroble C. Biofilm infection, their resilience to therapy and innovative treatment strategies. *J Int Med* 2012;272:541–561.
23. Delcaru C, Alexandru I, Podgoreanu P, et al. Microbial biofilms in urinary tract infections and prostatitis: etiology, pathogenicity and combating strategies. *Pathogens* 2016;5:65.
24. Delcaru C, Podgoreanu P, Alexandru I, et al. Antibiotic resistance and virulence phenotypes of recent bacterial strains isolated from urinary tract infections in elderly patients with prostatic disease. *Pathogens* 2017 May 31;6(2). pii: E22. doi: 10.3390/pathogens6020022.

# Koncentrace kreatininu jako prediktor perzistentního poškození ledvin a mortality u ambulantních pacientů s jaterní cirhózou

Cullaro G, Park M, Lai JC. "Normal" Creatinine Levels Predict Persistent Kidney Injury and Waitlist Mortality in Outpatients with Cirrhosis.

*Hepatology* 2018 Apr 26. doi: 10.1002/hep.30058. [Epub ahead of print]

Akutní poškození ledvin (AKI) je významnou determinantou ovlivňující přežití u hospitalizovaných pacientů s jaterní cirhózou. Příčiny renální dysfunkce mohou být funkční (tranzitorní poškození při alteraci perfuze) i strukturální (ireverzibilní poškození renálního parenchymu). Bez ohledu na příčinu poškození má AKI vliv na přežití. To se týká zejména ireverzibilních AKI, u kterých je 30denní mortalita až 10násobně vyšší oproti mortalitě u pacientů s jaterní cirhózou bez akutního poškození ledvin. Většina studií zabývajících se AKI u cirhotických pacientů studovala hospitalizované pacienty, u kterých je využití preventivních strategií zabráňujících vývoji AKI do chronické renální insuficience již limitováno. Cílem zmiňované studie byla identifikace rizikových faktorů vývoje akutního poškození ledvin u cirhotických pacientů v rámci ambulantní péče.

Jedná se o analýzu dat pacientů s jaterní cirhózou zařazených na čekací listinu k transplantaci jater, kteří byli ambulantně sledováni na transplantacním oddělení Univerzitní nemocnice v San Francisku v období mezi březnem 2012 a prosincem 2016. Zahrnutí pacienti byli prospektivně sledováni v rámci jiné studie, jejíž podmínkou byl věk  $\geq 18$  let. Do studie nebyli zařazeni pacienti s těžkou jaterní encefalopatií (Number Connection Test  $> 120$  s) pro nemožnost poskytnutí informovaného souhlasu, pacienti s hepatocelulárním karcinomem (transplantace bez závislosti na skóre MELD) a hemodialyzovaní pacienti, u nichž koncentrace kreatininu v séru nereflektuje renální funkci. Celkem bylo do studie zařazeno 385 pacientů s cirhózou, kteří byli sledováni 1,3 (0,7–2,3) roku a absolvovali 3 (2–4) ambulantní kontroly. Ženy byly zastoupeny ve 42 %, 63 % pacientů bylo bílé rasy, u 40 % bylo příčinou cirhózy jaterní selhání na podkladě chronické hepatitidy typu C (HCV). Medián věku pacientů byl 58 (50–63) let, skóre MELD 18 (15–22) a Childovo–Pughovo skóre bylo 8 (7–9). Diabetici tvořili 24 % pacientů, 34 % z nich mělo

hypertenzi. Výchozí hodnota kreatininu (baseline, bCr) byla definována jako nejnižší hodnota zaznamenaná během sledování; nejvyšší hodnotu kreatininu (peak, pCr) představovala maximální zaznamenaná hodnota. Delta kreatininu byl rozdíl mezi pCr a bCr. Akutní poškození ledvin bylo definováno jako vzestup koncentrace kreatininu v séru  $\geq 0,3$  mg/dl (26,5  $\mu$ mol/l) nebo vyšší o 50 % oproti výchozí hodnotě; perzistentní poškození ledvin jako elevace hodnoty kreatininu v séru  $\geq 0,3$  mg/dl oproti výchozí hodnotě při každém dalším klinickém záznamu. Tranzitorní poškození ledvin bylo definováno jako návrat sérové koncentrace kreatininu na hodnotu lišící se od bCr o méně než 0,3 mg/dl. Akutní poškození ledvin je klasifikováno do tří stadií podle výše vzestupu sérové koncentrace kreatininu: 1. stupeň: 150–200 %, 2. stupeň:  $> 200$ –300 %, 3. stupeň:  $> 300$  % nebo vzestup nejméně o 44  $\mu$ mol/l při výchozí hodnotě kreatininu v séru  $\geq 354$   $\mu$ mol/l nebo nutnost dialýzy. Pacienti byli kategorizováni do tří skupin na základě bCr:  $\leq 0,7$  mg/dl (62  $\mu$ mol/l), 0,7–0,97 g/dl (62–86  $\mu$ mol/l) a  $\geq 0,97$  mg/dl (86  $\mu$ mol/l) mělo 28 %, 38 % a 34 % pacientů. Medián bCr v jednotlivých skupinách byl 53 (45–56)  $\mu$ mol/l, 71 (66–78)  $\mu$ mol/l a 105 (92–115)  $\mu$ mol/l. Pacienti ve skupině s nejnižším bCr v porovnání s pacienty ve skupině s nejvyšším bCr byli mladší, častěji ženy, měli vyšší koncentraci celkového bilirubinu, ale nižší skóre MELD, méně často trpěli alkoholickou hepatitidou, hypertenzí, refrakterním ascitem a méně pacientů z této skupiny bylo léčeno diuretiky. Skupiny s nejnižším bCr a s nejvyšším bCr se nelišily v zastoupení jaterní encefalopatie a v koncentraci albuminu. U 143 (37 %) pacientů z celé kohorty byla zachycena nejméně jedna epizoda AKI. Epizoda AKI byla zaznamenána ve všech skupinách, míra zastoupení rostla se zvyšujícím se bCr (24 %, 37 %, 48 %,  $p = 0,001$ ). Akutní poškození ledvin 1. stupně se vyvinulo u 117 (82 %) pacientů, 2. stupně u 18 (13 %) pacientů a 3. stupně u osmi (6 %) pacientů.

Medián deltaCr během epizody AKI činil 42 (34–67)  $\mu\text{mol/l}$ . V univariantsní analýze byly jako významné rizikové faktory pro vývoj AKI ukázány refrakterní ascites (poměr rizik [HR] 1,95), Childovo–Pughovo skóre (HR 1,14/bod), skóre MELD (HR 1,1/bod), furosemid (HR 1,2/25 mg), spironolakton (HR 1,1/25 mg) a bCr (HR 1,6/1 mg/dl, tj. 88,4  $\mu\text{mol/l}$ ). Oproti skupině s nejnižším bCr riziko vývoje AKI ve skupinách s vyšším bCr rostlo; HR 2,32 pro bCr 0,7–0,97 mg/dl, HR 2,93 pro bCr > 0,97 mg/dl ( $p < 0,001$ ). V multivariantsní analýze zůstaly významnými rizikovými faktory bCr (HR 1,7 na 1 mg/dl), furosemid (HR 1,21/25 mg) a přítomnost refrakterního ascitu. Ze 143 pacientů s AKI jich 18 (13 %) vyvinulo perzistentní poškození ledvin. To bylo zachyceno ve všech skupinách, ale predominantně ve skupině s nejvyšším bCr (HR 4,4, 24 %,  $p = 0,001$ ). U těchto pacientů, kde bylo zachyceno perzistentní poškození, byl významně vyšší deltaCr oproti těm, u kterých k trvalému poškození nedošlo (1,1 mg/dl vs. 0,45 mg/dl,  $p < 0,001$ ). Jako významné rizikové faktory pro vývoj perzistentního poškození ledvin v univariantsní analýze se ukázaly nealkoholická steatohepatitida (NASH) (HR 4,1), diabetes mellitus (HR 3,0), bCr (HR 3,0 na 1 mg/dl) a deltaCr (HR 2,1 na 1 mg/dl). Pacienti ze skupiny s nejvyšším bCr měli nejvyšší mortalitu na čekací listině (14 %, 19 %, 28 %,  $p = 0,03$ ). Mortalita

se nelišila mezi pacienty s epizodou a bez epizody AKI. Četnost transplantací mezi skupinami byla srovnatelná. U transplantovaných pacientů byl počet kombinovaných transplantací játra-ledvina nejvyšší ve skupině s nejvyšším bCr (HR 4 %, 0 %, 22 %,  $p = 0,002$ ). Při kvantitativní analýze rizik k určení vlivu výchozí koncentrace kreatininu a výskytu epizod AKI na mortalitu pacientů na čekací listině byly jako významné prediktory mortality zjištěny NASH (HR 2,27), bCr (HR 1,41 na 1 mg/dl), deltaCr (HR 1,41 na 1 mg/dl), Childovo–Pughovo skóre (HR 1,2 na 1 bod), skóre MELD (HR 1,05 na 1 bod). V multivariantsní analýze zůstaly rizikovými faktory NASH (HR 2,24) a bCr (HR 1,62 na 1 mg/dl).

Výsledky této studie potvrzují předchozí studie u hospitalizovaných pacientů s jaterní cirhózou, kdy bylo zjištěno, že pacienti s vyšší vstupní hodnotou kreatininu v séru se nacházejí ve vyšším riziku vývoje akutního selhání ledvin a následně vývoje trvalého poškození s vlivem na mortalitu pacientů. Tato studie jako jedna z mála publikovaných studií týkajících se ambulantních pacientů ukazuje na zvýšení rizika vývoje trvalého poškození ledvin v důsledku AKI i u pacientů se zdánlivě normální renální funkcí. Diuretika by u pacientů s jaterní cirhózou měla být používána obezřetně bez ohledu na renální funkci.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Pařková, Ph.D.

Renální dysfunkce je častou komplikací jaterní cirhózy a je asociována se špatnou prognózou. Důvodem je alterovaná systémová arteriální cirkulace s významnou splanchnickou vazodilatací a s extrahepatální vazokonstrikcí, unikátní stav specifický pro pokročilou cirhózu. Snížená renální funkce je funkční porucha, k níž dochází v důsledku hypoperfuze ledviny s následnou ischemizací; většinou, pokud je stav přechodný, po korekci hemodynamických abnormalit dojde k úpravě renální funkce bez reziduálního strukturálního poškození ledvin. Nicméně některá jaterní onemocnění jsou asociována s typickými chorobami ledvin. Pacienti s alkoholickou cirhózou jsou náchylní k IgA nefropatii, u pacientů s virovou hepatitidou typu C je patrný výskyt membranoproliferativní glomerulonefritidy typu 1 nebo kryoglobulinemie vedoucí k renálnímu poškození. Mimoto mnohá ze systémových onemocnění, např. vaskulitidy, postihují játra i ledviny a mohou vést k poruše funkce obou orgánů zároveň. Proto je u pacientů s jaterním onemocněním porucha renální funkce často přítomná, může akutně vzplanout nebo postupně progredovat a vést k postupnému poklesu funkce ledvin až k jejich selhání.

Renální selhání je u pacientů s jaterní cirhózou definováno jako vzestup hodnoty kreatininu v séru (sCr) o více než 26,5  $\mu\text{mol/l}$  během méně než 48 hodin nebo jako 50% vzestup oproti vstupní hodnotě. V dřívější definici byla ještě udána minimální hodnota sCr, které musela koncentrace kreatininu dosáhnout během vzestupu, a to 133  $\mu\text{mol/l}$ . Na rozdíl od do-

poručení KDIGO pro definici AKI je pro hodnocení akutního poškození ledvin u cirhotických pacientů vypuštěno hodnocení denní diurézy, protože ta je většinou u těchto pacientů s ascitem v důsledku retence sodíku a vody snížena. Mnoho z těchto pacientů má denní diurézu nižší než 500 ml, což je již pod úrovní diagnostického kritéria AKI, a přitom glomerulární filtrace může být téměř normální. Proto jsou pro stanovení diagnózy AKI u cirhotických pacientů používány pouze změny sérové koncentrace kreatininu. Nicméně u pacientů s dekompenzovanou cirhózou a s ascitem je patrný významný úbytek svalové hmoty, sCr může být přes významnou redukci glomerulární filtrace nízký v důsledku nízké syntézy kreatininu redukovanou svalovou masou. Tudíž dosažení sCr 130  $\mu\text{mol/l}$  ke stanovení diagnózy AKI může znamenat přehlédnutí mnoha pacientů s lehčí poruchou renální funkce. Tento fakt se může promítat i do komentované studie, kdy i ve skupinách s relativně normální hodnotou kreatininu v séru je patrný vliv na dlouhodobou funkci ledvin a na přežití. Pokud by autoři vyšetřili měřenou clearance kreatininu, pak by přinejmenším ve třetí skupině s nejvyšším bCr mohla být patrna již významněji snížená glomerulární filtrace.

Podle dosud publikovaných studií je renální dysfunkce patrná u 20–50 % pacientů s jaterní cirhózou hospitalizovaných pro komplikace základního onemocnění. Rozvoj AKI výrazně zvyšuje mortalitu těchto pacientů, ta se nadále zvyšuje se závažností AKI. U většiny pacientů se vyvine AKI 1. stupně

(50–80 %), do vyšších stadií AKI dospěje kolem 20 % pacientů. Mezi známé rizikové faktory asociované s progresí AKI patří jaterní encefalopatie, chronické onemocnění ledvin, těžké jaterní selhání, šokový stav, nízká koncentrace natria v séru, leukocytóza. Při porovnání cirhotických pacientů s refrakterním ascitem, u kterých se vyvinulo během hospitalizace AKI s obnovením renální funkce, a těch bez AKI byla jejich 30denní mortalita o 15 % vyšší než 7% mortalita těch, kteří žádné AKI neměli. U pacientů, u kterých nedošlo k obnovení renální funkce po AKI, bylo riziko úmrtí v 6. a 12. měsíci 6,3 a 4,6. Pacienti, u kterých došlo k obnovení funkce po AKI, měli riziko úmrtí stále významně dvojnásobně zvýšené. I pacienti s AKI, jejichž maximální koncentrace kreatininu v séru vystoupila pod hranici 133  $\mu\text{mol/l}$ , měli 30denní riziko úmrtí 3,5násobně vyšší než pacienti bez AKI.

Dosud nejvýznamnějším prediktorem vývoje AKI a přežití cirhotických pacientů se ukazuje míra vzestupu hodnoty kreatininu v séru. Proto by mělo být zvládnutí AKI zaměřeno na jeho časné rozpoznání a léčbu. Nejčastějšími přispívajícími faktory v rozvoji akutního poškození ledvin u pacientů s jaterní cirhózou jsou dehydratace v důsledku nadměrné diuretické terapie ascitu, vysoká dávka laktulózy, ztráty při gastrointestinálním krvácení, nefrotoxická medikace jako nesteroidní antirevmatika a kontrastní látky, a nejčastější příčina – bakteriální infekce.

Bakterie indukují uvolnění zánětlivých cytokinů, které narušují glomerulární mikrocirkulaci nebo mohou vést přímo k poškození renálních tubulárních buněk a vyvolat AKI. Všichni cirhotičtí pacienti s AKI s podezřením na jakoukoli infekci by měli být zajištěni empiricky antibiotiky. Pokud je to namístě, měla by jim být podána substituční léčba albuminem v dávce 1 g/kg tělesné hmotnosti do dávky 100 g. Kromě volumexpanzivní schopnosti působí albumin jako antioxidant, stabilizuje endoteliální funkce, spolupůsobí při odstraňování prozánětlivých a vazodilatačních působků, které přispívají k patogenezi AKI.

Závěrem lze s jistotou říci, že pacienti s jaterní cirhózou jsou rizikovou skupinou, co se týče akutního poškození ledvin. A to nejen pacienti hospitalizovaní, ale i pacienti v ambulantní péči. Riziko vývoje AKI a jeho průběhu závisí na renální funkci, proto by tyto pacienti měli být pečlivě sledováni s cílem včas rozpoznat a léčit akutní poškození ledvin.

#### LITERATURA

1. Wong F. Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:382–391.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2012;2(Suppl 1):1–138.
3. Angeli P, Gines P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015;64:531–537.
4. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2013;59:474–481.
5. Wong F, Leary JG, Reddy KR, et al. Acute kidney injury in cirrhosis: baseline serum creatinine predicts patient outcomes. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1103–1110.

# Těhotenství u pacientek s aHUS

Gaggl M, Aigner C, Csuka D, et al.

*Maternal and Fetal Outcomes of Pregnancies in Women with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. J Am Soc Nephrol 2018;29:1020–1029.*

Těhotenství představuje mimořádnou výzvu pro mateřský imunitní systém, protože musí na jedné straně zajistit ochranu plodu před patogeny a na straně druhé zabránit aloimunitnímu poškození plodu tím, že nastolí toleranci vůči paternálním antigenům. Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS) je onemocnění nejčastěji způsobené vrozenými, resp. dědičnými poruchami alternativní cesty komplementu či bílkovin, které tuto cestu regulují, a těhotenství je jedním ze stavů, jež mohou vyvolat vznik život ohrožující epizody aHUS. Atypický hemolyticko-uremický syndrom vázaný na těhotenství (tzv. pregnancy-related aHUS, p-aHUS) postihuje v obecné populaci přibližně jedno z 25 000 těhotenství,<sup>1</sup> což je ve značném kontrastu s 20% incidencí p-aHUS u žen s preexistujícím aHUS.<sup>2</sup> V klasické podobě se p-aHUS objevuje v poporodním období a v minulosti se předpokládalo pouze malý klinický dopad na stav plodu. Ukazuje se však, že preeklampsie, eklampsie a HELLP syndrom (zahrnující hemolýzu, zvýšení aktivity jaterních enzymů, nízké počty trombocytů) jsou všechno stavy úzce spojené s poruchami regulace komplementového systému a také s aHUS, jehož význam pro osud plodu se tak jeví jako závažnější. Každé těhotenství u žen v riziku by mělo být posuzováno individuálně a pečlivě plánováno, objektivních dokladů o skutečném riziku aHUS pro těhotné ženy i plod je však malé množství.

Cílem práce bylo získat údaje o průběhu těhotenství z dobře charakterizovaného souboru pacientek s aHUS z jednoho centra (Vienna Thrombotic Microangiopathy Cohort). Celkově byl vyhodnocen průběh 27 těhotenství u 14 žen, včetně devíti těhotenství u čtyř žen, které byly sledovány prospektivně. Koncem června 2015 vstoupilo do vídeňské kohorty TMA 92 pacientů. Soubor zahrnoval 30 (33 %) pacientů s aHUS (20 z nich byly ženy), jednoho pacienta s přítomností shiga toxinu produkovaného *Escherichia coli* (tzv. STEC-HUS) a 61 pacientů s jinými příčinami trombotické mikroangiopatie (TMA). Z celkem 20 žen s aHUS bylo 14 těhotných a celkově měly 27 těhotenství, z nichž devět těhotenství (u 4 žen) bylo sledováno prospektivně. Věk 14 žen, které otěhotněly v době stanovení diagnózy, byl  $29 \pm 12$  let (průměr  $\pm$  SD). Soubor 14 těhotných žen bylo možno rozdělit do tří pod-

skupin v závislosti na časovém vztahu mezi vznikem těhotenství a stanovením diagnózy aHUS. V podskupině A ( $n = 2$ ) byl aHUS diagnostikován v odstupu několika let (6, 14) před vznikem prvního těhotenství; v podskupině B ( $n = 5$ ) měly ženy alespoň jedno nekomplikované těhotenství před vznikem první epizody aHUS (medián časového odstupu = 6 let) a v podskupině C ( $n = 7$ ) se epizoda aHUS objevila v průběhu těhotenství či bezprostředně po jeho ukončení. V podskupině C se p-aHUS vyvinul u pěti žen v průběhu prvního těhotenství ( $2 \times$  v 2. trimestru,  $2 \times$  v 3. trimestru,  $1 \times$  v puerperiu) a u dvou žen došlo k vývoji p-aHUS až v průběhu druhého, resp. třetího těhotenství. Celkově bylo u 14 sledovaných osob s diagnózou aHUS sedm (26 %) těhotenství komplikováno vznikem epizody p-aHUS, zatímco 20 (74 %) těhotenství proběhlo bez komplikací. U tří pacientek byla epizoda TMA patrně vyvolána jedním ze známých spouštěcích mechanismů: infekce, krvácení či kyretáž po spontánním abortu. Navíc u tří žen byly před stanovením diagnózy aHUS prokázány projevy preeklampsie či HELLP syndromu.

Mutace genů, které kódují proteiny alternativní cesty komplementu či molekuly regulující tuto cestu (CFI, CD46, CFH, CFB, C3, THBD), byly v souboru s aHUS odhaleny u deseti pacientů ze čtrnácti (71 %). U tří z deseti pacientů byly mutační změny vyhodnoceny jako vysoce suspektne patogenní, u dvou z deseti jako pravděpodobně patogenní a u pěti z deseti pacientů jako potenciálně patogenní. Navíc deset pacientů zdědilo rizikovou alelu CFH-H3, která zvyšuje pravděpodobnost penetrance patogenních mutací pro aHUS. Nebylo možno prokázat vliv specifických mutací na průběh těhotenství.

V souboru retrospektivně sledovaných těhotenství ( $n = 18$ ) se p-aHUS vyvinul v šesti případech (33 %), vše u žen ze skupiny C, kterým nebyly podávány profylaktické infuze čerstvě mražené plazmy (MP) či nebyla prováděna jiná profylaktická opatření. V souboru prospektivně sledovaných těhotenství ( $n = 9$ ), v jejichž rámci byly obvykle ženám podávány infuze MP, se p-aHUS vyvinul pouze v jednom případě. U retrospektivně i prospektivně sledovaných těhotenství se vznikem p-aHUS byly epizody TMA léčeny infuzemi MP, výměnami plazmy (PE) a v jednom případě podáním monoklonální protilátky ekulizumab. Medián

gestačního týdne byl 38. U 19 těhotenství došlo k porodu v řádném termínu a u dvou těhotenství k předčasnému porodu živého plodu. U dalších šesti těhotenství došlo 2× k porodu mrtvého dítěte a 4× k předčasnému potratu (před 21. týdnem těhotenství). Ze sedmi těhotenství komplikovaných vznikem p-aHUS došlo k porodu v řádném termínu 2×, k porodu před termínem 3× (z toho porod živého dítěte 2× a porod mrtvého dítěte 1×) a ke spontánnímu potratu mrtvého plodu 2×. Celkově v této kohortě nastal nepříznivý vývoj plodu v poměru 22/100 těhotenství (10–41, při 95% intervalu spolehlivosti [CI]) a v případě vzniku p-aHUS byl tento poměr 70/100 těhotenství (33–93, při 95% CI).

Vývoj renálních funkcí u 14 žen ke konci studie byl následující: šest žen mělo nativní ledviny (normální funkce 2×, CKD kategorie – G1 2×, G2 1× a G4 1×) a u osmi žen onemocnění ledvin progredovalo do stadia terminálního selhání ledvin (ESRD) s následnou transplantací ledvinného štěpu (7×) a/či s nutností dialyzační léčby. Frekvence výskytu ESRD u 14 žen od prvního těhotenství do konce

studie (2015) byla vypočtena na 6,36/100 pacientoroků (2,56–13,11, při 95% CI).

Závěrem tedy autoři konstatují, že těhotenství představuje významnou zátěžovou situaci pro ženy s aHUS, a to do té míry, že některým ženám s aHUS nebylo v minulosti doporučeno otěhotnět. Tento postoj byl později podroben kritice jako nadměrně pesimistický a studie analyzující průběh těhotenství u 14 žen s aHUS z kohorty Vienna TMA potvrzuje poněkud optimističtější výhledy u těhotenství komplikovaných aHUS. Studie ukázala, že: a) pouze u jedné čtvrtiny těhotenství došlo k epizodě p-aHUS; b) epizody p-aHUS byly třikrát častější (33 %) u těhotných žen retrospektivně sledovaných, kterým byla poskytnuta jen konvenční péče jako při nízkorizikovém těhotenství, v porovnání s prospektivně sledovanými těhotenstvími (11 %), kde byla péče poskytována ve specializovaných jednotkách a se zajištěním profylaktického podání MP (či ekulizumabu); c) osud plodů byl příznivý, pokud nedošlo k vývoji p-aHUS.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Až do nedávné minulosti byl p-aHUS řazen do skupiny tzv. sekundárních TMA bez pravděpodobné genetické vazby. Teprve v roce 2010 Fakhouri a spol.<sup>3</sup> ve své práci odhalili, že mutační změny při p-aHUS jsou obdobné jako u jiných pacientů s aHUS bez vazby na těhotenství a že p-aHUS tak nejspíše představuje pouze variantu aHUS vyprovokovanou a odhalenou probíhajícími těhotenstvími. Bruel a spol.<sup>4</sup> tento koncept potvrdili v rozsáhlé multicentrické studii s 87 pacientkami, ve které prokázali, že u 49 (56 %) žen lze nalézt varianty v některých genech komplementu, především v genech pro faktory CFH a CFI, a upřesnili některé klinické rysy p-aHUS. Většina případů p-aHUS byla pozorována v průběhu prvního těhotenství (58 %) a vznikla obvykle v poporodním období (76 %). Renální funkce byly významně sníženy u velké části pacientek s aHUS: v době stanovení diagnózy byla 56 (71 %) ženám poskytnuta dialyzační léčba, v průběhu sledování (průměrná doba 7,2 roku) došlo ke vzniku ESRD u 41 (53 %) pacientek a 15 (19 %) pacientek dospělo do CKD různé závažnosti. V léčbě byly použity PE u 56 (78 %) pacientů, infuze MP u 21 (41 %) pacientů a ekulizumab u čtyř (5 %) pacientů. U 13 (28 %) pacientů došlo k rekurenci aHUS. Přítomnost (resp. absence) genetických variant komplementového systému byla obdobná u pacientů, kteří prodělali epizodu aHUS při prvním, resp. některém následujícím těhotenství, avšak závažnost klinického průběhu (např. z hlediska renálního postižení a progresu do ESRD, procenta neurologických komplikací, frekvence rekurencí) byla vyšší u pacientů s prokázanými genetickými variantami. Komentovaná práce i Bruelova studie jsou tedy v souladu v několika základních

bodech: a) významná část případů p-aHUS je podmíněna genetickými variantami genů kódujících alternativní cestu komplementového systému nebo proteinů, které ho regulují; absence průkazu nevylučuje diagnózu p-aHUS; průběh aHUS je patrně závažnější v jejich přítomnosti než v případě jejich absence; podrobnější korelace mezi genetickými determinanty a klinickým průběhem zatím není k dispozici; b) většina případů p-aHUS vzniká obvykle, nikoli však výhradně během prvního těhotenství, nejčastěji v poporodním období; c) postižení ledvin v rámci p-aHUS je často závažné, a to jak v období akutní manifestace p-aHUS, tak z hlediska dlouhodobého; d) konvenční léčba z dřívějšího období (MP/PE) nebyla dostatečně účinná v léčbě aHUS a v prevenci poškození ledvin; e) velká část těhotenství v rámci p-aHUS může probíhat příznivě s ohledem na osud plodu, zvláště pokud lze zajistit preventivní přípravu těchto těhotenství. Samostatnou otázkou této problematiky je volba optimální léčby u pacientek s p-aHUS. V minulosti, před érou zavedení léčby ekulizumabem, byly konvenčními léčebnými prostředky infuze MP či PE, které však na rozdíl od ekulizumabu neumožňovaly systematicky dosáhnout rychlého a trvalého účinku. Podání ekulizumabu u p-aHUS bylo dosud popsáno jen u malého počtu pacientů,<sup>5-7</sup> nicméně se zdá být bezpečné. Cenné zkušenosti s podáváním ekulizumabu u těhotných žen lze také odvodit od úspěšného modelu léčby touto látkou u těhotných pacientek s paroxysmální noční hemoglobinurií.<sup>8</sup> Komentovaná studie umožňuje lépe pochopit mechanismus vzniku p-aHUS a jeho klinický průběh, a je proto cenným vodítkem pro optimální volbu léčby.

## LITERATURA

1. Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998;91:662–668.
2. Fakhouri F, Vercel C, Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:2100–2106.
3. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:859–867.
4. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, et al. Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1237–1247.
5. Ardissino G, Wally Ossola M, Baffero GM, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:487–489.
6. Mussoni MP, Veneziano FA, Boetti L, et al. Innovative therapeutic approach: Sequential treatment with plasma exchange and eculizumab in a pregnant woman affected by atypical hemolytic-uremic syndrome. *Transfus Apher Sci* 2014;51:134–136.
7. Servais A, Devillard N, Frémeaux-Bacchi V. Atypical haemolytic uraemic syndrome and pregnancy: Outcome with ongoing eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:2122–2130.
8. Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2015;373:1032–1039.

# Randomizovaná překřížená studie ultrafiltrace řízené biologickou zpětnou vazbou podle monitorování objemu krve ke snížení výskytu epizod intradialytické hypotenze při hemodialýze

Leung CW, Quinn RR, Ravani P, et al.

*Randomized Crossover Trial of Blood Volume Monitoring-Guided Ultrafiltration Biofeedback to Reduce Intradialytic Hypotensive Episodes with Hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12:1831–1840.*

Rychlá ultrafiltrace při hemodialýze způsobuje u 25–50 % pacientů intradialytickou hypotenzi. Intradialytická hypotenze je závažnou komplikací hemodialýzy, která prokazatelně vede ke zvýšení morbidity a mortality.<sup>1–3</sup> Symptomatická intradialyzační hypotenze je obvykle definována jako pokles systolického krevního tlaku o více než 20 mm sloupce rtuti oproti vstupní hodnotě a je spojena s náhle vzniklou bolestí hlavy, závratí, ztrátou vědomí, žízní, dušností, anginózní bolestí, svalovými křečemi nebo se zvracením. Práh vzniku intradialytické hypotenze je individuální a může korelovat se změnami objemu krve. Jeho změny při intermitentní hemodialýze je v současné době možno kontinuálně detekovat měřením koncentrace celkové bílkoviny nebo hemoglobinu v arteriální části mimotělního okruhu s využitím optických či ultrazvukových technik. Relativní objem krve se zmenšuje při ultrafiltraci.<sup>4</sup> Při monitorování krevního objemu vede rychlejší ultrafiltrace k prudšímu poklesu křivky, která krevní objem znázorňuje. Je to logické, pro vědecké účely to však muselo být a bylo exaktně doloženo.<sup>5,6</sup>

Monitorování změn objemu krve při hemodialýze bylo využito pro technologii biologické zpětné vazby k automatickému nastavování ultrafiltrační rychlosti a/nebo koncentrace natria v dialyzátu. Data o efektivnosti této technologie jsou nejednoznačná. Proto byla navržena předkládaná studie v randomizovaném, překříženém a jednostranně zaslepeném uspořádání s cílem zjistit, zda technologie biologické zpětné vazby pro automatické nastavování ultrafiltrace na základě změn objemu krve (bez měnění koncentrace natria v dialyzátu) vede ke snížení výskytu symptomatických intradialytických hypotenzí ve srovnání s postupem podle správné klinické praxe – bez užití podpůrných technologií. Překřížení (crossover) se

provádí k zamezení tzv. carry-over efektu, tzn. přenesení intervence z první fáze studie do její další fáze.

**Soubor nemocných a metodika:** Do studie byli zařazeni hemodialyzovaní pacienti bez závažného přidruženého onemocnění z pěti dialyzačních center v Kanadě léčení hemodialýzou alespoň tři měsíce, v režimu 3× týdně alespoň tři hodiny, kteří prodělali v předchozích osmi týdnech alespoň 30 % hemodialyzačních procedur komplikovaných symptomatickou intradialytickou hypotenzí. Pacienti s hodnotami hemoglobinu nižšími než 80 g/l, s koncentrací natria v séru nižší než 133 mmol/l, s aktivní malignitou a s anamnézou krevní transfuze či hospitalizace v předchozích čtyřech týdnech a s diurézou převyšující 250 ml denně do studie zařazování nebyli. Dialýzy byly prováděny s hodnotou natria v dialyzátu 138 mmol/l, kalcia 1,25 mmol/l, s teplotou roztoku 36 °C a s hodnotou kalia dle aktuálních sérových koncentrací. Run-in období trvalo 4 týdny, vlastní studie pak 8 týdnů, tedy 24 hemodialyzačních procedur.

**Výsledky:** Pro zařazení do studie bylo zvažováno 420 pacientů a při uplatnění nastavených vylučovacích kritérií jich bylo 385 vyloučeno. Podmínky pro zařazení do studie tak splňovalo pouze 35 pacientů, po run-in období se u tří z nich nevyskytly hypotenzní epizody, proto zbylo pouze 32 pacientů, kteří byli randomizováni do výše popsanych dvou větví.

V hlavním cílovém ukazateli studie, jímž byl výskyt epizod intradialytické hypotenze, nebyl zjištěn rozdíl mezi intervenovanou a kontrolní skupinou ( $p = 0,29$ ). Současné nebyly shledány rozdíly mezi sekundárními cílovými ukazateli – interdialytický hmotnostní přírůstek, koncentrace natriuretického peptidu typu B (BNP), srdečních tropoinů, rozdíly v poměru extracelulární ku intracelulární

tekutině, v rychlosti ultrafiltrace a v délce zotavovacího času po dialýze.

Autoři uzavírají, že využití biotechnologie monitorující objem krve při hemodialýze k automatickému nastavová-

ní rychlosti ultrafiltrace nevede ve srovnání se správnou klinickou praxí ke snížení výskytu symptomatických intradialytických hypotenzí.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Výsledek této metodicky jistě správně provedené randomizované kontrolované studie s překříženým uspořádáním je negativní a takto je i v literatuře většinou interpretován. Je to jistě zklamáním nejen pro výzkumníky, kteří po celá léta na tomto projektu, potažmo na programu „autopilot“ hemodialýzy pracují, ale i pro lékaře a sestry, kteří se o pacienty léčené hemodialýzou starají.

Není pochyb o tom, že intradialytická hypotenze kromě toho, že zhoršuje kvalitu života, má také nezanedbatelné zdravotní důsledky, zvyšuje morbiditu a mortalitu. V provozu běžného hemodialyzačního centra je epizoda intradialytické hypotenze častým jevem. Podmínkou pro zařazení pacienta do této studie byl výskyt intradialytických epizod hypotenze alespoň ve 30 % procedur v předchozích osmi týdnech. V samotné studii pak výskyt intradialytické hypotenze v intervenované skupině představoval 0,1/h dialyzační procedury a v neintervenované skupině 0,07/h dialyzační procedury, tedy jedna epizoda hypotenze na 10 hodin, potažmo na 14 hodin dialyzační procedury. Ve studii mělo 88 % pacientů dialyzační proceduru v trvání 4 hodiny, ostatní pak mezi 3–4 hodinami. Při čtyřhodinové proceduře by tedy intradialytická hypotenze přicházela v obou skupinách přibližně jednou týdně, konkrétně 1,2× týdně v intervenované skupině a 0,805× týdně ve skupině kontrolní. Tato četnost výskytu intradialytické hypotenze je sice obtěžující, není ale extrémní, a proto se tam efekt automatického nastavování ultrafiltrace v závislosti na změně objemu krve nemusel uplatnit. Podle mého názoru je třeba vrátit se k tomu, proč do studie mohlo být zařazeno pouze 8 % pacientů. Pacienti byli vyloučeni z různých důvodů, např. pro trvání hemodia-

lýzy v jejich preskripci méně než 3 hodiny, při hodnotě natria v séru nižší než 133 mmol/l, kvůli nízké koncentraci hemoglobinu nebo kvůli potřebě krevních transfuzí, pro anamnézu hospitalizace v předchozích čtyřech týdnech, diurézu převyšující 250 ml denně, aktivní malignitu nebo pro jiné medicínské komplikace. Většina takových pacientů se jeví jako riziková pro intradialytickou hypotenzi a je skutečně otázka, zda by právě tito pacienti, kteří byli ze studie a priori vylučováni, neměli z testované biotechnologie přínos. Na druhé straně je pochopitelné, že vyloučením těchto komplikovaných a nestabilních pacientů ze studie se též zbavujeme obtížně definovatelných proměnných, které by výsledek studie mohly ovlivnit, aniž by to bylo možné jednoznačně prokázat.

Tento negativní výsledek jedné menší studie by neměl ukončit výzkumné úsilí v této oblasti cílené na dialýzu řízenou autopilotem. Je však třeba věnovat pozornost dalším otázkám. Testovaný přístroj měří změny krevního objemu při dialýze a s takto naměřenými hodnotami pracuje. Také by mohl být zvažován celkový absolutní objem krve. Další otázkou, na niž hledáme odpověď, je, zda vycházet z celkového, nebo z centrálního objemu krve. Plnění komor a ejekční objem souvisejí s centrálním žilním tlakem, i toto je třeba vzít v úvahu.<sup>7</sup> Rovněž je třeba uvážit, co dalšího kromě rychlosti ultrafiltrace by bylo možné přizpůsobovat: Bylo by možné i prodloužit délku trvání hemodialýzy k dosažení žádané ultrafiltrace při eventuálním snížení ultrafiltrační rychlosti? Zvýšení koncentrace natria v dialyzátu, což by také bylo možné měnit, je spojeno s postupnou retencí tekutin v organismu, další proměnnou by mohla být např. teplota dialyzátu.

## LITERATURA

- Shoji T, Tsubakihara Z, Fujii M, et al. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004;66:1212–1220.
- Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al. “U” curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. *Kidney Int* 1998;54:561–569.
- Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;20:220–228.
- De Vries JP, Kouw PM, van der Meer NJ, et al. Non-invasive monitoring of blood volume during hemodialysis: its relation with post-dialytic dry weight. *Kidney Int* 1993;44: 851–854.
- Agarwal R, Kelley K, Light RP. Diagnostic utility of blood volume monitoring in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2008;51:242–254.
- Sinha AD, Light RP, Agarwal R. Relative plasma volume monitoring during hemodialysis aids the assessment of dry weight. *Hypertension* 2010;55:305–311.
- Hecking M, Schneditz D. Feedback Control in Hemodialysis – Much Ado about Nothing? *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1730–1732.

# Léčba Fabryho choroby – agalsidáza alfa versus agalsidáza beta, mezinárodní studie

Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, et al.

*Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. J Med Genet 2018;55:351–358.*

Fabryho choroba je vzácné dědičné onemocnění patřící mezi lysozomální choroby ze strádání. Je způsobeno mutací genu pro enzym  $\alpha$ -galaktosidázu A, který se účastní odbourávání glykosfingolipidů. Gen je lokalizován na chromozomu X (gen *GLA*), jedná se tedy o gonozomálně recesivní dědičnost. Mutace způsobuje absolutní nebo relativní nedostatek enzymu a jeho důsledkem je hromadění globotriaosylceramidu (Gb<sub>3</sub>) v lysozomech buněk různých tkání a jejich poškození. Prevalence choroby se odhaduje na jeden případ na 40 000 nově narozených chlapců a na 20 000 nově narozených dívek.

Jedná se o multicentrickou retrospektivní studii, kde byli pacienti léčeni agalsidázou alfa 0,2 mg/kg/dva týdny nebo agalsidázou beta 1 mg/kg/dva týdny. Do studie byli zahrnuti pacienti ze tří evropských center z Nizozemska, z Velké Británie a z Německa. Celkem bylo analyzováno 387 pacientů (192 žen). Průměrný věk zahájení estrogenní substituční terapie (enzyme replacement therapy, ERT) byl  $46 \pm 15$  let. Celkem 248 pacientů bylo léčeno agalsidázou alfa, 139 pacientů agalsidázou beta. Podávaná ERT nebyla náhodná, závisela na používané ERT v centru a na rozhodnutí pacienta. Pacienti byli rozděleni na nemocné s klasickou a s neklasickou formou Fabryho choroby podle aktivity  $\alpha$ -galaktosidázy A a dle symptomů. Průměrná doba podávání ERT byla 4,9 roku (0,8–14,4).

Sledované parametry byly zjišťovány až do klinicky významné události, jakou je renální selhání CKD 5, zahájení dialýzy nebo transplantace, z kardiologie implantace defibrilátoru nebo pacemakeru, cévní mozková příhoda, úmrtí pacienta. Z renálních parametrů byla monitorová-

na odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) dle Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), mikroalbuminurie (MAU)/proteinurie, z kardiologie byla vypočítávána masa levé komory. Byly měřeny plazmatické koncentrace globotriaosylsfiningosinu (lysoGb<sub>3</sub>, biomarker) a protilátky proti ERT.

U 27 % pacientů se vyskytla významná událost v obou skupinách ERT, deset pacientů zemřelo. V poklesu hodnoty eGFR nebyl rozdíl podle podávané ERT. Nevýznamné zmenšení levé komory bylo zjištěno u pacientů léčených agalsidázou beta. V dalších letech byla masa levé komory stabilní.

Koncentrace lysoGb<sub>3</sub> po zahájení ERT rychle poklesla a pak zůstala stabilní. Pokles koncentrace lysoGb<sub>3</sub> byl významnější u mužů s klasickou Fabryho chorobou léčených agalsidázou beta než agalsidázou alfa. Pokles hodnoty lysoGb<sub>3</sub> byl výraznější, ale bez statistické významnosti při léčbě agalsidázou beta i u mužů s neklasickou formou a u žen. Perzistující protilátky proti agalsidáze alfa byly zjištěny u 28 % pacientů a proti agalsidáze beta u 52 % pacientů. Protilátky proti agalsidáze beta však jen minimálně ovlivnily koncentrace lysoGb<sub>3</sub>, pozitivita protilátek proti agalsidáze alfa byla spojena s určitým vzestupem koncentrace lysoGb<sub>3</sub>.

Tato studie dospěla k závěru, že není rozdíl ve významných klinických událostech při léčbě agalsidázou alfa nebo beta. Léčba agalsidázou beta vede k významnější biochemické odpovědi a k redukci objemu levé srdeční komory zvláště u pacientů s klasickou nejtěžší formou Fabryho choroby i v přítomnosti zvýšených hodnot protilátek proti ERT.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Enzymová substituční terapie prokázala účinnost v tkáňových kulturách i v klinických studiích. Lék dokáže vyčistit tkáň od Gb3 a zpomalit progresi onemocnění. Léčba dokáže zpomalit nebo zastavit zhoršování renálních funkcí, zpomalit progresi hypertrofie myokardu, zabránit kardiovaskulárním komplikacím a zlepšit kvalitu života. První dostupnou ERT na trhu se stala agalsidáza alfa (Replagal, Shire). Následně byly v Evropě a Kanadě registrovány dva přípravky – kromě agalsidázy alfa i agalsidáza beta (Fabrazyme, Sanofi Genzyme). Ve Spojených státech amerických získal licenci pouze Replagal. Přestože struktura obou přípravků je velmi podobná, je doporučována pětikrát vyšší dávka agalsidázy beta (1 mg/kg/dva týdny) než agalsidázy alfa (0,2 mg/kg/dva týdny). Zatím porovnávaly účinnost obou látek pouze dvě malé randomizované studie a nebyly zjištěny významné klinické rozdíly v působení obou přípravků.<sup>1,2</sup>

Klinické studie prokazují vedle regrese orgánového postižení a zlepšení kvality života také pozitivní vliv na prognózu nemocných (pokles výskytu závažných kardiovaskulárních a renálních příhod). Při šestiměsíčním podávání placebo pacientům s Fabryho chorobou činil pokles odhadované glomerulární filtrace (eGFR) 7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Při léčbě agalsidázou alfa po dobu 1–4,5 roku byl pokles poloviční – představoval 2,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nejdelší studie s agalsidázou beta trvala deset let a prokázala významné zpomalení poklesu eGFR hlavně u pacientů mladších 25 let s lehkým renálním postižením (proteinurie < 0,5 g/24 h, méně než 50 % sklerotických glomerulů), u kterých dosáhl při léčbě ERT pokles eGFR za rok 1,89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. V nedávné retrospektivní studii byl zdůrazněn především vliv fenotypu na pokles eGFR. Pokles eGFR u mužů s klasickou formou CDK 1 a 2 představuje bez terapie 2,1 až 2,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a pro CKD 3 a nižší snížení eGFR 3,3 až 5,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>3</sup>

Mezi prediktory progresu choroby patří pohlaví, věk a fenotyp. Mezi prediktory odpovědi na ERT patří především renální funkce, proteinurie a do určité míry i stupeň kardiální fibrózy a hypertenze. Z renálního hlediska je proto nejvýhodnější zahájit léčbu při eGFR převyšující 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a při mikroalbuminurii. Plazmatické koncentrace lysoGb3 jsou pravděpodobně odrazem akumulovaných glykosfingolipidů a korelují s fenotypem a závažností klinického průběhu.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří infuzní reakce, které vznikají zpravidla na podkladě alergie asi v 5 %. Nejčastěji se jedná o třesavky, zimnice, febrilie, bolesti hlavy či bolesti kloubů a nevolnost. Tyto reakce zpravidla odezní po zpomalení nebo přerušení infuze nebo po podání antipyretik, antihistaminik či kortikoidů. Nejzávažnější reakcí je anafylaxe. Vyskytuje se ojediněle, ale s jejím rizikem je nutno vždy počítat. Tyto reakce jsou spojeny s IgE protilátkami, zatímco většina neutralizujících protilátek jsou IgG protilátky. U pacientů léčených agalsidázou alfa je výskyt protilátek spojen s nevýznamným vzestupem koncentrace lysoGb3, u léčených agalsidázou beta výskyt protilátek nevede k vzestupu koncentrace lysoGb3. Většina studií dříve neprokázala rozdíl v klinickém průběhu při výskytu protilátek proti ERT.

Tato retrospektivní studie má i řadu nedostatků, randomizace pacientů nebyla náhodná, přechod pacientů na léčbu agalsidázou alfa byl ovlivněn přechodnou nedostupností agalsidázy beta. Hodnota lysoGb3 nebyla měřena u všech pacientů. V jedné studii již ale také byl popsán prudší pokles eGFR u pacientů převedených na terapii agalsidázou alfa.<sup>4</sup>

Tato studie tedy ukazuje na větší redukci hodnoty lysoGb3 u pacientů s klasickou formou Fabryho choroby léčených agalsidázou beta ve srovnání s agalsidázou alfa. Při léčbě oběma přípravky nebyl významný rozdíl v klinických událostech, což se ovšem může projevit až po delší době.

## LITERATURA

1. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0,2 mg/kg. PLOS One 2007;2:e598.
2. Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, et al. Outcomes of patients treated through Canadian Fabry disease initiative. Mol Genet Metab 2014;111:499–506.
3. Arends M, Biegstraaten M, Hughes DA, et al. Retrospective study of long-term outcomes of enzyme replacement therapy in Fabry disease: Analysis of prognostic factors. PLOS One 2017;12:e0182379.
4. Lenders M, Canaan-Kühl S, Krämer J, et al. Patients with Fabry disease after Enzyme Replacement Therapy Dose Reduction and Switch-2-year follow-up. J Am Soc Nephrol 2016;27:952–962.

# Pití kávy snižuje riziko chronického onemocnění ledvin

Hu EA, Selvin E, Grams ME, et al.

*Coffee consumption and incident kidney disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am J Kidney Dis 2018, pii: S0272-6386(18)30109-4. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.01.030.*

Pití kávy je v západní společnosti velmi obvyklé, ve Spojených státech amerických pije kávu pravidelně 75 % lidí starších 20 let a příjem kávy v rozsahu čtyř až pěti šálků denně s celkovým obsahem kofeinu cca 400 mg/den je pokládán z hlediska kardiovaskulární morbidity za bezpečný.<sup>1</sup> Naopak existují studie ukazující, že pití kávy může snižovat celkovou mortalitu a riziko vzniku řady chronických chorob, např. diabetu, ischemické choroby srdeční a nádorových onemocnění.

Literární údaje týkající se vztahu mezi pitím kávy a výskytem chronického onemocnění ledvin (CKD) jsou omezené. Nedávno publikovaná metaanalýza (založená na čtyřech studiích z Itálie, Japonska a Koreje) nenašla žádný vztah mezi příjmem kávy a CKD, ale naznačila negativní asociaci mezi příjmem kávy a rizikem CKD u žen.<sup>3</sup> Komentovaná studie sledovala potenciální vztah mezi pitím kávy a vznikem CKD u občanů USA, kteří se zúčastnili studie Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC).

Studie ARIC zahrnuje komunitní kohortu 15 792 osob středního věku (45–64 let), mužů i žen z bělošské a černošské populace, kteří byli do studie zařazeni v letech 1987–1989 ve čtyřech různých oblastech USA a byli opakovaně (až pětkrát) vyšetřeni, naposledy v letech 2011–2013. Z hodnocení byli vyřazeni (pro malý počet) pacienti jiného než bělošského a černošského původu a pacienti, kteří již vstupně měli CKD (odhadovanou glomerulární filtraci [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo u nichž nebyly k dispozici hodnoty sérové koncentrace kreatininu, glykemie a indexu tělesné hmotnosti (BMI) nebo u kterých nebyla k dispozici data o jejich dietě, spotřebě kávy, alkoholu a nebylo možno odhadnout kalorický příjem a/nebo byl jejich kalorický příjem extrémně vysoký nebo nízký. Celkově bylo nakonec hodnoceno 14 209 osob.

Spotřeba kávy byla hodnocena pomocí dietního dotazníku, který zahrnoval celkem 66 položek a byl s účastníky diskutován proškoleným pracovníkem. Účastníci měli sdělit, kolik šálků (osm uncí) kávy s kofeinem v průměru vypili v posledním roce (od žádného přes jeden až tři šálky za měsíc, jeden za týden atd. až po více než šest šálků denně).

Čtyřiačtyřicet procent účastníků neměnilo své zvyklosti mezi kontrolami vůbec, 25 % se posunulo o jednu kategorii.

Incidentní CKD bylo definováno jako alespoň jedna z následujících situací: eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a současný pokles eGFR o alespoň 25 %, hospitalizace pro CKD 3, úmrtí v důsledku CKD a terminální selhání ledvin. Glomerulární filtrace byla odhadována na základě vzorce ze studie CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Vztah mezi pitím kávy a incidentním CKD byl adjustován na řadu demografických, klinických i laboratorních parametrů (např. věk, pohlaví, rasu, studijní centrum, vzdělání, kouření, příjem alkoholu, fyzickou aktivitu, dietu, krevní tlak, hypertenzi, antihypertenzní medikaci, glykémii, diabetes a vstupní odhadovanou glomerulární filtraci).

Z celkového počtu 14 209 účastníků studie 19 % nikdy nepilo kávu, 21 % pilo méně než jeden šálek kávy denně, 25 % jeden až dva šálky denně, 15 % dva až tři šálky denně a 19 % více než tři šálky denně. Muži, běloši a aktuální kuřáci pili více kávy než ostatní účastníci studie. Účastníci s nižším BMI, nižším krevním tlakem, bez diabetu a hypertenze také pili více kávy. Vstupní odhadovaná glomerulární filtrace byla lehce (o 3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nižší u účastníků, kteří pili alespoň tři šálky kávy denně, ve srovnání s těmi, kteří nepili kávu vůbec. Sérová koncentrace magnezia lehce rostla s příjmem kávy.

Během studie (střední doba sledování 24 let) se celkem u 3 845 účastníků (27 %) nově vyvinulo CKD. Všichni účastníci, kteří pili kávu, měli v každé kategorii ve srovnání s těmi, kdo nikdy kávu nepili, o 10–16 % (v průměru o 11 %,  $p < 0,001$ ) nižší riziko CKD. U pacientů, kteří pili alespoň tři šálky kávy denně, bylo riziko CKD sníženo o 16 % ( $p < 0,001$ ). Každý šálek kávy denně navíc byl spojen s 3% snížením rizika vývoje CKD.

Během doby sledování se u 281 pacientů (2 %) rozvinulo terminální chronické selhání ledvin (během průměrné doby sledování 25 let). Vztah mezi pitím kávy a terminálním selháním ledvin byl statisticky významný jen v jednom z použitých modelů (příjem alespoň nějaké kávy proti

žádnému příjmu kávy, resp. jeden až dva šálky denně proti žádnému pití kávy – snížení rizika terminálního selhání ledvin o 29 %, resp. 21 %).

## KOMENTÁŘ

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

Tato rozsáhlá analýza založená na dlouhodobém sledování 14 209 osob středního věku tedy ukazuje, že by příjem kávy mohl být asociován s nižším rizikem vzniku CKD. Vztah mezi příjmem kávy a rizikem terminálního selhání ledvin byl na hranici statistické významnosti, pravděpodobně zejména pro nízký počet pacientů, u kterých se během sledování terminální selhání ledvin vyvinulo. Průměrné snížení rizika CKD činilo u účastníků s jakýmkoli příjmem kávy ve srovnání s těmi, kteří kávu nikdy nepili, 11 % s naznačenou závislostí účinku na dávce kávy.

Muži, běloši, aktuální kuřáci a lidé netrpící hypertenzí a diabetem konzumovali větší množství kávy. Vztah mezi příjmem kávy a rizikem CKD byl konzistentní ve studovaných podskupinách, tento vztah ale nebyl významný u černochů, pravděpodobně vzhledem k nižšímu příjmu kávy u této skupiny účastníků studie.

Vztah mezi příjmem kávy a úrovní glomerulární filtrace již v minulosti naznačilo několik průřezových studií.<sup>4,5</sup> Tyto studie ale nemohly zachytit dlouhodobou dynamiku tohoto vztahu. V komentované studii navíc měli pacienti s nejvyšším příjmem kávy naopak vstupně nižší glomerulární filtraci než pacienti, kteří kávu nikdy nepili.

Výsledky komentované studie jsou v rozporu s nedávno publikovanou metaanalýzou,<sup>3</sup> která nezjistila vztah mezi příjmem kávy a rizikem CKD, s výjimkou statisticky nevýznamného trendu mezi příjmem kávy a nižším rizikem CKD u žen. I v komentované studii byl vztah mezi příjmem kávy a rizikem CKD výraznější u žen než u mužů. Jedním z důvodů, proč byla výše zmíněná metaanalýza negativní, může být, že autoři nebyli schopni rozlišit různě velký příjem kávy (rozlišovali jen mezi osobami, které kávu nikdy nepily, a těmi, jež pily alespoň jeden šálek denně).

V jiné velké (90 317 účastníků) prospektivní analýze (US Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) nebyl nalezen vztah mezi příjmem kávy a mortalitou

Vliv příjmu kávy na riziko vzniku CKD nebyl ovlivněn pohlavím, kouřením, rasou, diabetem, fyzickou aktivitou ani dietou.

na onemocnění ledvin.<sup>6</sup> Důvodem mohl být i relativně nízký počet úmrtí v důsledku onemocnění ledvin v této studii (jen 108).

Biologický mechanismus renoprotektivního účinku kávy je nejasný. Kofein má antidiabetické účinky a může snižovat riziko diabetické nefropatie.<sup>4</sup> Některé nekoferinové součásti kávy (kyselina chlorogenová) mohou snižovat střevní absorpci glukózy, tvorbu glukózy v játrech a oxidační stres.<sup>4</sup> I v komentované studii bylo mezi pacienty s vyšším příjmem kávy méně diabetiků, a studie tak potvrdila již dříve popsanou nepřímou úměru mezi příjmem kávy a diabetem. Samotná přítomnost diabetu ale v komentované studii příznivý vliv příjmu kávy na riziko CKD neovlivnila. Některé komponenty kávy (kyselina kávová, hydroxychinon, chinidiny, trionelin, magnezium a již zmíněná kyselina chlorogenová) mohou mít antioxidační účinky a mohou snižovat inzulinovou rezistenci, systémový zánět a chránit glomerulární endotel. Příjem kávy je také inverzně asociován s hyperurikemií a nižší urikemií by také mohla přispět k pomalejší progresi CKD. Kofein by mohl zvyšovat i odhadovanou glomerulární filtraci a průtok krve ledvinami, pro tento předpoklad ale aktuálně neexistují dostatečné důkazy.<sup>7</sup>

Hlavní předností komentované studie je to, že je založena na velké dlouhodobě sledované komunitní kohortě a poskytuje relativně detailní analýzu příjmu kávy, dobrý odhad glomerulární filtrace a spolehlivé informace o vývoji terminálního chronického selhání ledvin.

Nedostatkem studie je závislost na údajích získaných od pacienta (které nemusejí být přesné), malý počet pacientů, u nichž se vyvinulo pokročilé CKD, absence dat o albuminurii, přesných dat o příjmu dalších nápojů a přípravě kávy.

Přes zmíněné nedostatky podporuje uvedená studie dietologická doporučení, dle kterých by měl být příjem tří až pěti šálků kávy denně součástí zdravé životosprávy. Další studie by se měly zaměřit na význam přípravy kávy a také obsahu mléka a cukru přidávaného ke kávě.

## LITERATURA

1. Loftfield E, Freedman ND, Dodd KW, et al. Coffee drinking is widespread in the United States, but usual intake varies by key demographic and lifestyle factors. *J Nutr* 2016;146:1762–1768.
2. Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, et al. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2014;129:643–659.
3. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Thamcharoen N, et al. Association of coffee consumption and chronic kidney disease: a meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2017;71:e12919.
4. Kim BH, Park YS, Noh HM, et al. Association between coffee consumption and renal impairment in Korean women with and without diabetes: analysis of the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey in 2008. *Korean J Fam Med* 2013;34:265–271.
5. Herber-Gast GC, van Essen H, Verschuren WM, et al. Coffee and tea consumption in relation to estimated glomerular filtration rate: results from the population-based longitudinal Doetinchem Cohort Study. *Am J Clin Nutr* 2016;103:1370–1377.
6. Loftfield E, Freedman ND, Graubard BI, et al. Association of coffee consumption with overall and cause-specific mortality in a large US prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2015;182:1010–1022.
7. Choi HK, Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2007;57:816–821.

# Tuberkulózní meningitida u dialyzovaného pacienta

MUDr. Kristýna Minářová<sup>1</sup>, MUDr. Martin Janeček<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce, Praha

<sup>2</sup>Hemodialýza, Interní oddělení Oblastní nemocnice Mladá Boleslav

**KLÍČOVÁ SLOVA:** tuberkulózní meningitida – chronické renální selhání – dialýza

Jednašedesátiletý pacient byl v květnu 2017 přivezen na interní oddělení záchrannou službou, kterou zavolala matka nemocného s tím, že pacient poslední čtyři dny nejí, nepije, neužívá léky, jen leží a je zmatený. Den před přijetím na interní oddělení absolvoval pravidelnou dialýzu, při které obtíže bagatelizoval. Pro celkovou slabost a nechutenství mu byla nabídnuta léčba za hospitalizace, kterou odmítl.

Z anamnézy uvádíme, že je po pravostranné orchiektomii pro seminom v roce 2004, levostranné nefrektomii v roce 2004 a pravostranné nefrektomii v roce 2015 pro konvenční renální karcinom. V pravidelném hemodialyzačním programu je zařazen od září 2015. V listopadu 2016 proběhla resekce a implantace totální endoprotézy pravého femuru pro solitární metastázu renálního karcinomu. Dále má degenerativní změny krční páteře s četnými výhřezy s cervikalgii a arteriální hypertenzi. Od dětství trpí těžkou poruchou sluchu, ale je schopen dobře odezírat a komunikuje jen s lehkou dyslálií a má amblyopii korigovanou brýlemi.

Při příjmu k hospitalizaci byla teplota 38,2 °C, TK 155/95 mm Hg, puls 101/min, pacient byl ameningeální. Výsledky základních laboratorních vyšetření byly bez pozoruhodností, hodnota C-reaktivního proteinu (CRP) v normě, RTG plic bez infiltrátů či jiných ložiskových změn. Stav byl hodnocen jako celkové zhoršení při suspektním infektu nejasné etiologie. Druhý den hospitalizace došlo ke generalizovaným křečím se stočením bulbů doleva a se záškuby levého ústního koutku a známkami parézy pravé dolní končetiny. Vyšetření mozku pomocí CT s podáním kontrastní látky neprokázalo ložiskové změny. Při odpolední vizitě téhož dne u nemocného dominoval neklid, pacient vydával pouze nesrozumitelné zvuky. Byla provedena lumbální punkce, přičemž likvor byl čirý, laboratorně 166/3  $\mu$ l leukocytů, z toho 152/3 mononukleárů,

14/3 polynukleárů, glykorachie 2 mmol/l, hodnota bílkoviny v likvoru byla 1,695 g/l. Na interním pracovišti byla ve spolupráci s neurologem stanovena diagnóza serózní meningoencefalitidy a po telefonické konzultaci s infekční klinikou Nemocnice Na Bulovce (NNB) byla zahájena terapie aciklovirem a ceftriaxonem, neboť bylo pomýšleno na herpetickou encefalitidu či na úvodní fázi bakteriální meningitidy. Nemocný byl předán na JIP a následující den transportován na infekční kliniku NNB.

Zde byla po přijetí provedena urgentní hemodialýza pro hyperkalemii a antibiotická terapie byla pro podezření na listeriou meningoencefalitidu změněna na ampicilin. Pro další progresi poruchy vědomí byla od třetího dne hospitalizace zahájena umělá plicní ventilace. V kontrolní lumbální punkci s odstupem pěti dnů byla hodnota celkové bílkoviny 1,45 g/l, glykorachie 2,1 mmol/l, hodnota laktátu 5,3 mmol/l a koeficient energetické bilance (KEB) -7,2, v cytologickém vyšetření 25/3 segmentů a 6/3 mononukleárů. Bylo vysloveno podezření na tuberkulózní meningitidu, která byla prokázána nálezem DNA PCR z likvoru a od pátého dne pobytu byla zahájena terapie pětikombinací antituberkulotik ve složení pyrazinamid, ethambutol, izoniazid, streptomycin a rifampicin a byly podány kortikoidy dle protokolu. Vzhledem k poruše pasáže nebyly úvodní dávky antituberkulotik redukovány, kromě streptomycinu, který byl podáván vždy po dialýze, jež byla zpočátku pro hyperkalemii prováděna denně. Kromě rifampicinu nebyla ostatní antituberkulotika v parenterální formě dostupná. Kultivačně metodou MGIT (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*) bylo v likvoru za tři týdny prokázáno *Mycobacterium tuberculosis*, dobře citlivý kmen. Pozitivní polymerázová řetězová reakce (PCR) na *Mycobacterium tuberculosis* byla rovněž z aspirátu z dýchacích cest, ale cílená kultivace byla opakovaně negativní. Na CT hrudníku bylo vstupně prokázáno ložisko velké 5 mm v S2

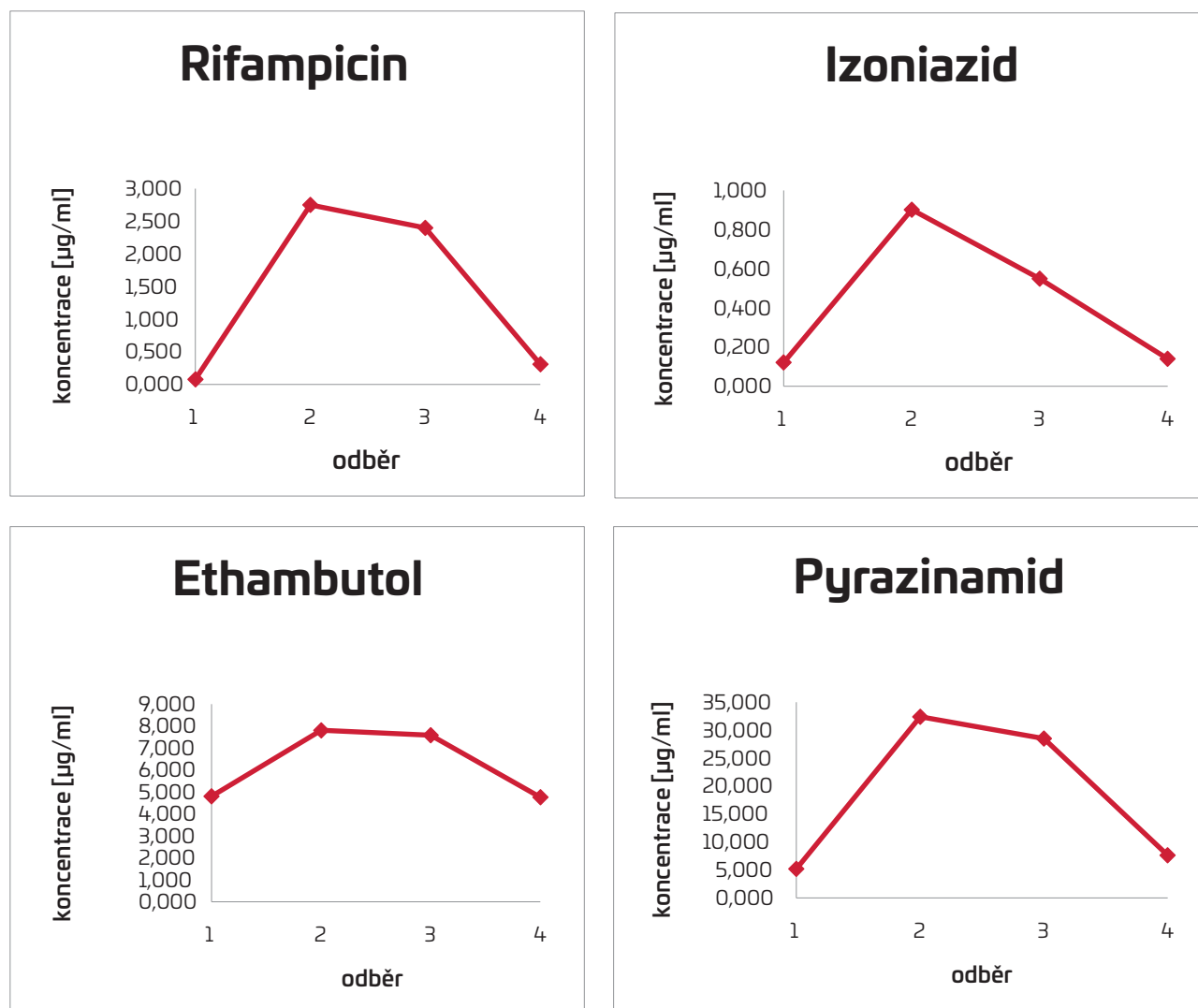
vpravo, další v S4 vlevo 4 mm, nespecificky zmnožené nezvětšené uzliny v mediastinu a drobné obtékané emboly v pravé dolní lalokové větvi a v jejích segmentálních arteriálních větvích při v. s. chronické pravostranné embolii.

Jedenadvacátý den terapie došlo k rozvoji leukopenie s lymfocytopenií, která kolísala i během dalšího pobytu. Pro zvažované nežádoucí účinky podávaných antituberkulotik byly klinickým farmaceutem empiricky upraveny DD (denní definované) dávky pyrazinamidu z 2 000 mg

OBR. 1 Graf z měření koncentrací antituberkulotik v séru

Jméno:		Sledovaný pacient NN Bulovka			
#	hodina odběru	rifampicin [ $\mu\text{g/ml}$ ]	izoniazid [ $\mu\text{g/ml}$ ]	ethambutol [ $\mu\text{g/ml}$ ]	pyrazinamid [ $\mu\text{g/ml}$ ]
1	6.00	0,079	0,121	4,800	5,180
2	8.00	2,750	0,902	7,810	32,400
3	9.15	2,400	0,549	7,590	28,500
4	17.15	0,309	0,140	4,760	7,650

Červený výsledek je pouze orientační – pod dolním limitem kvantifikace.



dávka:	rifampicin	izoniazid	ethambutol	pyrazinamid
ter. rozmezí:	0,1–10 $\mu\text{g/ml}$	5–10 $\mu\text{g/ml}$	0,5–6,5 $\mu\text{g/ml}$	30–75 $\mu\text{g/ml}$

na 1 500 mg, ethambutolu z 1 600 mg na 1 200 mg, dávka isoniazidu byla ponechána na 300 mg a dávka rifampicinu snížena ze 600 mg na 450 mg. Následně byla stanovena hodnota antituberkulotik. Ve výsledcích byla zjištěna nízká hodnota isoniazidu a rifampicinu, proto byla jejich dávka navýšena, a naopak dle koncentrací byla snížena dávka ethambutolu, viz **obr. 1** (přiložený graf z měření koncentrací) (Ing. Věra Marešová, CSc., Ústav soudního lékařství a toxikologie VFN v Praze).

Vzhledem k trvajícímu sklonu k leukopenii a k rozvoji toxoalergického exantému, zřejmě po pyrazinamidu, byla stanovena citlivost i na rozšířenou řadu záložních antituberkulotik, pro případ nutnosti jejich použití. Nebylo ale možné vyloučit ani nežádoucí účinky podávaného levetiracetamu pro křeče v úvodu onemocnění.

Stav pacienta se pomalu zlepšoval, probíhal weaning a dekanylace 33. den pobytu; 40. den pobytu po dialýze došlo náhle k rozvoji desaturace a hypotenze. Byla obnovena tracheostomie a opět zahájena umělá plicní ventilace, podány oběhové podpory. Plicní embolizace byla CT angiografií vyloučena, ale došlo ke vzestupu koncentrace myokardiálních enzymů a echokardiografie prokázala hypokinezi levé komory se sníženou ejekční frakcí. Kardiologové zvolili konzervativní postup a po stabilizaci stavu byl opět zahájen weaning, který se zkomplikoval opakovanými nozokomiálními respiračními infekty. Pacient byl nadále somnolentní, centrálně kvadruparetický s pravostrannou převahou. Kontrolní lumbální punkce po šesti týdnech léčby vykazuje, dle očekávání, jen mírné zlepšení. Vzhledem k přetrvávajícím projevům toxoalergického exantému bylo 65. den terapie ukončeno podávání pyrazinamidu. V další kontrolní lumbální punkci po deseti týdnech terapie byla již zaznamenána tendence ke zlepšení stavu, hodnota celkové bílkoviny klesla, stoupl KEB a v cytologickém nálezu došlo k monocytárnímu přesmyku na 2/3 segmentů a 200/3 monocytů.

## KOMENTÁŘ

MUDr. Jana Kulichová

Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce

*I když je tuberkulóza u dialyzovaných častější než v běžné populaci,<sup>1</sup> setkává se s ní nefrolog v České republice zřídka. Přitom má dialyzační lékař důležitou roli ve screeningu tuberkulózy při zahájení vyšetřování u podezřelého nemocného a v péči o chronicky dialyzovaného pacienta podstupujícího dlouhodobou antituberkulózní léčbu. Pacienti s tuberkulózou jsou v péči pneumologů, výjimku však činí léčba tuberkulózní meningitidy, která je stejně jako léčba ostatních neuroinfekcí prováděna infektologem.*

*Podkladem incidence tuberkulózy, která je u hemodialyzovaných pacientů<sup>1,2</sup> vyšší než v obecné populaci, je narušená hostitelská odpověď proti intracelulárním patogenům včetně Mycobacterium tuberculosis; tato odpověď je založena*

Pacient se postupně probíral do kontaktu, který byl limitován vrozenou hluchotou a těžkou amblyopií a jistě se na něm podílela i osobnostní charakteristika včetně negativismu a deprese. Na EEG s odstupem osmi týdnů od zahájení léčby byl zaznamenán výrazně abnormální záznam s difuzními hypofunkčními změnami, ale ve srovnání se záznamem ze třetího týdne léčby, který byl zcela plochý, bylo patrné mírné zlepšení. Rehabilitace probíhala pomalu, ale postupně došlo ke zlepšení hybnosti s reziduální parézou pravé dolní končetiny. Magnetická rezonance (MR) mozku v desátém týdnu terapie prokazuje jen drobné ložisko s restrikcí difuze vpravo okcipitálně subkortikálně, bez postkontrastního syčení podezřelého ze subakutní ischemie nebo projevu zánětu. Nález na MR na dolní hrudní a bederní páteři byl v normě.

Po více než deseti týdnech byl nemocný přeložen zpět do spádové nemocnice na plicní oddělení k pokračování antituberkulózní terapie. Pacient opět slovně komunikoval a odezíral, byl schopen krátké chůze ve vysokém chodítku, ale viděl hůře, zřejmě z centrální příčiny při výše uvedeném ložisku na MR.

Následně byl přeložen do léčebny dlouhodobě nemocných a po více než čtyřech měsících od začátku onemocnění byl propuštěn do domácího ošetřování. Porucha vidění se upravila, dle vlastního vyjádření pacienta „moucha“, kterou viděl před levým okem při pohledu do strany, zmizela. Nadále pokračuje terapie antituberkulotiky Nidrazid 100 mg tbl 5-0-0, Benemicin 300 mg cps 2-0-1 a dochází na ambulantní dialýzy.

Pacient zůstává ve sledování spádové pneumologie, nefrologie a onkologie, zatím bez známek relapsu základního onemocnění. Zdroj nákazy nebyl zjištěn, kromě pravidelných dialýz a návštěv zdravotnických zařízení od listopadu 2016 po operaci pravé kyčle téměř nevycházel z domu a známý kontakt s infekčním onemocněním neudával.

*na T1 helper lymfocytech se zapojením Il-12, jež vede ke zvýšené produkci IFN-gama. V uremii je snížena odpovídavost T lymfocytů, defekt kostimulačních antigen prezentujících buněk (APC) a perzistující inflamatorní stav monocytů. Dalšími faktory, které se podílejí na imunodeficitu, jsou malnutrice, nedostatek vitamínu D a hyperparatyreoidismus.<sup>3</sup>*

*Začáteční příznaky tuberkulózní (bazilární) meningitidy bývají nenápadné a vyvíjejí se postupně, během několika dnů až tří týdnů. Patří mezi ně poruchy nálady, spavost, poruchy koncentrace, subfebrilie, pocení a bolesti hlavy. Dialyzační lékař se může setkat s pacienty, kteří mají nevysvětlitelné teploty, nechutenství a úbytek hmotnosti. Tyto projevy se však mohou překrývat s uremickými příznaky. S progresí stavu*

nastupuje noční zmatenost, parézy hlavových nervů, amentně-delirantní stavy, dysartrie, epileptické záchvaty a meningeální příznaky včetně bolesti a ztuhnutí šíjových svalů. Neléčený stav vyústí v kóma a úmrtí, obvykle v horizontu dnů až týdnů.<sup>4</sup>

Klinické příznaky jsou dány vlastní infekcí, exsudací s obstrukcí bazálních cisteren a vaskulitidou, jež působí infarkty v mozku a v míše z perivaskulárního zánětu. Největší postižení mening je na bázi mozku v podobě arachnoiditidy. Vážnými následky bazilární meningitidy jsou srůsty, často bývá postižen zrakový nerv s následnou slepotou, obstrukcí likvorových cest a se vznikem hydrocefalu či paraplegie z endarteriitidy míšních cév.

Diagnostika bazilární meningitidy je obtížná. Krevní obraz včetně počtu leukocytů může být v normě, někdy bývá přítomna hyponatremie při SIADH (syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu) nebo CSWS (syndromu cerebrálně podmíněné ztráty solí), nicméně diagnostická je lumbální punkce. Pro likvorologický náález je charakteristické biochemické složení odpovídající purulentní meningitidě se středně zvýšenou koncentrací bílkoviny, laktátu a s hypoglykorrhéou, přičemž v literatuře tradovaná hypochloremie nemusí být přítomna. Koeficient energetické bilance je snížený a má záporné hodnoty. V cytologickém nálezu je typický náález zmnožených lymfocytů s nízkým podílem polymorfonukleárů a celkový počet elementů nepřekračuje 1 500/mm<sup>3</sup>. Mikroskopicky je průkaz Kochova bacilu (BK) z likvoru pozitivní ve 20 % v Ziehl-Neelsenově barvení. Přímý průkaz je možný pomocí DNA PCR, ale ani ten není vždy dostatečně senzitivní a jeho negativita bazilární meningitidu nevylučuje. V literatuře je uváděna větší výtečnost při použití nested PCR.<sup>5</sup> Kultivace i přes zkrácené možnosti za použití MGIT trvá v řádu týdnů, přičemž terapii je nutno zahájit neprodleně již při důvodném podezření na základě charakteristického nálezu v likvoru. Rentgen plic může být pozitivní, ale jeho negativita v žádném případě onemocnění tuberkulózou nevylučuje. Dle literárních údajů žádný z dialyzovaných pacientů s extrapulmonální tuberkulózou neměl známky plicní tuberkulózy.<sup>1</sup> Mantouxův test, vzhledem ke snížené citlivosti kožního testu u více než 50 % pacientů s chronickým renálním selháním, není vhodnou screeningovou ani podpůrnou diagnostickou metodou.<sup>4</sup> V současnosti je nahrazován testem QuantiFERON-TB Gold, který může být až v 90 % pozitivní, ale při léčbě steroidy nebo při čerstvé nákaze primární tbc může být negativní. Test T-SPOT TB je v současnosti nejsenzitivnějším testem.<sup>6</sup> Ze zobrazovacích metod na CT a MR můžeme pozorovat širší komory, postkontrastní nabarvení mening, případně i tuberkulomy, ale nepřítomnost výše uvedených náálezů bazilární meningitidu nevylučuje.<sup>4</sup>

Terapie sestává z pětikombinace antituberkulotik ve složení izoniazid (INH), rifampicin (RMP), pyrazinamid (PZA) a ethambutol (EMB) nebo streptomycin (STM) po dobu dvou měsíců, po nichž se pokračuje s RMP a INH po dobu minimálně 12 měsíců. Likvorový biochemický náález se upravuje rychleji, v řádu týdnů, ale cytologický náález a hodnota bílkoviny se vrací k normě až po třech až čtyřech měsících.<sup>4</sup>

**Rifampicin** se vylučuje především játry a žlučí a u pacientů s chronickým renálním selháním ho není potřeba redukovat. Pouze 10 % se vylučuje v nezměněné formě do moči. Obvyk-

le se podává 450–600 mg v jedné denní dávce dle hmotnosti pacienta. V dialyzátu se neobjevuje ve významném množství. Koncentraci rifampicinu není nutné monitorovat.<sup>6</sup> Nejčastějším nežádoucím účinkem je nauzea a hepatotoxicita.

**Izoniazid** je metabolizován v játrech na méně aktivní metabolity, které jsou následně vylučovány močí. Pacienty s chronickou renální insuficiencí je dobře tolerován. Obvykle je podáván místo denně pouze třikrát týdně po dialýze a dávka je zvýšena na 600–900 mg.<sup>6</sup> Mezi nežádoucí účinky patří hepatitida, přičemž terapii není potřeba přerušovat, pokud aktivita jaterních enzymů nestoupne více než třikrát nad normu. Dalšími projevy může být centrální a periferní neurotoxicita, včetně ototoxicity a neuropsychiatrických účinků, jakými jsou depresivní psychózy, zmatenost a halucinace. Neurotoxicitě lze předcházet podáváním pyridoxinu v dávce 100 mg/den.<sup>3</sup>

**Ethambutol** se z 80 % vylučuje ledvinami a při clearance kreatininu ( $C_{Cr}$ ) < 10 ml/min je doporučena redukce o 50 %.<sup>7</sup> Obvykle se podává v dávce 15–25 mg/kg třikrát týdně po dialýze. Maximální denní dávka je 2,5 g. Hlavním nežádoucím účinkem je neuritida optického nervu, která má být monitorována měřením zrakové ostroty a barvocitu. Pokud je monitorována plazmatická koncentrace, vrcholová hodnota se nabírá dvě hodiny po podání a průběžná za 24 hodin po podání v den bez dialýzy, přičemž tato hodnota má být nižší než 1,0 µg/ml.<sup>6</sup>

**Pyrazinamid** je metabolizován v játrech a ledvinami je vylučován v nezměněné formě pouze v 3–4 %. Ve významném množství, 45 %, je odstraňován dialýzou. Obvykle se podává v dávce 40 mg/kg třikrát týdně 24 hodin před dialýzou nebo v dávce 20–30 mg/kg po každé dialýze. U pacientů léčených kontinuální peritoneální dialýzou (CAPD) je doporučována dávka 1,5 g perorálně jedenkrát denně.<sup>3</sup> Mezi nežádoucí účinky patří hepatotoxicita a hyperurikémie.

**Streptomycin** a aminoglykosidy jsou v 80 % vylučovány močí v nezměněné formě. Streptomycin má nižší nefrotoxicitu, ale vyšší vestibulární toxicitu ve srovnání s ostatními aminoglykosidy. Pokud je indikován, podává se v dávce 12–15 mg/kg/den dvakrát až třikrát týdně šest až osm hodin před dialýzou,<sup>3</sup> přičemž je doporučováno monitorování koncentrací.

V případě MDR (multi drug resistance) se doporučují antituberkulotika druhé řady, mezi která patří ciprofloxacin, ofloxacin, kapreomycin, para-aminoacetylsalicylová kyselina, ethionamid a cykloserin. Mají řadu nežádoucích účinků a dávkování musí být v případě renální insuficience sníženo.<sup>3</sup>

Nefrologa se dále může týkat i správné dávkování antituberkulotik ve vztahu k dialýze, neboť léčba probíhá dlouhodobě, v případě tuberkulózní meningitidy jeden rok. Ke správnému stanovení dávek podávaných antituberkulotik je vhodné monitorovat hodnoty, především ethambutolu a aminoglykosidů. U kriticky nemocných pacientů s kontinuální náhradou funkce ledvin (continuous renal replacement therapy, CRRT) je měření hodnot antituberkulotik silně doporučováno.<sup>6</sup> Dále je nutné monitorování nežádoucích účinků léčby, hlavně neuropsychických problémů, optické neuropatie a hepatotoxicity, což u pacientů v resuscitační péči s tuberkulózní meningitidou, hlavně v případě prvních dvou uvedených komplikací, není možné. Vzhledem k intermitentně probíhajícím dialýzám je

lepší podávat léky ve dnech dialýzy, a to až po dialýze, kdy je zaručena i nejlepší adherence k terapii, zvláště pak u ambulantních pacientů při nutnosti až roční léčby. Další možnosti, kvůli snížení potenciální ethambutolové, pyrazinamidové a streptomycinové toxicity mezi dialýzami, může být podání 4–6 hodin, či dokonce 24 hodin před dialýzou v případě pyrazinamidu,<sup>3</sup> aby sérová koncentrace léků během dialýzy byla již za svou kulminací, ve fázi tkáňové distribuce, čímž se zároveň sníží riziko předčasného odstranění.

Prognóza tuberkulózní meningitidy závisí na věku, celkové zdravotní kondici a na zachyceném stadiu onemocnění, přičemž s rozvojem arachnoiditidy a cévních komplikací se zhoršuje. Mortalita se v případě časně zahájené léčby pohybuje okolo 10 %, pozdní až kolem 50 %. Asi ve 30 % případů zanechává tuberkulózní meningitida trvalé následky, např. hemiplegii, slepotu, hypothalamopituitární dysfunkci, demenci, epilepsii.<sup>4</sup> U uremických pacientů mortalita dle různých zdrojů kolísá mezi 17–75 %, pokud je diagnóza a léčba zahájena časně, udávají někteří autoři nulovou mortalitu.<sup>3</sup>

V našem souboru 73 pacientů léčených s tuberkulózou v letech 2007–2017 jsme zaznamenali pouze dva pacienty s chronickou renální insuficiencí (ústní sdělení doc. MUDr. Olga Džupová, Ph.D.). U obou pacientů se jednalo o mimoplicní

tuberkulózu, a to v jednom případě o osteomyelitidu a v jednom případě o tuberkulózní meningitidu. Osmadesátiletý pacient s osteomyelitidou tibie a femuru v terénu diabetické nohy, je muž byla navíc po ortotopické transplantaci srdce podávána chronická imunosupresivní terapie, nereagoval na antituberkulózní terapii ani na ortopedické zákroky a po dvou měsících zemřel.

U zde prezentovaného pacienta s tuberkulózní meningitidou jsme sami byli překvapeni, přes velmi závažný stav v úvodu onemocnění vyžadující resuscitační péči, relativně dobrým výsledkem po více než šesti měsících terapie s výslednou kvalitou života blížící se premorbidní úrovni. Jedinou zaznamenanou změnou je zhoršení zraku.

Chtěli bychom tímto článkem upozornit na úskalí diagnostiky a léčby tuberkulózy u dialyzovaných pacientů včetně možnosti laboratorní kontroly hodnot antituberkulotik.

Ohledně prevence a screeningu tuberkulózy u pacientů s chronickým renálním selháním odkazujeme na screeningová doporučení České pneumologické a ftizeologické společnosti<sup>8</sup> a na následující komentář MUDr. Wallenfelse. V tomto případě byl proveden RTG plic s negativním nálezem, další diagnostika nebyla nefrology při negativní epidemiologické anamnéze indikována.

#### LITERATURA

1. Abdelrahman M, Sinha AK, Karkar A. Tuberculosis in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Hemodial Int* 2006;10:360–364.
2. Belcon MC, Smith EK, Kahana LM, Shimizu AG. Tuberculosis in dialysis patients. *Clin Nephrol* 1982;17:14–18.
3. Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Tuberculosis and Chronic Renal Disease. *Semin Dial* 2003;16:38–44.
4. Mandell G, Bennett J, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Fifth Edition, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000, Second Volume, p. 2598–2599.
5. Takahashi S, Takahashi T, Kuragano T, et al. A case of chronic renal failure complicated with tuberculous meningitis successfully

diagnosed by nested polymerase chain reaction (PCR). *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2005;47:113–120.

6. Guidelines for the prevention and management of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in adult patients with chronic kidney disease, British Thoracic Society. *Thorax* 2010;65:559–570.
7. Malhotra KK. Treatment of tuberculosis in chronic renal failure, maintenance dialysis and renal transplant. *Indian J Nephrol* 2003;13:69–71.
8. Doporučený postup diagnostiky a léčby latentní tuberkulózní infekce. Česká pneumologická a ftizeologická společnost (ČPFS).

#### KOMENTÁŘ

MUDr. Jiří Wallenfels

Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Chronické renální selhání je uváděno mezi rizikovými faktory přispívajícími k výskytu či k reaktivaci latentní tuberkulózy.<sup>1,2</sup> V porovnání s celosvětovými údaji je výskyt tuberkulózy v České republice dle dat ÚZIS velice nízký. V roce 2016 se jednalo o 517 tuberkulózních onemocnění všech forem a lokalizací, přičemž incidence činí 4,9 případu na 100 000 obyvatel a z dlouhodobého hlediska má klesající trend.<sup>3</sup> Z celkového počtu pacientů přibližně 30 % představují cizinci.<sup>3</sup> Podle údajů z Registru tuberkulózy bylo v ČR v letech 2003–2016 vykázáno 56 nemocných tuberkulózou, u kterých byla prováděna dialýza.<sup>2</sup>

Ve výše uvedeném souboru se 39krát jednalo o plicní tuberkulózu (včetně 14 případů miliární tuberkulózy), 17krát o tuberkulózu pouze jiných orgánů. Tuberkulóza nervové soustavy

(při miliárním rozsevu) byla hlášena pouze jedenkrát v roce 2005 u 60letého muže.<sup>2</sup>

Při počtu více než 6 000 dialyzovaných pacientů<sup>4</sup> uváděném v současnosti odpovídají výše uvedená zjištění literárním údajům o 6–16krát vyšší incidenci tuberkulózy u hemodialyzovaných pacientů než v obecné populaci.<sup>5–7</sup> Venkata uvádí 4% incidenci u pacientů s chronickým renálním selháním.<sup>8</sup>

Sekce pro tuberkulózu při České pneumologické a ftizeologické společnosti recentně vydala Doporučení pro diagnostiku a léčbu latentní tuberkulózní infekce u nemocných v chronickém dialyzačním léčení, podle kterého se u nemocných s chronickou renální insuficiencí v dialyzačním programu doporučuje provést jeden z testů IGRA (QuantiFERON-TB Gold Plus nebo T-SPOT.TB). Toto vyšetření může provést

nefrolog nebo pneumoftizeolog. V případě pozitivního výsledku je nezbytné odeslat nemocného k vyšetření pneumoftizeologem. Je-li indikována chemoprophylaxe nebo antituberkulotická léčba, je nemocný pravidelně kontrolován a léčen pneumoftizeologem.<sup>9</sup>

Chemoprophylaxe je zajištěna podáváním Nidrazidu-INH v dávce 5 mg/kg (maximální denní dávka 300 mg) spolu s pyridoxinem po dobu 6 měsíců. Chemoprophylaxi má každý infikovaný nebo kontaktní osoba pouze jednou. Při chemoprophylaxi je nutné kontrolovat jaterní testy jedenkrát měsíčně. U nemocných s chronickou renální insuficiencí se INH podává třikrát

týdně před dialýzou. Místo INH lze podávat rifampicin (RMP) 10 mg/kg (maximální denní dávka 600 mg ráno nalačno) po dobu čtyř měsíců (neurotoxicita INH, INH rezistentní kmen *Mycobacterium tuberculosis*), který není na rozdíl od INH vylučován ledvinami, ale prodělavá enterohepatální cyklus.<sup>9</sup> Celé doporučení je dostupné na: <http://www.pneumologie.cz/stranka/62/sekce-pro-tuberkulozu/>.

Antituberkulotická léčba se při eventuální recidivě tuberkulózy na rozdíl od preventivní léčby latentní tuberkulózní infekce opakuje. Léčba tuberkulózy je uvedena na [www.pneumologie.cz](http://www.pneumologie.cz) Tuberkulóza dospělých (Standard léčebného plánu).<sup>10</sup>

#### LITERATURA

9. Guidelines for the prevention and management of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. British Thoracic Society. Thorax 2010;65:559–570.
10. Registr tuberkulózy. ÚZIS ČR. <http://www.uzis.cz/registry/organu-ochrany-verejneho-zdravi/registr-tuberkulozy>, cit. 16. 4. 2018.
11. Tuberkulóza 2016, základní přehled epidemiologické situace v ČR. ÚZIS ČR. <http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/tuberkuloza-respiracni-nemoci>, cit. 16. 4. 2018.
12. Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice v roce 2016. Česká nefrologická společnost. <http://www.nefrol.cz/odbornici/dialyzacni-statistika>, cit. 16. 4. 2018.
13. Abdelrahman M, Sinha AK, Karkar A. Tuberculosis in end-stage renal disease patients on hemodialysis. Hemodial Int 2006;10:360–364.
14. Belcon MC, Smith EK, Kahana LM, Shimizu AG. Tuberculosis in dialysis patients. Clin Nephrol 1982;17:14–18.
15. Malhotra KK. Treatment of tuberculosis in chronic renal failure, maintenance dialysis and renal transplant. Indian J Nephrol 2003;13:69–71.
16. Venkata RK, Kumar S, Krishna RP, et al. Tuberculosis in chronic kidney disease. Clin Nephrol 2007;67:217–220.
17. Homolka J a členové Sekce pro TB při ČPFS. Doporučení Sekce pro tuberkulózu při ČPFS pro diagnostiku a léčbu latentní TB infekce u nemocných v chronickém dialyzačním léčení. Stud Pneumol Phthiseol 2018;78:10–11.
18. Zatloukal P, Kos S, Vašáková M. Tuberkulóza dospělých (Standard léčebného plánu). Aktualizace 2016. <http://www.pneumologie.cz/stranka/62/sekce-pro-tuberkulozu/>, cit. 16. 4. 2018.

# Léčba metforminem z pohledu nefrologa

MUDr. Jan Vachek<sup>1,2</sup>; MUDr. Kateřina Oulehle<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup> Interní oddělení Klatovské nemocnice, a.s.

<sup>3</sup> ordinace praktické lékařky, Klatovy

Metformin je doporučován jako lék první linie k farmakoterapii diabetu 2. typu. Jde o léčivo s dobrým antihyperglykemickým účinkem vedoucím mimo jiné ke snížení rezistence na inzulin. Další výhodou je nízká cena, dlouhá zkušenost, velmi dobrá tolerance u většiny nemocných – zvláště po zavedení forem s prodlouženým uvolňováním, rovněž jsou diskutovány další potenciální přínosy (např. protinádorový účinek). Významné je i to, že metformin v monoterapii nevede k riziku hypoglykemie.

V současnosti jde o jediného zástupce biguanidů, ostatní léky z této lékové skupiny se přestaly používat pro zvýšené riziko laktátové acidózy. Přestože se občas setkáváme s laktátovou acidózou i při terapii metforminem (tzv. MALA – metformin-associated lactic acidosis), jde o vzácnou situaci, již se dá předejít správnou indikací metforminu a dodržením bezpečnostních opatření. Riziko podávání metforminu nemocným s chronickým onemocněním ledvin se přehodnocuje, ještě recentně byl metformin považován za kontraindikovaný v případě odhadované glomerulární filtrace (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (1 ml/s), aktuálně se považuje pokračování v terapii metforminem za možné až do eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Je tedy možné pokračovat v léčbě až na hranici stadia CKD G4. Výsledky této praxe, zakotvené již v doporučeních nefrologických a diabetologických společností, byly podpořeny již více výzkumy. Například podle velké nedávné retrospektivní analýzy provedené v USA se nepodařilo prokázat žádnou signifikantní asociaci mezi terapií metforminem a laktátovou acidózou u nemocných s eGFR > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. V kohortě autorů Lazarus a spol. bylo zahrnuto více než 75 000 nemocných s věkovým průměrem 60,4 roku, z toho 51 % žen. Během téměř šestiletého sledování bylo zaznamenáno 2 335 hospitalizací, což nepředstavovalo nárůst vůči kontrolní skupině nemocných léčených jinými farmakologickými prostředky (deriváty sulfonylurey, inzulinem). Ani podle údajů z databáze Cochrane (2006) není při terapii metforminem zvýšeno riziko oproti antidiabetické léčbě vedené jinými prostředky.

Nejvyšší riziko laktátové acidózy bylo při poklesu eGFR na hodnotu < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Jako mnohem významnější než aktuální odhadovaná funkce ledvin se

zdá dodržení dalších bezpečnostních opatření: správně identifikovat pacienty, kteří jsou ve vyšším riziku laktátové acidózy (jakékoli stavy predisponující k akumulaci laktátu, např. chronická hypoxie při chronickém srdečním nebo respiračním selhání, nádorová onemocnění).

Dále je třeba nemocného poučit, aby přestal užívat metformin v případě horečnatých infekcí, exacerbace chronického zánětu, před zvýšenou tělesnou námahou (např. před sportovními akcemi jako delší běh, cyklistický závod) nebo třeba i před plánovaným alkoholickým excesem.

Riziko představuje i dehydratace a opatrnosti je třeba, pokud je zahajováno podávání jiné medikace, např. diuretik nebo gliflozinů nebo je aplikována kontrastní látka při CT nebo např. koronární angiografii. Z nefrologického hlediska je nutné upozornit na dobře známé riziko průjmu v prvních dnech léčby, který vede k přerušení terapie části nemocných. Tomu se dá mnohdy předejít podáváním formy s prodlouženým uvolňováním (XR), přičemž by nemocný měl být upozorněn na možnost pasáže tabletové matrix zažívacím traktem. Další možností, tentokrát off-label, je podávání přípravku s uhličitánem vápenatým (calcium carbonicum) nebo kombinovaného přípravku s vápníkem a vitamínem D po několika prvních dnech terapie metforminem. Jde zároveň o postup využívaný infektionisty k léčbě průjmu různé etiologie, protože calcium carbonicum vede k zahuštění střevního obsahu. S výhodou je tedy možné tento postup aplikovat při zahájení léčby metforminem, není zde žádné riziko, samozřejmě s výjimkou známé hyperkalcemie.

Jsou však k dispozici nové poznatky týkající se dalších bezpečnostních aspektů metforminu, které jsou nezávislé na funkci ledvin. Jde o riziko centrální a periferní neuropatie, které u nemocných s diabetem někdy vede k mylné diagnóze „diabetická neuropatie“ a k zahájení podávání vitaminů skupiny B, v horším případě antiepileptik typu gabapentinu nebo pregabalínu se všemi důsledky (somnolence, útlum, zvýšené riziko dopravní nehody).

Podkladem tohoto neurotoxického účinku metforminu je deficit vitamínu B<sub>12</sub>, který je pozorován již po několika měsících léčby u řady nemocných, pokud je na tuto možnost pomýšleno. Lze tedy doporučit starou neurologi-

kou poučku, podle níž je vhodné při jakýchkoli nejasných neurologických symptomech (v tomto případě parestezie, kognitivní dysfunkce) vyšetřit koncentraci vitamínu B<sub>12</sub>.

Vitamin B<sub>12</sub> se velmi špatně vstřebává po perorálním podání (cca 1 %), proto je nutné v případě deficitu zahájit i.m. aplikaci formou injekcí s cyanokobalaminem.

Podkladem popsaného jevu není přímý neurotoxický účinek, ale nepříznivý vliv metforminu na resorpci vitamínu B<sub>12</sub>.

Metformin je stále častěji předepisován i praktickými lékaři. Je nutné upozornit na nutnost provádění ročních kontrol renálních funkcí, a to nejen pomocí stanovení

sérové koncentrace kreatininu, ale i odhadu glomerulární filtrace některým z preferovaných vzorců (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI], Lund-Malmö) atd.

Závěrem lze konstatovat, že metformin představuje nadále první volbu při terapii diabetu 2. typu a že aktuální doporučení zahrnují rozšíření indikací i na stadia chronického onemocnění ledvin CKD G3a a G3b, při dalším poklesu renálních funkcí je již podávání metforminu spojeno s vyšším rizikem laktátové acidózy. Jako nejvýznamnější z hlediska prevence této komplikace se zdají další bezpečnostní opatření a podrobné poučení pacienta.

### LITERATURA

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364–1379.
2. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9:e1001204.
3. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:221–228.



**MIMPARA® – pomáhá  
kontrolovat současně  
všechny 3 klíčové  
parametry SHPT  
a tím může pomoci  
snížit KV riziko<sup>1</sup>**

**Mimpara®**  
cinacalcet

1. Block G et al. Kidney Int. 2010; 78: 578–589.

#### Zkrácená informace o přípravku MIMPARA®

**Název léčivého přípravku:** Mimpara 30 mg, 60 mg, 90 mg potahované tablety.

**Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna tableta obsahuje cinacalcetum 30 mg, 60 mg, 90 mg (ve formě cinacalceti hydrochloridum). **Léková forma:** Potahovaná tableta. **Terapeutické indikace:**\* Léčba sekundární hyperparatyreózy (HPT) u dialyzovaných dospělých pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD). Léčba sekundární HPT u dialyzovaných dětí ve věku 3 let a starších v ESRD, u kterých není sekundární HPT dostatečně kontrolována standardní léčbou. Léčba hyperkalcémie u dospělých pacientů s karcinomem příštítných tělísek a s primární HPT, u kterých by byla na základě sérových hladin vápníku (podle příslušného doporučení pro léčbu) indikována paratyroidektomie, ale u nichž je nevhodná z klinického hlediska nebo je kontraindikována. **Dávkování a způsob podání:**\* K perorálnímu podání, doporučeno při nebo krátce po jídle. Tablety se užívají celé, nedělené. **Sekundární HPT: Dospělí a starší pacienti (> 65 let):** Doporučená zahajovací dávka u dětí od věku 3 let a starších až mladších 18 let je ≤ 0,20 mg/kg jednou denně na základě suché hmotnosti pacienta. Dávka může být zvýšena až na maximální dávku 2,5 mg/kg/den, která nesmí překročit celkovou denní dávku 180 mg. Účinnost a bezpečnost přípravku Mimpara u dětí ve věku do 3 let pro léčbu sekundární HPT nebyla stanovena. **Karcinom příštítných tělísek a primární HPT: Dospělí a starší pacienti (> 65 let):** Doporučená počáteční dávka pro dospělé je 30 mg 2x denně. Dávku lze upravovat postupným zvyšováním každé 2–4 týdny, od počátečních 30 mg 2x denně na 60 mg 2x denně až po 90 mg 2x denně, případně 90 mg 3–4x denně tak, aby hladina sérového Ca klesla k horní hranici normy nebo pod ní. **Porucha funkce jater:** Zahajovací dávku ne třeba měnit. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater má být Mimpara užívána s opatrností a v průběhu úpravy dávkování a pokračující léčby je třeba pacienty pečlivě monitorovat. Bezpečnost a účinnost přípravku Mimpara u dětí pro léčbu karcinomu příštítných tělísek a primární HPT nebyla stanovena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:**\* **Sérové kalcium:** Léčba přípravkem Mimpara nesmí být zahájena u pacientů s hladinou Ca v séru pod spodní hranici normy (korigováno k albuminu). Pečlivě sledujte hladiny vápníku v séru a dodržování léčby cinacalcetem pacientem. Pokud máte podezření, že není léčba dodržována, léčbu cinacalcetem nezačínajte nebo nezvyšujte dávku. Pokud se hladina vápníku v séru sníží pod normální rozmezí nebo se vyskytnou příznaky hypokalcémie, je třeba učinit vhodné kroky pro úpravu dávky, jak je uvedeno v kapitole 4.2. SPC v tabulce 2. Hypokalcémie se

může projevit parestéziemi, bolestmi svalů, svalovými záškuby, tetanií nebo křečemi. Pokles sérového kalcia může rovněž prodloužit QT interval. Sérové Ca má být měřeno do 1 týdne po zahájení léčby přípravkem Mimpara nebo po úpravě dávky. **Hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání:** U pacientů se zhoršenou srdeční funkcí užívajících cinacalcet byly hlášeny případy hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání. **Obecné:** Jsou-li hladiny PTH trvale sníženy pod cca 1,5násobek horní hranice normy stanovené analýzou iPTH, může vzniknout adynamická kostní choroba. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:**\* Opatrnosti je zapotřebí při užití se silnými inhibitory nebo induktory CYP3A4 a/nebo CYP1A2, léky metabolizované CYP2D6. Plazmatické hladiny cinacalcetu u kuřáků mohou být sníženy indukci metabolismu zprostředkovaného enzymem CYP1A2. Pacienti užívající přípravek Mimpara nesmějí dostávat etelkacetid. **Těhotenství a kojení:** Mimpara se má během těhotenství užívat pouze tehdy, pokud případný přínos ospanedlňuje potenciální riziko pro plod. Rozhodnutí o tom, zda přerušit kojení nebo terapii Mimprou, je třeba učinit po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* nauzea a zvracení; *časté:* dyspepsie, bolest zad, průjem, bolest břicha, bolest nadbřišku, zácpa, hypersenzitivní reakce, anorexie, snížená chuť k jídlu, vyrážka, křeče, závratě, parestézie, bolest hlavy, hypotenze, infekce horních cest dýchacích, dyspnoe, kašel, myalgie, svalové křeče, astenie, hypokalcémie, hyperkalcémie, snížená hladina testosteronu; *nelze z dostupných údajů stanovit:* zhoršení srdečního selhání a prodloužení QT intervalu a komorové arytmie sekundárně při hypokalcémii. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Nevyžaduje se. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nizozemsko. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A):** EU/1/04/292/002, 006, 010. **DATUM REVIZE TEXTU:** Srpen 2017. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravky Mimpara 30 mg, 60 mg a 90 mg jsou částečně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění k léčbě dospělých. Léčba pediatrických pacientů není hrazena.

\*Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

SC-CZ-CINACALCET-00047

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Amgen s.r.o., Klimentská 46, 110 02 Praha 1

tel.: +420 221 773 500, [www.amgen.cz](http://www.amgen.cz)

CZ-P-073-0915-113059(3)

# BREVÍŘ

**PRÁVĚ  
VYŠEL**

Připravili jsme pro vás již **27. vydání** osvědčené publikace / nejoblíbenější lékový lexikon a jediný tištěný zdroj lékových informací v ČR / aktualizovaný přehled informací o léčivých přípravcích, včetně cen a úhrad / více než 4 000 článků o jednotlivých přípravcích / nový Brevíř vyšel **v červnu 2018**



Objednávejte na  
[www.tribune.cz](http://www.tribune.cz),  
[brevir@tribune.cz](mailto:brevir@tribune.cz),  
nebo na  
tel. **224 923 283**

cena  
**299 Kč**  
(včetně DPH)