

# postgraduální nefrologie

číslo 3

nezávislý informační bulletin | ročník XVI | září 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 Viklický, CSc.**  
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

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

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



## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 3** Podpůrná a paliativní péče v nefrologii  
*MUDr. Barbora Szonowská*

## ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

- 7** Alirokumab versus statiny v léčbě hyperlipidemie u nemocných s CKD  
*Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.*
- 10** Nová chimérická molekula ACE2-Fc poskytuje dlouhodobou kontrolu hypertenze a ochranu orgánů u myších modelů systémové aktivace systému renin-angiotenzin  
*Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.*
- 13** Komplexní genetická diagnostika glomerulopatií a cystických chorob využívající panel genů dědičných chorob ledvin  
*Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.*
- 15** Celková mortalita i mortalita z kardiovaskulárních příčin se u dialyzovaných pacientů se srdečním selháním a/nebo s fibrilací síní zvyšuje s klesajícím systolickým krevním tlakem  
*Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA*
- 18** Čas pro FRexit? Aneb je debata o volbě roztoku u konce?  
*Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.*
- 21** Riziko infekční endokarditidy u nemocných s terminálním selháním ledvin  
*Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.*
- 23** Znamená studie TRANSFORM opravdu transformaci našeho pohledu na imunosupresi po transplantaci ledviny?  
*Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.*
- 25** Rizikové faktory a příčiny technického selhání peritoneální dialýzy v prvním roce léčby: studie Australského a Novozélandského dialyzačního a transplantačního registru (ANZDATA)  
*Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.*
- 28** Hemodialýza způsobuje akutní pokles průtoku krve v mozku u starších pacientů  
*Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.*
- 31** HCO hemodialýza jako součást léčby akutního poškození ledvin indukovaného rhabdomyolýzou  
*MUDr. Mária Čižmárová; MUDr. Petra Bachroňová; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA*

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.

# Podpůrná a paliativní péče v nefrologii

MUDr. Barbora Szonowská

Interní oddělení Strahov VFN, Praha

## SOUHRN

Podpůrná a paliativní péče v nefrologii není redukována pouze na ukončení dialýzy a na péči v samotném závěru života. V kontextu péče o stárnoucí populaci se dostává do popředí téma, jaká léčba přinese konkrétnímu pacientovi smysluplnější poslední roky života. Konzervativní nefrologická léčba s integrovanou podpůrnou péčí nabízí srovnatelnou délku přežití bez břemene spojeného s dialyzační léčbou a s potenciálem zlepšit či udržet kvalitu života.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** podpůrná nefrologická péče – paliativní péče – konzervativní nefrologická léčba – dialýza – kvalita života – funkční stav – léčba symptomů – sdílené rozhodování – plánování budoucí péče – komunikace

## Úvod

Paliativní péče je komplexní péče poskytovaná pacientům, kteří trpí nevyléčitelným život limitujícím onemocněním. Jde o péči aktivní, orientovanou na kvalitu života pacienta i jeho blízkých. Jejím obsahem je prevence a mírnění utrpení cestou včasného rozpoznání, správného zhodnocení a efektivní léčby bolesti a ostatních obtíží v oblasti tělesné, psychosociální a spirituální.<sup>1</sup> Z definice vyplývá, že se jedná o celostní přístup k nemocnému, ke kterému je třeba tým propojující řadu profesí.

Paliativní péče se původně věnovala především pacientům s onkologickým onemocněním. V posledních dvaceti letech dochází ke dvěma zásadním změnám. První z nich je rozšíření pole působnosti paliativní péče směrem k pacientům s neonkologickými onemocněními. Jedná se o nemocné s konečnými stadii orgánových selhání, kam patří i nemocní s pokročilým onemocněním ledvin. Další skupinou jsou nemocní s neurodegenerativními onemocněními, dále pacienti se syndromem geriatrické křehkosti a pacienti se syndromem demence.<sup>2</sup> Druhá změna se týká prodloužení časového úseku poskytování paliativní péče v průběhu nemoci. Současný model kurativní a paliativní péče je tedy komplementární, kdy léčba obtížných symptomů, plánování budoucí péče ad. se prolínají s kurativními postupy, popř. s život prodlužující léčbou, jakou je i dialýza.

Paliativa v užším smyslu slova je péče poskytovaná pacientovi v závěru života („end-of-life care“). Pole působnosti podpůrné péče je ale mnohem širší a není relevantní pouze pro závěrečnou fázi života pacientů. Časná

implementace postupů podpůrné péče má potenciál nejen zlepšit kvalitu života pacientů, ale i život prodloužit.<sup>3</sup>

## Význam podpůrné a paliativní péče v současné nefrologii

Přes neustálý pokrok v oblasti dialyzační terapie mají pacienti s pokročilým chronickým onemocněním ledvin (CKD) stále vysokou zátěž symptomů, zkrácené přežívání ve srovnání se svými vrstevníky a jsou vystaveni fyzickému, emočnímu a spirituálnímu utrpení.<sup>4</sup>

V minulosti byli dialýzou léčeni spíše mladší pacienti bez závažnějších přidružených onemocnění. V současnosti je nejpočetnější skupina dialyzovaných pacientů ve věku 64–84 let. Dialyzační léčba nezajistí pacientům s chronickým selháním ledvin stejnou délku přežití, jakou mají jejich vrstevníci bez selhání ledvin.<sup>5</sup> Přes evidenci a prognostické nástroje, které máme k dispozici, bude vždy panovat určitá míra nejistoty, jaké komplikace nastanou či nenastanou u konkrétního pacienta v průběhu jeho dlouholeté léčby.<sup>6</sup> Některé z faktorů, které ovlivňují přežití pacientů podstupujících dialýzu, známe. V následující části se některých dotkneme.

## Faktory ovlivňující přežití dialyzovaných pacientů

Hlavní faktory, které ovlivňují přežití dialyzovaných pacientů, jsou věk, přidružená onemocnění (zejména ischemická choroba srdeční [ICHS]), malnutrice, funkční stav, pozdní odeslání a syndrom křehkosti („frailty“). U starších pacientů zahajujících dialýzu (nad 75 let) jsou přidružená onemocnění velmi častá. Jednadvadesát procent z nich

má minimálně jedno závažné přidružené onemocnění, 50 % má tři a více přidružených onemocnění, 60 % má ICHS, 30 % má ischemické onemocnění periferních tepen, 25 % má cerebrovaskulární onemocnění.<sup>7</sup>

Ve věkové skupině 75 až 80 let je výhoda přežití na dialýze rezervována pro pacienty s nízkým stupněm přidružených onemocnění. Jinými slovy pacienti starší 75 let s vyšším stupněm přidružených onemocnění nemají výhodu v přežití při léčbě dialýzou oproti pacientům léčeným konzervativně.<sup>8</sup> Výsledky retrospektivní nizozemské studie, která probíhala v letech 2004–2014, ukázaly, že pacienti starší 80 let nemají při dialýze výhodu přežití oproti konzervativně léčeným nemocným bez ohledu na přítomnost přidružených onemocnění.<sup>9</sup>

### Funkční stav a kvalita života

Dalším významným faktorem, který je pro pacienty a jejich blízké zásadní, je zachování funkčního stavu, což velmi těsně souvisí s kvalitou života pacienta. Ze studií víme, že starším pacientům s přidruženými komplikacemi dialýza často funkční stav a kvalitu života spíše zhorší: 58 % pacientů z domovů s pečovatelskou službou zemřelo v prvním roce dialýzy a pouhých 15 % si zachovalo stejný funkční stav.<sup>10</sup>

Navíc prodloužení života těchto pacientů jde často na vrub navýšení počtu hospitalizačních dnů.<sup>11,12</sup> Dialyzovaní pacienti tráví průměrně 20–35 dní z roku v nemocnici, pacienti léčení konzervativně 10–16 dní. Hemodialyzovaní pacienti strávili 50 % času, který jim zbýval, v nemocnici. Pacienti léčení konzervativně byli hospitalizováni 4,3 % z času, který jim zbýval.<sup>13</sup>

### Místo podpůrné a paliativní péče v nefrologii

Úlohou podpůrné péče v nefrologii („renal supportive care“) je rozpoznat pacienty, pro něž zahájení dialýzy nebude přínosem ve smyslu prodloužení života, popř. ve smyslu zlepšení či udržení kvality života. Podpůrná nefrologická péče umožňuje kvalifikovaně se starat o pacienty, kteří jsou léčení konzervativně, bez dialýzy („non-dialysis pathway“).

Jednoduché skórovací nástroje určené pro odhad rizika časného úmrtí po zahájení dialýzy pro starší pacienty s pokročilým onemocněním ledvin jsou již k dispozici.<sup>14–18</sup> V posledních letech o nich bylo opakovaně referováno a publikováno také v prostředí české nefrologické komunity.<sup>19</sup>

Další oblastí, kde může paliativní péče pomáhat, jsou situace týkající se ukončení nebo nezahájení dialyzační léčby. Jedná se o facilitaci rozhovorů na toto téma a zvládnutí symptomů. Zde je namístě pojem paliativní péče v užším slova smyslu („end-of-life care“) čili kvalifikovaná péče o pacienta v závěrečné fázi života v souladu s jeho preferencemi.

V péči o pacienty, kteří zvolili cestu konzervativní léčby chronického selhání ledvin, klademe důraz na:

- sdílené rozhodování,
- průběžnou komunikaci včetně plánování budoucí péče,

- maximální nefroproteksi se snahou oddálit selhání ledvin,
- aktivní léčbu symptomů,
- péči o psycho-socio-spirituální domény včetně pomoci pečujícím,
- specializovanou nutriční intervenci.<sup>20</sup>

### Australský model

V zahraničí (např. ve Velké Británii, Austrálii ad.), kde je podpůrná nefrologická péče dlouhodobě integrována, existuje řada modelů její integrace. Australský model charakterizuje spolupráce nefrologa a paliatra specializovaného na nefrologii, popř. nefrologa se specializací v paliativě. Důležitou součástí týmu jsou sestry se specializací v paliativní péči, zdravotně sociální pracovník a nutriční specialista. Tyto týmy pomáhají pacientovi a jeho blízkým při rozhodování o nezahájení a ukončení dialýzy. Usnadňují zahájení a vedení rozhovorů spojených s plánováním budoucí péče. Monitorují a pomáhají s léčbou symptomů v průběhu celé léčby pokročilého CKD včetně pacientů podstupujících hemodialýzu (HD), peritoneální dialýzu (PD), transplantaci (TX) a u pacientů s konzervativní léčbou. Jsou rovněž kvalifikovanou oporou pro péči o pacienta v závěru života. Nezbytnou dovedností je komunikace, která celou péči o pacienta prolíná.

### Plánování budoucí péče

Plánování budoucí péče je proces diskusí a reflexe mezi pacientem, rodinou a zdravotníky s cílem vyjasnit si hodnoty a cíle pacienta a realistické možnosti léčby. Smyslem je pomoci pacientovi porozumět jeho onemocnění, usnadnit mu volbu léčebných možností a připravit ho spolu s blízkými na rozhodování při zhoršení stavu. Tento proces pomáhá poskytovat péči v souladu s přáními pacienta a respektuje jeho autonomii a právo na důstojnost. Usnadňuje i rozhodování zdravotnického týmu v situaci, kdy pacient není již schopen o sobě rozhodovat. Na základě dotazníkového šetření na našem pracovišti se ukázalo, že 70 % dialyzovaných pacientů si přeje být více a pravidelně informováno o svém zdravotním stavu a prognóze, avšak pouze 43 % ví, že možnost plánovat budoucí péči a formalizovat ji existuje.<sup>21</sup>

### Zátěž symptomů

Pacienti s pokročilým CKD patří mezi nemocné s jednou z největších zátěží symptomů i ve srovnání s dalšími závažnými chronickými onemocněními, jako jsou pokročilá onkologická onemocnění, chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), AIDS a chronické srdeční selhání.<sup>22</sup> Symptomy u pacientů s CKD jsou důsledkem přidružených onemocnění, vlastního onemocnění ledvin a náhrady funkce ledvin. Typicky se vyskytují v clusterech (např. svědivka, syndrom neklidných DK, nespavost, úzkost, únava, deprese).

Pravidelná monitorace a aktivní přístup k řešení symptomů by měly být rutinní součástí nefrologické péče. Velmi

dobrým nástrojem je dotazník iPOS renal, sebehodnotící dotazník, který mapuje typické obtíže nemocných s pokročilým onemocněním ledvin (bolest, nauzea, dušnost, syndrom neklidných DK, svědivka, únava, nespavost, deprese ad.).<sup>23</sup> Management symptomů může být obtížný, časově náročný a mnohdy vyžaduje spolupráci dalších profesí – psychologa, nutričního specialisty, farmakoterapeuta ad. Právě zde je velkou výhodou integrace ambulance podpůrné nefrologické péče, kde je prostor i know-how pro řešení náročnějších symptomů pacienta.

Důležitý je aktivní přístup ze strany zdravotníků a stanovení realistického cíle léčby společně s pacientem. Nejspíš nedosáhneme úplného vymizení příznaku, ale většinou ho dokážeme zmírnit. V rámci farmakoterapie je nutné řídit se doporučeními (pokud jsou k dispozici), popř. adaptovat doporučené postupy pro obecnou populaci na populaci pacientů s pokročilým onemocněním ledvin. Vždy je s výhodou pokusit se ovlivnit jedním lékem více symptomů, např. gabapentinoidy lze zmírnit pruritus, syndrom neklidných DK a nespavost. Více než jinde platí „start low – go slow“. Mnohdy je třeba delšího času, než se podaří najít optimální dávku léku. Bohužel obava z větší komplikovanosti farmakoterapie u pacientů s CKD může vést k nedostatečné léčbě bolesti a dalších závažných symptomů.

Poučená léčba symptomů může přinést velkou úlevu nemocným a jejich blízkým. Tento způsob péče orientovaný na potřeby pacienta také prohlubuje důvěru nemocného ke zdravotníkům a zlepšuje adherenci k léčbě. Dobře

zvládnuté symptomy pacienta jsou zdrojem satisfakce pro tým pečujících zdravotníků.<sup>24</sup>

Studie ze St. George Hospital v Sydney ukázala přídavnou hodnotu podpůrné péče v nefrologii, kdy ve skupině pacientů, kteří zvolili konzervativní nefrologickou léčbu, byl medián přežití 16 měsíců. Díky podpůrné péči u dvou třetin těchto nemocných došlo k signifikantnímu zmírnění symptomů, které přetrvávalo i po 12 měsících.<sup>25</sup>

## Závěr

Podpůrná a paliativní péče v nefrologii není redukována pouze na ukončení dialýzy a na péči v samotném závěru života. V kontextu péče o stárnoucí populaci se dostává do popředí téma, jaká léčba přinese konkrétnímu pacientovi smysluplnější poslední roky života. Konzervativní nefrologická léčba s integrovanou podpůrnou péčí nabízí srovnatelnou délku přežití bez břemene spojeného s dialyzační léčbou a s potenciálem zlepšit či udržet kvalitu života. Nezbytnou podmínkou je dobrá komunikace, včasné a průběžné rozhovory na téma budoucí péče, zásady sdíleného rozhodování a poučená léčba fyzických a dalších obtíží pacienta.

Na závěr mi dovolu citovat slova ošetřujícího lékaře na pravidelném setkání multidisciplinárního podpůrného týmu na našem pracovišti: „Myslel jsem si, že už pro něj nemůžu nic udělat.“ Jak získáváme zkušenosti, postupně přicházíme na to, že vždy lze pro pacienta a jeho blízké něco udělat. Důležité je, abychom je neopustili.

## LITERATURA

- WHO 2018: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>
- Sláma O, Kabelka L, Vorlíček, et al. Paliativní medicína pro praxi. Praha: Galén, 2011.
- Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733–742.
- Davison SN, Moss AH. Supportive Care: Meeting the Needs of Patients with Advanced Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1879–1880.
- Kurella Tamura M, Tan JC, O'Hara AM. Optimizing renal replacement therapy in older adults: a framework for making individualized decisions. *Kidney Int* 2012;82:26–269.
- Brennan FP, Brown M. The ethics of dialysis – an alliance of Nephrology, Palliative Medicine and Ethics. *QJM* 2013;106:397–400.
- U.S. Renal Data System. Incidence, prevalence, patient characteristics and treatment modalities. In: *USRDS 2014 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2014.
- Chandna SM, Da Silva-Gane M, Marshall C, et al. Survival of elderly patients with stage 5 CKD: comparison of conservative management and renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1608–1614.
- Verberne WR, Geers AB, Jellema WT, et al. Comparative Survival among Older Adults with Advanced Kidney Disease Managed Conservatively Versus with Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:633–640.
- Kurella Tamura M, Covinsky KE, Chertow GM, et al. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2009;361:1539–1547.
- Rosansky SJ, Clark WF. Has the Yearly Increase in the Renal Replacement Therapy Population Ended? *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1367–1370.
- Murtagh FEM, Burns A, Moranne O, et al. Supportive Care: Comprehensive conservative care in end-stage-kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1909–1914.
- Carson R, Juszcak M, Davenport A, et al. Is maximum conservative management an equivalent treatment option to dialysis for elderly patients with significant comorbid disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1611–1619.
- Farrington K, Covic A, Aucella F, et al. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:iii–ii66.
- Couchoud C, Hemmelgarn B, Kotanko P, et al. Supportive Care: Time to Change Our Prognostic Tools and Their Use in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1892–1901.
- Couchoud C, Labeeuw M, Moranne O, et al. French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) registry: A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1553–1561.
- Couchoud C, Beuscart JB, Aldigier JC, et al. REIN registry: Development of risk stratification algorithm to improve patient – centered care and decision making for incident elderly patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2015;88:1178–1186.
- Cohen LM, Ruthazer R, Moss AH, et al. Predicting six-month mortality for patients who are on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:72–79.
- Szonowska B. Paliativní péče v nefrologii. *Čas Lék čes* 2018;157:25–29.
- Davison SN, Levin A, Moss AH, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes: Executive summary of the KDIGO Controversies Conference on Supportive Care in CKD: Developing a roadmap to improving quality care. *Kidney Int* 2015;88:447–459.
- Szonowska B, Znojová M, Czokolyová E, et al. Poster: Integration of Advanced Care Planning Into Standard Dialysis Care. 55th ERA-EDTA Congress, 2018.

22. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:58–69.
23. <https://pos-pal.org/maix/ipos-renal-in-english.php>
24. Brown E, Murtagh FEM, Murphy E. Symptom assessment and trajectories. In: Brown E, Murtagh F, Murphy E. *Kidney Disease From Advanced Disease To Bereavement*. Oxford University Press Second Edition 2012;91–102.
25. Brown MA, Collett GK, Josland EA, et al. CKD in Elderly Patients Managed without Dialysis: Survival, Symptoms, and Quality of Life. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:260–268.



# Alirokumab versus statiny v léčbě hyperlipidemie u nemocných s CKD

Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, et al. Efficacy nad safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease.

*Kidney Int* 2018;93:1397–1408.

Nemocní s chronickým onemocněním ledvin (CKD) jsou ohroženi zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění (KVO), která se často vyskytují v dřívějším věku než u běžné populace bez CKD. Kromě klasických rizikových faktorů zde hraje roli i porucha kalciofosfátového metabolismu s mediokalcinózou, anémie, hypertenze a často přítomné skryté či signifikantní převodnění. Porucha lipidového spektra má u nemocných s CKD svá specifika, mezi něž patří zejména zvýšení koncentrace triglyceridů (TG) a současné snížení koncentrace cholesterolu vázaného na lipoprotein o vysoké hustotě (high-density lipoprotein, HDL-C). Jedinci s CKD, kteří mají navíc vysoké hodnoty cholesterolu vázaného na lipoprotein o nízké hustotě (low-density lipoprotein, LDL-C), jsou klasifikováni jako vysoce riziková pro vznik KVO.<sup>1</sup> Statiny vykazují u většiny nemocných s CKD pozitivní vliv na snížení koncentrace LDL-C a i kardiovaskulárního rizika (snad jen s výjimkou nemocných podstupujících dialýzu), nicméně jejich snížená renální clearance a interakce s řadou dalších preskribovaných léků může vést k jejich intoleranci a k omezené účinnosti. Současné guidelines pro léčbu doporučují používat nižší dávky statinů u nemocných s CKD v porovnání s nemocnými bez CKD, anebo přidat do terapie ezetimib (v případě nemocných podstupujících dialýzu).<sup>1</sup> Nicméně pokud tato opatření nesníží koncentrace LDL-C dostatečně, je namístě zvážit další léčebné možnosti. Mezi ně v současné době patří podávání nových léků snižujících hodnotu cholesterolu, a to inhibitorů proteiny konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9). American College of Cardiology doporučuje přidat ezetimib anebo inhibitory PCSK9 nemocným s CKD a s vysokým rizikem aterosklerotických KVO, u kterých se léčbou maximální tolerovanou dávkou statinů nepodaří zredukovat koncentraci LDL-C o více než 50 % proti vstupním hodnotám.<sup>2</sup>

Alirokumab je monoklonální protilátka proti PCSK9, která významně snižuje koncentraci LDL-C, a to i u osob s velmi vysokými hodnotami LDL-C. V klinickém sledování fáze III studie ODYSSEY vedlo podávání alirokumabu

k redukci koncentrace LDL-C až o 61 % v porovnání s kontrolami a léčba byla velmi dobře tolerována.<sup>3</sup> Hodnoty PCSK9 jsou zvýšené u jedinců s porušenou filtrační bariérou (např. s nefrotickým syndromem), ale s nastupující remisí onemocnění se snižují, což také vede ke snížení rizika vzniku aterosklerotických KVO u těchto nemocných.<sup>4</sup> Jak se ale chová alirokumab u nemocných se sníženou renální funkcí a zda je u nich jeho podávání bezpečné, na to přináší odpověď níže komentovaná analýza.

Komentovaný článek je metaanalýzou osmi studií používajících alirokumab u 4 629 nemocných, přičemž z tohoto počtu celkem 10,5 % (315/3 010) jedinců randomizovaných k podávání alirokumabu a 9,4 % (152/1 619) randomizovaných ke kontrolní léčbě mělo CKD se sníženou glomerulární filtrací (GFR) (definována jako odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] mezi 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Průměrná hodnota eGFR u jedinců s CKD byla 51 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, tedy většina jedinců se nacházela ve stadiu CKD G3a. Alirokumab byl podáván jedenkrát za dva týdny subkutánně; v některých studiích se posuzoval účinek základní dávky 75 mg, v jiných i dávky 150 mg. Kontrolní léčbu představovala maximální dávka tolerovaného statinu (definována jako dávky atorvastatinu 40–80 mg/den, rosuvastatinu 20–40 mg/den a simvastatinu 80 mg/den), která byla kombinována buď s placebem, anebo s ezetimibem. Kromě vlivu na snížení hodnoty LDL-C a dalších parametrů lipidového spektra byly sledovány i nežádoucí účinky léčby u nemocných s CKD.

Nemocní s CKD byli v porovnání s těmi bez CKD o něco starší (v průměru kolem 67 let vs. 58,5 roku), měli vyšší incidenci diabetu (50 % vs. 30 %), nižší vstupní hodnoty LDL-C, non-HDL-C a apolipoproteinu B a byl mezi nimi nižší výskyt heterozygotů pro familiární hypercholesterolemii. Naopak nemocní s CKD měli vyšší vstupní hodnoty TG a lipoproteinů (a) [Lp(a)]. Nižší procento nemocných s CKD bylo léčeno maximálními dávkami statinů v základní léčbě, nicméně nějakou léčbu statinem užívalo 99 % pacientů. Nemocní byli léčeni 24–104 týdnů od randomizace.

Ve 24. týdnu léčby došlo ke snížení koncentrace LDL-C o 46,1–62,2 % (podle studie) proti vstupním hodnotám u nemocných s CKD a o 48,3–60,1 % u nemocných bez CKD ( $p = \text{NS}$ ). Větší redukce bylo dosaženo u pacientů léčených v kontrolní léčbě jen statiny; pokud se do kontrolní léčby přidal ezetimib, byl rozdíl v redukci všech parametrů samozřejmě menší, nicméně stále výrazný. Podobná úroveň redukce byla zaznamenána pro Lp(a), non-HDL-C, apolipoprotein B a TG. Dávky alirokumabu 150 mg byly spojeny s účinností o něco vyšší než dávky 75 mg, zejména v redukci hodnot LDL-C, apolipoproteinu B a non-HDL-C. Více než tři čtvrtiny nemocných léčených alirokumabem v dávce 150 mg dosáhly cílových hodnot LDL-C nižších než 1,8 mmol/l.

Výskyt nežádoucích účinků léčby u nemocných s CKD byl vysoký (82,1 % u nemocných užívajících alirokumab a 82,8 % u nemocných s kontrolní léčbou); u nemocných bez CKD byl o něco nižší, ale také se v obou skupinách pohyboval kolem 78 %. Závažné nežádoucí účinky léčby se

vyskytly zejména u nemocných s CKD, přičemž přerušit léčbu muselo 10,5 % nemocných užívajících alirokumab a 7,5 % nemocných s kontrolní léčbou ( $p = 0,26$ ). Reakce v místě vpichu po alirokumabu se objevila u zhruba 5 % nemocných s CKD; mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby patřily nazofaryngitida, infekce horních cest dýchacích a močových cest. Výskyt KV příhod (i závažných) a celkově úmrtí z jakékoli příčiny nebyl ve skupině s CKD léčené alirokumabem vyšší než u skupiny s kontrolní léčbou a/nebo s normální renální funkcí. Léčba alirokumabem nevedla ke zhoršení eGFR v průběhu sledování u žádné skupiny pacientů.

Závěrem autoři konstatují, že léčba alirokumabem je u nemocných s CKD stejně účinná jako u nemocných bez CKD a je zatížena stejně vysokým rizikem výskytu nežádoucích účinků. Zda je spojena také se snížením výskytu KVO, není však úplně jasné, protože zmíněná metaanalýza vyhodnocovala jen biochemické parametry a nesledovala kardiovaskulární cíle.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Nemocní s CKD jsou ve vysokém riziku KVO, přičemž se odhaduje, že nemocní s eGFR okolo 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mají čtyřnásobně vyšší riziko vzniku KVO než nemocní s eGFR kolem 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>5</sup> Není tedy pochyb o tom, že intenzivnější snížení hodnot zejména LDL-C alirokumabem může být pro tyto nemocné větším přínosem než samotná léčba statiny a/nebo ezetimibem. Jak ukázala výše zmíněná metaanalýza, není přítomnost KVO s redukcí eGFR spojena s menším účinkem léčby alirokumabem a také nemá více nežádoucích účinků než samotná léčba statiny a ezetimibem. Je také bezpečná s ohledem na případný akutní pokles eGFR a výskyt renálních příhod (např. progresse do terminálního stadia selhání ledvin [ESRD]) – ve všech studiích k nim docházelo tak zřídka, že z nich nelze vyvozovat žádné závěry. Léčba ale nebyla podávána u nemocných s pokročilejšími stadii CKD (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a nemocní s ESRD), u nichž nepochybně hrozí vyšší riziko jak KVO, tak i případných komplikací spojených s léčbou. Na druhé straně se nepředpokládá, že by pokles GFR nějakým způsobem ovlivňoval metabolismus alirokumabu, jelikož jde o monoklonální protilátku, a to i přesto, že PCSK9 se exprimuje v ledvinách.

Nedostatkem této metaanalýzy je, že sledovala „pouze“ laboratorní parametry po dobu 24–104 týdnů, ale nemáme k dispozici data o snížení výskytu aterosklerotických cévních či kardiálních příhod. Pravda je, že za takto krátkou dobu léčby se snížení incidence kardiovaskulárních příhod nemuselo projevit a bylo by potřeba nemocné sledovat po delší dobu. Nicméně některé závěry lze odvodit z jiných studií, např. ze studie SHARP. Jestliže snížení hodnoty LDL-C o zhruba 0,84 mmol/l kombinací simvastatinu s ezetimibem v porovnání s placebem je spojeno

se snížením incidence aterosklerotických příhod o 17 %, pak se dá předpokládat, že snížení LDL-C o skoro 2 mmol/l (čehož bylo dosaženo alirokumabem v porovnání s placebem) či snížení LDL-C o téměř 1 mmol/l v porovnání s kontrolní léčbou (čehož bylo dosaženo alirokumabem vs. kombinace statinu a ezetimibu) povede k další redukci výskytu těchto příhod. Komentář k této metaanalýze odhaduje snížení rizika KVO o 25 % v případě absolutního snížení hodnot LDL-C o 1,0 mmol/l; při snížení o 2 mmol/l by to jistě bylo ještě víc.<sup>7</sup>

Alirokumab také vede k setrvalému poklesu hodnoty apolipoproteinu B a non-HDL-C, které zejména u osob se sníženou GFR mohou být alternativním terapeutickým cílem, jelikož jejich pokles těsněji koreluje s výskytem KVO.<sup>8</sup> Data týkající se poklesu Lp(a) nejsou již tak konzistentní. Některé další parametry, které se standardně uvádějí jako rizikový faktor vzniku KVO a jejichž hodnoty se snižují při terapii statiny (např. vysoce senzitivní C-reaktivní protein [hsCRP]), nebyly touto léčbou ovlivněny.

V současné době se zkouší celá řada dalších inhibitorů PCSK9, např. evolokumab. Ten vedl ve studii FOURIER ke snížení koncentrace LDL-C o 1,45 mmol/l (o 59 %) a snížil riziko výskytu kardiovaskulárních příhod o 15 %. Do této studie nebyli zařazeni nemocní s eGFR < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Závěrem lze říci, že nejlepší léčbou pro nemocné s mírným a středním poklesem GFR jsou střední dávky statinů s ezetimibem / bez ezetimibu, které se rozšíří o léčbu s alirokumabem v případě, že jejich vliv na pokles koncentrace LDL-C nebude dostačující. Na doporučení této kombinační léčby i u nemocných s pokročilými stadii CKD či s ESRD si ještě musíme počkat.



## LITERATURA

1. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease: summary of recommendation statements and clinical approach to the patients. *Kidney Int* 2014;85:1303–1309.
2. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2017 Focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on expert consensus decision pathway. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1785–1822.
3. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489–1499.
4. Haas ME, Levenson AE, Sun X, et al. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in nephrotic syndrome-associated hypercholesterolemia. *Circulation* 2016;134:61–72.
5. Mafham M, Emberson J, Landray M, Baigent C. Meta-analysis of observational studies relating estimated glomerular filtration rate to risk of death or major cardiovascular events. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:193A.
6. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effect of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181–2192.
7. Mafham M, Haynes R. PCSK9 inhibition: ready for prime time in CKD? *Kidney Int* 2018;93:1267–1269.
8. Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2375–2384.

# Nová chimérická molekula ACE2-Fc poskytuje dlouhodobou kontrolu hypertenze a ochranu orgánů u myších modelů systémové aktivace systému renin-angiotenzin

Liu P, Wysocki J, Souma T, et al. Novel ACE2-Fc chimeric fusion provides long-lasting hypertension control and organ protection in mouse models of systemic renin angiotensin system activation.

*Kidney Int* 2018;94:114–125.

Autoři se zaměřili na molekulu angiotenzinu 1-7, u které byly prokázány částečně antagonistické účinky angiotenzinu II (ANGII). Angiotenzin 1-7 (ANG1-7) vzniká z ANGII pomocí angiotenzin konvertujícího enzymu typu 2 (ACE2). Působí na receptor Mas, jehož aktivace má účinky částečně opačné k účinkům ANGI. Je k dispozici rekombinantní ACE2, ale má extrémně krátký poločas, nehodí se tedy jako léčivo a je obtížné ho používat v experimentech *in vivo*.

Autoři proto vyvinuli chimérickou molekulu ACE2 spojenou s Fc fragmentem lidského imunoglobulinu (ACE2-Fc). Tato molekula využívá interakce mezi Fc fragmentem a neonatálním Fc receptorem (FcRn), který se nachází na endotelových a krevních buňkách. Nepodléhá potom obvyklému katabolismu jako ACE2 a je opakovaně recyklována v oběhu. Stejným způsobem již byly konstruovány chiméry pro koagulační faktory VIII a IX, které jsou schváleny pro léčbu hemofilii. Na základě znalostí o nich se dá předpokládat, že podobné molekuly budou mít poločas jeden až dva týdny.

Aktivita přeměny ANGI na ANG1-7 byla měřena pomocí koncentrace koncového c-terminálního residua ANG II. Čtyři hodiny po intravenózním podání dosahovala tato koncentrace přibližně 0,277 U/ml po aplikaci vehikula, 2,85 U/ml po podání rACE2 a 34,21 U/ml po podání rACE2-Fc. Jiným způsobem byla měřena aktivita po intraperitoneálním podání, které je u myších modelů standardem, a bylo zjištěno, že poločas eliminace je u rACE2 1,8 hodiny a u rACE2-Fc 174,2 hodiny. Maximální koncentrace rACE2-Fc dosahuje 3,5násobku rACE při intravenózním podání a dvojnásobku při intraperitoneálním podání.

Zmíněná molekula byla testována na několika myších modelech založených na zvýšené aktivitě ANGI. V prv-

ním pokusu byly myši předléceny placebem, rACE2 nebo rACE2-Fc 4 hodiny, 3 dny, 7 dní nebo 14 dní před podáním bolusu angiotenzinu II. Po bolusu ANGI se systolický tlak zvýšil na 162 mm Hg z původních 98 mm Hg, ale po rACE2-Fc jen na 123 mm Hg a tento vliv přetrvával i po předlécení 3 a 7 dní předem. Po 14 dnech už nebyl patrný; rACE2 už po 4 hodinách vykazoval jen minimální účinek (TK 153 mm Hg).

Dalším modelem byly myši transgenní pro reninový gen (RenTgMK). Tyto myši produkují v játrech velké množství reninu. Postupně se u nich rozvíjí hypertenze, albuminurie a fibróza orgánů. V cirkulaci mají 2,5krát vyšší koncentraci angiotenzinu II než netransgenní myši. Šestitýdenní jedinci byli léčeni buď podáváním rACE2-Fc, nebo aplikací vehikula jedenkrát týdně po dobu šesti týdnů. U transgenního i netransgenního kmene vedlo podání rACE2-Fc k výraznému poklesu plazmatické koncentrace ANGI. U kontrolních normotenzních zvířat se krevní tlak a albuminurie nezměnily ani přes výrazný pokles koncentrace ANGI v plazmě. Krevní tlak i albuminurie zůstaly u léčených myší v normě. Histologické vyšetření srdce a ledvin prokázalo po podání rACE-Fc menší fibrózu obou orgánů oproti neléčeným transgenním myším, které se po léčbě nelišily od normotenzních kontrol.

Třetím modelem byla hypertenze u myší s implantovanou osmotickou minipumpou, jež po čtyři týdny dávkovala angiotenzin II. Tento postup vedl k 14násobnému vzestupu koncentrací ANGI. Myši ve věku 10 týdnů dostaly minipumpu a poté čtyři injekce rACE2-Fc nebo vehikula s odstupem jednoho týdne. U neléčených myší se vyvinula srdeční hypertrofie vyjádřená jako tloušťka septa echokardiograficky nebo jako poměr hmotnosti srdce k tělesné hmotnosti zvířete. Histologicky byla opět prokázána vý-

znamná fibróza a zvětšený průměr kardiomyocytů. Podání rACE2-Fc normalizovalo všechny z výše uvedených parametrů na hodnoty, které se nelišily od normotenzních kontrol.

Jako poslední parametr, jenž by mohl ovlivňovat účinnost podávání rACE2-Fc, byl zkoumán vznik protilátek

proti této molekule. Po šesti podáních s týdenním odstupem se skutečně vytvořily protilátky u normotenzních i hypertenzních zvířat, kterým byl podán rACE2-Fc. Po dalším podání těžší látky se však její kinetika a aktivita nelišila, tyto protilátky tedy nejsou neutralizační. Žádná neutralizační aktivita protilátek nebyla prokázána ani *in vitro*.

## KOMENTÁŘ

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

Komentovaná práce je přínosná v několika hlavních aspektech. Prvním je léčebné využití angiotenzin konvertujícího enzymu 2. Angiotenzin konvertující enzym 2 štěpí angiotenzin II a snižuje tak jeho dostupnost. Výsledná molekula tohoto procesu je ANG1-7, který má vlastní receptor, jehož aktivace způsobuje vazodilataci a zvyšuje natriurézu. Oba mechanismy vedou ke snížení tlaku a ke zmírnění hypertenzního orgánového poškození. Na rozdíl od ACE, kde je k léčebnému účinku potřebná jeho inhibice, hodnotu ACE2 je nutno zvyšovat. Induktory ACE2 nejsou k dispozici, jedinou možností je tedy zatím ACE2 do organismu dodávat. Rekombinantní molekula je již dostupná, ale má velmi krátký poločas, její použití k léčbě je tedy obtížné.

Druhým zcela novým aspektem je proto využití chimérické molekuly ACE2 s Fc fragmentem imunoglobulinu G. Jak je i zmíněno v diskusi, takový postup už je schválen k léčbě hemofilii, kde je výhodou méně časté podávání infuzí, protože tyto chimérické faktory jsou stabilnější. Komentovaná práce ukázala, že i rACE-Fc má účinek trvající až sedm dní, a podávání je tak možné jedenkrát týdně. Pro terapii hypertenze je však intravenózní chronická léčba přece jen stále složitější než perorální podávání léků. Pro pacienty s rezistentní hypertenzí by ale mohla být řešením, které na rozdíl od například denervací renálních tepen je reverzibilní a nevyžaduje složité instrumentarium jako karotická stimulace.

Zkoumání role ACE2 a angiotenzinu 1-7 u hypertenze už samo o sobě novinkou není. V experimentech se zkoumá jeho vliv na systémovou i plicní hypertenzi. Dále byl studován u diabetických komplikací a malignit,<sup>4</sup> určitou roli hraje i v imunologii apod. U lidí byly prokázány asociace genetických polymorfismů nebo koncentrací ACE2 s různými kardiovaskulárními onemocněními.

Skupina z Louisiana State University vytvořila ACE navázaný na netoxickou podjednotku cholera toxinu a uzavřený do rostlinné buňky, čímž překonala degradaci ve střevě a umožnila vstřebání po perorálním podání.<sup>6</sup> V experimentu byl tento postup účinný. Perorální přípravky ACE2 však ne-

byly zatím podle dostupných informací dále testovány. Pokud jde o parenterální přípravky, společnost GlaxoSmithKline zahájila v únoru 2018 studii NCT03177603 s rekombinantním humánním ACE2 u pacientů s plicní hypertenzí.<sup>7</sup> Jde zatím o fázi I klinického hodnocení a není řešeno, jak by se lék podával dlouhodobě. Je ovšem pravda, že existují možnosti kontinuálního podávání pomocí nějakého vhodného zařízení, podobného například inzulinové pumpě.

Molekula rACE2-Fc je v tomto směru nadějnější. Fc fragment je z humánního imunoglobulinu, podávání lidem by tedy neměla bránit imunologická bariéra. Aplikace jedenkrát týdně by byla jistě jednodušší, i když intravenózní injekce je stále nutná. V této chvíli je však ještě velké množství neznámých:

- Molekula byla testována pouze u hypertenze závislé na angiotenzinu II, a nikoliv na jiných modelech.
- Není jasné, zda je efekt dán snížením dostupnosti ANGII, nebo zvýšením koncentrace ANG1-7. U normotenzních zvířat nepochybně nastávají obě situace, ale nebyl zaznamenán žádný účinek na krevní tlak.
- Není jasné, jaké by bylo dávkování u lidí.
- Zatím nemáme ani představu, jaké by mohly být krátkodobé nebo dlouhodobé nežádoucí účinky (kromě případné hypotenze). Vzhledem k pleiomorfním účinkům (od metabolismu přes ovlivnění imunity po angiogenezi) se dají očekávat jak překvapení příjemná, například nižší incidence nádorů, tak nepříjemná.
- Molekula nepochybně podněcuje tvorbu protilátek, i když nebylo prokázáno, že by tím byla ovlivněna účinnost. U lidí tomu však může být jinak. Jde o jiný živočišný druh a léčba hypertenze by trvala určitě déle než šest týdnů, jak tomu bylo v komentované práci.

Zkušenosti s podáváním ACE2 u pacientů trpících plicní hypertenzí a použití podobných chimérických molekul v jiných indikacích snad co nejdříve ukážou, zda rACE2-Fc je případně vhodnou cestou k nové třídě antihypertenziv.

## LITERATURA

1. Mendoza A, Lazartigues E. The compensatory renin-angiotensin system in the central regulation of arterial pressure: new avenues and new challenges. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2015;9:201–208.
2. Shenoy V, Qi Y, Katovich MJ, Raizada MK. ACE2, a promising therapeutic target for pulmonary hypertension. *Curr Opin Pharmacol* 2011;11:150–155.
3. Ola MS, Alhomida AS, Ferrario CM, Ahmad S. Role of Tissue Renin-angiotensin System and the Chymase/angiotensin-(1-12) Axis in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Curr Med Chem* 2017;24:3104–3114.
4. Xu J, Fan J, Wu F, et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Receptor Axis: Pleiotropic Roles in Cancer. *Front Physiol* 2017;8:276.

5. Crowley SD, Rudemiller NP. Immunologic Effects of the Renin-Angiotensin System. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1350–1361.
6. Shenoy V, Kwon KC, Rathinasabapathy A, et al. Oral delivery of Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin-(1-7) bioencapsulated in plant cells attenuates pulmonary hypertension. *Hypertension* 2014;64:1248–1259.
7. A Dose-escalation Study in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) – Full Text View – ClinicalTrials.gov. Home – ClinicalTrials.gov [online]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03177603?term=Glaxo&cond=hypertension&rank=3>

# Komplexní genetická diagnostika glomerulopatií a cystických chorob využívající panel genů dědičných chorob ledvin

Bullich G, Domino-Gallego A, Vargas I, et al. A kidney-disease gene panel allows a comprehensive genetic diagnosis of cystic and glomerular inherited kidney diseases.

*Kidney Int* 2018;94:363–371.

Vrozené a dědičné choroby ledvin jsou nejčastější příčinou chronického selhání ledvin u dětí. Asi u 10 % dospělých pacientů dochází k selhání ledvin na genetickém podkladě. Kromě nejčastější autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin (ADPKD) a Alportova syndromu se s identifikací nových genů rozrůstá počet vzácnějších cystických onemocnění ledvin a jater, ale i geneticky podmíněných glomerulopatií, jako je například široká skupina fokálně segmentárních glomeruloskleróz (FSGS) a C3 nefropatií.

V této španělské studii bylo analyzováno 140 genů zodpovědných za cystické postižení ledvin (100 genů) a za glomerulopatie (40 genů) u 421 pacientů. Celkem 116 pacientů již mělo nalezenou mutaci a sloužili jako kontroly. U 305 pacientů bylo suspektní cystické onemocnění ledvin, u 98 pacientů glomerulopatie. Pacienti s cystickými onemocněními byli rozděleni dle věku zjištění cyst na ultrazvuku na nemocné s prenatálními formami, s dětskými a dospělými formami (po 18. roce). Pacienti se suspektními hereditárními nefropatiemi byli rozděleni dle manifestace nefrotického syndromu a/nebo se smíšeným močovým nálezem na kongenitální (od narození do tří měsíců), pediatrické a dospělé formy. V renální biopsii měli vybraní pacienti FSGS a/nebo ultrastrukturální abnormality v elektronovém mikroskopu kompatibilní s Alportovým syndromem. Z molekulárně genetických metod bylo využito sekvenování nové generace (NGS). Cílem studie bylo zjištění genetických variant u cystických onemocnění ledvin a glomerulopatií efektivní metodou, určení distribuce těchto chorob a v neposlední řadě stanovení genetických změn u pacientů s nejednoznačným fenotypem choroby.

Kauzální mutace byly nalezeny u 78 % pacientů s cystickými chorobami, 44 % pacientů mělo pozitivní rodinnou

anamnézu. U pacientů s prenatální formou se nejčastěji jednalo o ARPKD (autozomálně recesivní polycystickou chorobu ledvin) (42 %), nefronoftízu (19 %), mutaci *HNF1β* (16 %) a u 3 % o ADPKD. U dětských forem bylo rozložení obdobné. U dospělých se jednalo nejčastěji o ADPKD (67 %). Byla zjištěna ale i mírná forma ARPKD, orofaci digitální syndrom a mutace v genu *PRKSCH* (AD polycystická choroba jater). U pacientů s glomerulopatií byly nalezeny mutace u 62 %, 81 % z nemocných mělo pozitivní rodinnou anamnézu. U kongenitálních forem byly nejčastěji zjištěny mutace v genu *NPHS1* (pro nefrin) a v genu *WT1*. U dětských pacientů tvořili polovinu pacienti s X-vázanou formou Alportova syndromu a dále u 8 % byly doloženy mutace v genech pro steroid rezistentní nefrotický syndrom (nejčastěji mutovaný gen *NPHS2* pro podocin). Byly ale nalezeny i mutace v genech pro nail-patella syndrom (*LMX1B*), ve vývojovém genu *PAX2* a v genu *COL4A1*. U dospělých pacientů se nejčastěji jednalo o pacienty s různými formami Alportova syndromu. Mutace v genu *PAX2* se našla i u dospělé pacientky s glomerulopatií, jejíž syn měl malé cysty a klinicky suspektní nefronoftízu. Byly odhaleny i mozaiky v genech TSC u pacientů s tuberózní sklerózou.

Detekce mutací byla vysoká – 78 % u pacientů s cystickým postižením ledvin a 62 % u pacientů s glomerulopatiemi. Panel genů dědičných chorob ledvin může přispět k definitivnímu stanovení diagnóz především u nejednoznačných fenotypů. Studie dále ukázala distribuci dědičných cystických onemocnění ledvin a glomerulopatií v různých věkových skupinách. U některých pacientů se definitivní diagnóza lišila od původní suspektní klinické diagnózy.



## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

V posledních letech neustále roste počet nových identifikovaných genů, které jsou buď zodpovědné za vzácná onemocnění ledvin, nebo často rozdělí některé choroby na více jednotek podle mutovaného genu. Analýza panelu velkého počtu vybraných genů pro určité skupiny onemocnění byla umožněna molekulárně genetickou metodou NGS (next generation sequencing, sekvenační metody nové generace). Jedná se o metodu relativně rychlou a relativně levnější, která umožňuje zjištění i CNV (copy number variants, variabilita počtu kopií segmentů DNA). Nevýhodou panelu genů je, že pokud se odhalí další možný zodpovědný gen, nelze ho již na definovaný panel přidat. V případech, kdy se mutace na panelu genu nezjistí, je výhodnější celoexomové sekvenování, které je však dražší a CNV neodhalí.<sup>1</sup> Nejobtížnější je interpretace výsledků, protože často je zjištěna řada záměn, u kterých je někdy velmi obtížné se vyjádřit o jejich kauzalitě. Také změny v oblasti intronů jsou náročné na ověření.

U cystických chorob ledvin se v dospělosti jedná nejčastěji o autozomálně dominantní polycystickou chorobu ledvin (ADPKD), která se jednoznačně diagnostikuje ultrazvukem. Jsou ale i výjimečné případy, kde není jednoznačný nálezn na ultrazvuku ledvin, často je zjištěna i cystóza jater. Klinický průběh stran renálního selhání bývá spíše mírnější a je nutno pomyslet na mutace v genech pro autozomálně dominantní polycystózu jater s mírnějším renálním fenotypem (gen PRKCSH, SEC6 a GANAB). Metodou NGS je možné analyzovat velké množství genů najednou, a to i složitých genů, jako je právě gen PKD1. U rodin s variabilním klinickým průběhem renálních onemocnění umožní u pacientů s výrazně těžším průběhem onemocnění, často s časným renálním selháním, odhalit komplexní genetické pozadí. Nejčastěji se jedná o mutace ve více genech najednou, často o záměnnou mutaci v genu zděděném od zdravého rodiče, u kterého se pak potvrdí pouze ojedinělé cysty.

Pokud se zjistí těžká polycystóza ledvin již na ultrazvuku v době okolo 20. týdne těhotenství, jedná se nejčastěji o ARPKD,

ale příčinou mohou být u mutace v genu pro HNF1 $\beta$ , různé formy nefronoftízy i vzácné syndromy často doprovázené dalšími vývojovými anomáliemi. V těchto nejtěžších případech je důležité zjistit mutace v určitých genech, které jsou zodpovědné za tato onemocnění, aby mohla být v dalších těhotenstvích provedena prenatální nebo preimplantační diagnostika a eventuálně těhotenství časně přerušeno.

U těžkých prenatálních a dětských forem jsou častěji zachycovány i mutace v genech zodpovědných za nefronoftízu (již 20 genů). Jedná se o autozomálně recesivní onemocnění, ale někdy jsou nacházeny kombinace mutací na různých genech pro toto onemocnění, takže se předpokládá, že i tyto dialektické mutace mohou vést k těžkým fenotypům podobně jako u autozomálně recesivního Alportova syndromu.<sup>2</sup>

Stran glomerulopatií byly nejčastěji u kongenitálních forem nalezeny mutace v genu NPHS1 a WT1, u pediatrických forem v genu NPHS2 se steroid rezistentním nefrotickým syndromem a v genu COL4A5 u pacientů s Alportovým syndromem/smíšeným náleznem v moči. I u dospělých pacientů je někdy obtížné jednoznačně rozlišit FSGS a Alportův syndrom. I u FSGS mohou být přítomny heterozygotní mutace v genu COL4A3 a A4, dále mutace v genech pro podocin, formin a další oblasti podocytů, ale i gen LMX1B zodpovědný za nail-patella syndrom. Rovněž geny, které se účastní vývoje ledvin, byly mutované, jako např. gen PAX2 u pacienta s glomerulopatií. Takže obdobný nálezn, nejčastěji FSGS, v renální biopsii může být způsoben mutacemi různých genů, v jejichž analýze je panel velkého množství genů užitečný.<sup>3</sup>

Studie dospěla k závěru, že diagnostika řady renálních chorob se bude za použití nových molekulárně genetických metod zpřesňovat a v některých případech může vést i k jiné diagnóze.

Obdobný panel nefrologických chorob je nyní dostupný i v České republice, především pro pacienty s těžkými nejednoznačnými formami cystických chorob a s glomerulopatií.

## LITERATURA

1. Mallet AJ, McCarthy HJ, Hu G, et al. Massively parallel sequencing and targeted exomes in familial kidney disease can diagnose underlying genetic disorders. *Kidney Int* 2017;92:1493–1506.
2. Mencarelli MA, Heidet L, Storey H, et al. Evidence of digenic inheritance in Alport syndrome. *J Med Genet* 2015;52:163–174.
3. Barua M, Stellacci E, Stella L, et al. Mutations in PAX2 associate with adult-onset FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1942–1953.

# Celková mortalita i mortalita z kardiovaskulárních příčin se u dialyzovaných pacientů se srdečním selháním a/nebo s fibrilací síní zvyšuje s klesajícím systolickým krevním tlakem

Mayer CC, Matschkal J, Sarafidis PA, et al. Association of ambulatory blood pressure with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients: effects of heart failure and atrial fibrillation.

*J Am Soc Nephrol* 2018;29:2409–2417.

Dialyzovaní pacienti mají velmi vysokou mortalitu z kardiovaskulárních příčin. Jsou velmi často hypertenzní, kontrola hypertenze je nezdědka obtížná zejména kvůli hypervolemii a retenci sodíku. U nedialyzovaných pacientů je ambulantní monitorace krevního tlaku (AMTK) pokládána za zlatý standard hodnocení hypertenze. AMTK je ale doporučována pro hodnocení kontroly krevního tlaku i u pacientů léčených dialýzou<sup>1</sup> zejména proto, že hodnoty krevního tlaku naměřené při ambulantní monitoraci nebo při domácím měření krevního tlaku mají užší vztah k mortalitě a k výskytu kardiovaskulárních příhod než např. jen měření krevního tlaku před dialýzou.<sup>2</sup> Vztah mezi hodnotami krevního tlaku naměřenými u dialyzovaných pacientů při AMTK a kardiovaskulární prognózou ale není jednoznačný a některé studie nezávislý vztah mezi hodnotami TK při AMTK a kardiovaskulární morbiditou a mortalitou z kardiovaskulárních příčin nepotvrdily.<sup>3</sup> Většina studií publikovaných na toto téma měla řadu nedostatků, zejména nedostatečný počet pacientů a chybějící údaje na další kardiovaskulární parametry.

Zásadní vliv na vztah mezi krevním tlakem a kardiovaskulární morbiditou a mortalitou z kardiovaskulárních příčin mohou mít přítomná přidružená onemocnění, zejména srdeční selhání (systolická a diastolická dysfunkce).<sup>4</sup> Je prokázáno, že v běžné populaci je u pacientů se srdečním selháním vztah mezi systolickým (nebo pulsním) tlakem a kardiovaskulární morbiditou a mortalitou z kardiovaskulárních příčin opačný než u osob s normální systolickou funkcí.<sup>5</sup> Zdá se, že podobná U-křivka vztahu mezi hypertenzí a mortalitou existuje i u pacientů s fibrilací síní.

Primárním cílovým ukazatelem komentované studie bylo studovat možný nelineární vztah mezi krevním tlakem a mortalitou v rozsáhlé kohortě dialyzovaných pa-

cientů se současným zohledněním potenciálního významu srdečního selhání a fibrilace síní.

Kohorta pacientů pocházela ze studie ISAR (Risk stratification in end-stage renal disease), což je prospektivní longitudinální, observační studie zaměřená na zlepšení stratifikace kardiovaskulárního rizika u dialyzovaných pacientů.<sup>6</sup> Na rozdíl od některých menších a starších studií nebyly z této studie vyloučeni pacienti se srdečním selháním,<sup>6</sup> populační vzorek byl tedy nejen dostatečně velký, ale reprezentativní pro dialyzovanou populaci.

Pacienti pocházeli ze 17 dialyzačních středisek v Mnichově a okolí a do studie byli zařazeni v období mezi zářím 2010 a lednem 2014. Vstupní kritéria byla následující: věk  $\geq 18$  let, dialyzační léčba trvající  $\geq 90$  dní a alespoň jedna 24hodinová ambulantní monitorace krevního tlaku. Do studie nebyli zařazeni pacienti s probíhající infekcí, s těhotenstvím, s malignitou a s odhadovaným dožitím kratším než 24 měsíců.

Kohorta ISAR zahrnovala celkem 519 pacientů, z nichž 414 absolvovalo 24hodinovou monitoraci TK a měření rychlosti pulsových vln. Do analýzy bylo zahrnuto 344 měření po vyřazení pacientů s příliš malým počtem měření krevního tlaku, s příliš krátkou dobou měření, s absencí laboratorních hodnot nebo s nedostatečnou kvalitou dostupných dat. Ambulantní monitorace krevního tlaku byla provedena pomocí přístroje Mobil-O-Graph 24h PWA Monitor (I.E.M. GmbH, Stolberg, Německo) s validovaným protokolem a algoritmem hodnocení naměřených hodnot krevního tlaku.

Měření bylo prováděno na paži bez AV zkratu, s manžetou přiměřenou obvodu paže před dialýzou v polovině týdne. Měření probíhalo ve dne každých 15 minut a v noci každých 30 minut. Diagnóza paroxysmální nebo trvalé

fibrilace síní byla stanovena na podkladě holterovské monitorace EKG (pokud byla ve studii ISAR dostupná) nebo lékařských záznamů z dialyzačních středisek. Diagnóza srdečního selhání byla stanovena na základě lékařských záznamů z dialyzačních středisek, zejména podle echokardiografie.

Pacienti byli sledováni do úmrtí nebo do transplantace ledvin (poslední hodnocení bylo provedeno v září 2016). Primárním cílovým ukazatelem byla celková mortalita. Mortalita z kardiovaskulárních příčin (náhlá srdeční smrt, úmrtí v důsledku infarktu myokardu, srdečního selhání, cévní mozkové příhody nebo úmrtí po kardiovaskulární intervenci) byla prespecifikovaným sekundárním cílovým ukazatelem.

Hodnocení nakonec zahrnovalo 344 pacientů (234 mužů a 110 žen středního věku 69,3 roku). Celkem 20 % pacientů trpělo fibrilací síní a 28 % pacientů srdečním selháním, celkově mělo alespoň jednu z obou komplikací 30,5 % pacientů; 39 % pacientů mělo diabetes a 95 % pacientů hypertenzi, která byla definována jako hypertenze při ambulantní monitoraci krevního tlaku nebo při užívání antihypertenzní medikace.

Pacienti s fibrilací síní a/nebo se srdečním selháním byli starší (průměrný věk 74,6 roku vs. 65,3 roku,  $p < 0,001$ ), měli častěji diabetes, byli méně často kuřáky, byla u nich naměřena nižší hodnota albuminu a častěji užívali anti-koagulační léčbu. Pacienti trpící fibrilací síní a/nebo srdečním selháním měli nižší průměrný systolický (120 mm Hg vs. 125 mm Hg,  $p = 0,003$ ) i diastolický (69,1 mm Hg vs. 75,6 mm Hg,  $p < 0,001$ ) krevní tlak, ale nikoli pulsní tlak. Střední doba sledování byla pro všechny pacienty 37,6 měsíce. Během sledování 115 pacientů zemřelo (59 ve skupině pacientů s fibrilací síní a/nebo se srdečním selháním), 47 úmrtí (20 ve skupině s fibrilací síní a/nebo se srdečním selháním) mělo kardiovaskulární příčinu. Celková mortalita byla významně vyšší u pacientů s fibrilací síní a/nebo se srdečním selháním (56 % vs. 23 %,  $p < 0,001$ ), rozdíl v mortalitě z kardiovaskulárních příčin (19 % vs. 11 %,  $p = 0,16$ ) nebyl statisticky významný.

Kaplanova-Meierova analýza ukázala pro všechny pacienty nelineární asociaci mezi systolickým a zejména pulsním tlakem a celkovou mortalitou charakteru U-křivky, která byla důsledkem opačných vztahů mezi těmito parametry ve skupině bez srdečního selhání a se srdečním selháním a/nebo s fibrilací síní.

Systolický krevní tlak byl u pacientů s fibrilací síní a/nebo se srdečním selháním (i po adjustaci na věk, pohlaví, sérovou koncentraci albuminu a diabetes) nezávislým prediktorem celkové mortality (nižší hodnoty byly asociovány s vyšší mortalitou, po adjustaci HR = 0,97 na každý mm Hg,  $p < 0,001$ ), ale u pacientů bez fibrilace síní a/nebo bez srdečního selhání nebyl prokázán žádný vztah mezi systolickým krevním tlakem a celkovou mortalitou. Diastolický krevní tlak negativně koreloval s celkovou mortalitou jak u celé kohorty dialyzovaných pacientů, tak u obou podskupin (s fibrilací síní a/nebo se srdečním selháním a bez fibrilace síní/srdečního selhání), ale po adjustaci byl prediktorem mortality pouze u pacientů s fibrilací síní a/nebo se srdečním selháním (HR = 0,96 na každý mm Hg,  $p = 0,004$ ) a u celé kohorty dialyzovaných pacientů.

Pulsní krevní tlak byl s celkovou mortalitou asociován negativně u pacientů s fibrilací síní a/nebo se srdečním selháním (HR = 0,97 na každý mm Hg,  $p = 0,02$ ) a pozitivně u pacientů bez fibrilace síní/srdečního selhání (HR = 1,03 na každý mm Hg,  $p = 0,01$ ).

Systolický a pulsní krevní tlak byly u celé kohorty dialyzovaných pacientů nelineárně pozitivně asociovány s mortalitou z kardiovaskulárních příčin, zatímco diastolický krevní tlak byl s mortalitou z kardiovaskulárních příčin asociován negativně a lineárně. Asociaci systolického a pulsního krevního tlaku pro celou kohortu dialyzovaných pacientů ve tvaru písmene U lze vysvětlit negativní asociací obou parametrů s mortalitou z kardiovaskulárních příčin u pacientů s fibrilací síní a/nebo se srdečním selháním a pozitivní asociací obou parametrů s mortalitou z kardiovaskulárních příčin u pacientů bez fibrilace síní a/nebo bez srdečního selhání.

Pomocí lineární Coxovy regresní analýzy bylo podobně prokázáno, že systolický tlak je nezávislým prediktorem asociovaným s celkovou mortalitou negativně u pacientů s fibrilací síní/srdečním selháním (HR = 0,94 na každý mm Hg,  $p < 0,001$ ) a pozitivně u pacientů bez fibrilace síní/srdečního selhání (HR = 1,03 na každý mm Hg,  $p = 0,02$ ). Podobný výsledek poskytla Coxova regresní analýza pro pulsní krevní tlak (u pacientů s fibrilací síní/srdečním selháním HR = 0,92 na každý mm Hg,  $p = 0,002$ , u pacientů bez srdečního selhání a fibrilace síní HR = 1,06 na každý mm Hg,  $p < 0,001$ ). Analýza týkající se celkové mortality a mortality z kardiovaskulárních příčin tedy byla podobná.

## KOMENTÁŘ

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

Nejvýznamnějším nálezem zjištěným v této studii u dialyzovaných pacientů je dvojfázový (U-shaped, charakteru U-křivky) vztah mezi systolickým a pulsním krevním tlakem naměřeným při ambulantní monitoraci a celkovou mortalitou a mortalitou z kardiovaskulárních příčin v celé kohortě pacientů, který lze

vysvětlit opačnou asociací, lineární negativní u pacientů se srdečním selháním a/nebo s fibrilací síní a lineární pozitivní u pacientů bez srdečního selhání a/nebo bez fibrilace síní.

Výsledky komentované studie se sice od některých předchozích studií liší, ale nejsou s nimi v rozporu. V malé studii

zahrnující 57 pacientů (ze studie byli vyloučeni pacienti s významnou chlopenní vadou a s ejekční frakcí nižší než 40 %) byla prokázána pozitivní asociace zvýšeného 24hodinového ambulantního pulsního tlaku se zvýšenou mortalitou z kardiovaskulárních příčin.<sup>7</sup> V jiné studii<sup>8</sup> byl u 150 dialyzovaných pacientů (vyloučeni byli pacienti s fibrilací síní) prokázán (bez adjustování na možné další faktory) slabý dvojfázový (U-shaped) vztah mezi ambulantním nebo domácím krevním tlakem v mezidialyzačním období a mortalitou. Systolický krevní tlak 115–125 mm Hg při ambulantní monitoraci byl spojen s nejlepší prognózou. Nelineární vztah mezi ambulantním a domácím systolickým krevním tlakem a celkovou mortalitou byl také prokázán u dialyzovaných pacientů převážně černošského původu, s nejlepší prognózou u pacientů se systolickým ambulantním tlakem 110–120 mm Hg.<sup>2</sup> V kohortě 170 dialyzovaných pacientů byla rychlost pulsové vlny silnějším prediktorem kardiovaskulární morbidity a mortality z kardiovaskulárních příčin než systolický krevní tlak.<sup>3</sup> Z této studie byli ale také vyloučeni pacienti s fibrilací síní a srdečním selháním (NYHA III–IV).

Výsledky komentované studie jasně ukazují, že u dialyzovaných pacientů neplatí pro všechny pacienty: čím nižší krevní tlak, tím lepší. Pozitivní korelace mezi systolickým a pulsním krevním tlakem a mortalitou u celé kohorty dialyzovaných pacientů odpovídá nálezům v běžné populaci bez srdečního selhání a fibrilace síní.<sup>9</sup> Negativní korelace mezi systolickým a pulsním krevním tlakem a mortalitou u dialyzovaných pacientů se srdečním selháním také odpovídá podobným nálezům pro pacienty se srdečním selháním v běžné populaci s normální nebo jen lehce sníženou renální funkcí.<sup>5</sup> Ve studii Badheky a spol.<sup>10</sup> byl v běžné populaci popsán dvojfázový (U-shaped) vztah mezi systolickým krevním tlakem a mortalitou u pacientů s fibrilací síní se vzestupem mortality u pacientů se

systolickým tlakem vyšším než 160 mm Hg. V komentované studii měl ale systolický krevní tlak vyšší než 160 mm Hg pouze jeden pacient s fibrilací síní (průměrný systolický krevní tlak u pacientů s fibrilací síní byl 117 mm Hg). Zdá se tedy, že vysoký systolický krevní tlak je u dialyzovaných pacientů s fibrilací síní spíše výjimečný.

Přítomnost srdečního selhání a fibrilace síní přináší možné vysvětlení pro dvojfázovou (U-shaped) závislost mezi krevním tlakem u dialyzovaných pacientů před dialýzou a po dialýze a celkovou mortalitou a/nebo mortalitou z kardiovaskulárních příčin.<sup>1</sup> Peridialyzační měření jsou ale zatížena špatnou reprodukovatelností. Komentovaná studie ukazuje, že problémy s měřením krevního tlaku v peridialyzačním období mohou být překonány pomocí ambulantní monitorace TK v mezidialyzačním období.

Silnou stránkou komentované studie je velikost studované kohorty pacientů, doba sledování a zahrnutí pacientů s fibrilací síní a srdečním selháním, které umožnilo přidatné analýzy. Limitací studie je monitorace krevního tlaku pouze po 24 hodin, a nikoli po 48 hodin a klinická definice srdečního selhání, ačkoli echokardiografie byla provedena u téměř všech pacientů.

Negativní korelace mezi krevním tlakem a prognózou bývá diskutována jako součást tzv. reverzní epidemiologie a zčásti je přičítána např. nutričnímu stavu nebo absenci normální cévní reaktivity u dialyzovaných pacientů se špatnou prognózou,<sup>11</sup> ev. může souviset se změnami cílové suché hmotnosti a s antihypertenzní léčbou u pacientů se špatnou prognózou.<sup>2</sup> Komentovaná studie ukazuje, že rozhodující vliv na pozorovaný dvojfázový vztah má přítomnost přidružených onemocnění, zejména srdečního selhání a fibrilace síní. Přítomnost srdečního onemocnění by tak měla být zohledněna i při stanovování cílových hodnot krevního tlaku.

#### LITERATURA

1. Sarafidis PA, Loutradis C, Karpets A, et al. Ambulatory pulse wave velocity is a stronger predictor of cardiovascular events and all-cause mortality than office and ambulatory blood pressure in hemodialysis patients. *Hypertension* 2017;70:148–157.
2. Agarwal R. Blood pressure and mortality among hemodialysis patients. *Hypertension* 2010;55:762–768.
3. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, et al. Hypertension in dialysis patients: A consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the ERA-EDTA and the Hypertension and the Kidney working group of the ESH. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:620–640.
4. McIntyre CW. Effects of hemodialysis on cardiac function. *Kidney Int* 2009;76:371–375.
5. Lee TT, Chen J, Cohen DJ, et al. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. *Am Heart J* 2006;151:76–83.
6. Schmaderer C, Tholen S, Hasenau AL, et al. Rationale and study design of the prospective, longitudinal, observational cohort study “rISK stratification in end-stage renal disease” (ISAR) study. *BMC Nephrol* 2016;17:161.
7. Amar J, Vernier I, Rossignol E, et al. Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;57:2385–2491.
8. Alborzi P, Patel N, Agarwal R. Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1228–1234.
9. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, et al. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998;32:560–564.
10. Badheka AO, Patel NJ, Grover PM, et al. Optimal blood pressure in patients with atrial fibrillation (from the AFFIRM Trial). *Am J Cardiol* 2014;114:727–736.
11. Bansal N, McCulloch CE, Rahman M, et al. Blood pressure and risk of all-cause mortality in advanced chronic kidney disease and hemodialysis: The chronic renal insufficiency cohort study. *Hypertension* 2015;65:93–100.



# Čas pro FRexit? Aneb je debata o volbě roztoku u konce?

Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al.; SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults.

*N Engl J Med* 2018;378:829–839.

Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al.; SALT-ED Investigators. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults.

*N Engl J Med* 2018;378:819–828.

## Klinický případ

Šedesátiletý pacient trpící horečkou, hypotenzí a zmateností je přijat do nemocnice pro léčbu sepse se zdrojem v infekci močových cest. V úvodu léčby jsou podány společně s antibiotiky tři litry tzv. fyziologického roztoku („FR“) a pacient je přijat na jednotku intenzivní péče. Po ultrazvukovém vyhodnocení změn průsvitu dolní duté žíly v průběhu dechového cyklu je rozhodnuto o postupném podání dalších dvou litrů FR a je pokračováno v jeho kontinuálním podávání rychlostí 300 ml/h. Druhý den ukazují pacientovy laboratorní hodnoty sérovou koncentraci chloridů 118 mmol/l, hodnotu bikarbonátu 12 mmol/l a hyperlaktátemii 5,6 mmol/l. Pacient je anurický, hypoxemický a dušný.

Nitrožilní podávání tekutin představuje vůbec nejčastější léčebnou intervenci u akutně hospitalizovaných nemocných. Jsou podávány v rámci resuscitace krevního oběhu u šokových stavů spojených s hypovolemií k náhradě pokračujících ztrát tekutin či jako udržovací infuze při nedostatečném příjmu tekutin. Přestože kumulativní důkazy jednoznačně ukazují, že nesprávně vedená tekutinová léčba negativním způsobem ovlivňuje individuální klinický výsledek pacienta, je často delegována na nejmladší lékaře. Chybně vedená tekutinová léčba může pacienta poškodit buď v důsledku špatně zvoleného množství, nebo nevhodným složením pro danou klinickou situaci. V posledních letech se vede velmi živá diskuse právě nad otázkou rizik FR, dosud celosvětově nejčastěji používaného infuzního roztoku. Jen ve Spojených státech amerických dosahuje jeho roční spotřeba 200 milionů litrů. Fyziologický roztok je hlavním představitelem nebalancovaných roztoků, tj. roztoků, které neobsahují žádné pufrů a jejichž složení elektrolytů ne zcela odpovídá fyziologickým koncentracím

v krevní plazmě. Fyziologický roztok coby 0,9% chlorid sodný obsahuje vysoké koncentrace chloridů (154 mmol/l) a stejné množství sodíku (154 mmol/l). V případě nutnosti velkoobjemové resuscitace či dlouhodobé udržovací léčby je podávání FR spojeno s rizikem rozvoje hyperchloremie a metabolické acidózy. Na vině je vzhledem k ekvimolární koncentraci sodíku a chloridů nulový rozdíl v silných iontech (strong ion difference, SID). Vžitý pojem „fyziologický roztok“ je tedy ve světle současných poznatků nevhodný a zavádějící. Naopak lze říci, že se jedná o roztok svým složením nefyziologický. Data z posledních let navíc ukazují na řadu možných nežádoucích účinků (ne) fyziologického roztoku a obecně roztoků s vysokou koncentrací chloridů. Hyperchloremie navozená tekutinovou léčbou negativně ovlivňuje funkce ledvin (snížení perfuze renálního kortexu způsobené aktivací negativní tubuloglomerulární zpětné vazby, pokles glomerulární filtrace, zvýšení energetických nároků tubulárních buněk na exkreční funkci), působí rozvoj hyperchloremické metabolické acidózy s jejím proinflamatorním účinkem či negativně ovlivňuje koagulaci.<sup>1,2</sup> Uvedené poznatky vedly zejména v Evropě k odklonu od používání nebalancovaných roztoků ve prospěch tzv. balancovaných, které svým složením nejméně narušují fyziologické koncentrace elektrolytů a acidobazickou rovnováhu. Definitivní důkazy o výhodnosti balancovaných roztoků však dosud chyběly, a proto byly s velkým očekáváním vyhlášeny výsledky dvou dosud největších studií, které jsou předmětem tohoto komentáře.

Obě studie pod akronymem SMART a SALT-ED byly uveřejněny ve stejném vydání New England Journal of Medicine, obě jsou ze stejné dílny amerických autorů a u obou bylo cílem porovnat výsledky pacientů léčených



pouze FR s výsledky nemocných, kteří v rámci tekutinové léčby dostávali pouze balancované roztoky (Plasma-Lyte nebo Ringer-laktát). Zatímco studie SMART byla zaměřena na populaci kriticky nemocných, do studie SALT-ED byli zařazeni pacienti přijímaní do nemocnice bez potřeby pobytu na jednotce intenzivní péče (JIP). V obou případech šlo o tzv. pragmatické, nezaslepené studie s několika násobně překříženým uspořádáním (multiple-crossover).

### Studie SMART

Primárním cílovým ukazatelem studie byl tzv. major adverse kidney event v průběhu 30 dní od randomizace (MAKE<sub>30</sub>). Jednalo se o kompozitní cílový ukazatel, který zahrnoval úmrtí z jakékoliv příčiny, novou potřebu náhrady funkce ledvin nebo přetrvávající akutní poškození ledvin. Zahrnuto bylo celkem 15 802 pacientů. Kumulativní množství podaných tekutin v průběhu prvních tří dní bylo  $1\,935 \pm 2\,873$  ml ve skupině FR a  $1\,872 \pm 2\,744$  ml ve skupině balancovaných roztoků. Výsledkem byl statisticky významně nižší výskyt MAKE<sub>30</sub> u skupiny pacientů léčených balancovanými roztoky (absolutní snížení rizika o 1,1 %). Hlavní úlohu v kompozitním cílovém ukazateli hrála nižší mortalita (absolutní snížení rizika o 0,8 %, odds ratio

0,82–1,01, number needed to treat [NNT] 94). Největší prospěch z léčby balancovanými roztoky byl zaznamenán u podskupiny pacientů se sepsí jako hlavní diagnózou (NNT – 24).

### Studie SALT-ED

Primárním cílovým ukazatelem studie byla mortalita (konkrétně „days alive after discharge before day 28“) a sekundárním cílovým ukazatelem MAKE<sub>30</sub>. Zahrnuto bylo celkem 13 347 pacientů. Medián objemu roztoků podaných na urgentním příjmu činil 1 079 ml, přičemž více než 2 000 ml krystaloidů bylo podáno 33 % pacientů. Mortalita definovaná výše byla v obou skupinách srovnatelná. Statisticky významně nižší byl opět výskyt MAKE<sub>30</sub> u skupiny pacientů léčených balancovanými roztoky (absolutní snížení rizika o 0,9 %, odds ratio 0,70–0,95, NNT – 111). Hlavní příčinou lepšího výsledného ukazatele byly nižší hodnoty kreatininu u balancovaných roztoků. Největší prospěch (výskyt MAKE<sub>30</sub>) z léčby balancovanými roztoky byl zaznamenán i u podskupiny pacientů se sepsí jako hlavní diagnózou a rovněž u nemocných, kteří v době zařazení do studie již měli známky poškození ledvin (sérová koncentrace kreatininu > 133 μmol/l) a hyperchloremií (> 110 mmol/l).

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Obě studie, které dohromady zahrnuly 29 149 pacientů, shledaly konzistentní výsledek u dvou odlišných populací nemocných a vysílají tím relativně silný signál odborné komunitě. Na první pohled bychom mohli zpochybnit, zda mírná (1,1 % u SMART a 0,9 % u SALT-ED), byť statisticky významná redukce kompozitního cílového ukazatele (tzv. major adverse kidney event) je klinicky vůbec relevantní. Je nutné si ale uvědomit, že desítky milionů pacientů přijímaných ročně do nemocnic po celém světě dostávají intravenózní tekutiny. Přepočteme-li NNT (94 ve studii SMART a 111 ve studii SALT-ED) na tuto ohromnou populaci, potom i mírné snížení absolutního rizika nabývá zcela jiného rozměru. Autoři například propočítali, že při počtu 5 milionů pacientů přijímaných ročně v USA na jednotky intenzivní péče by se dalo zabránit 50 000 případů poškození pacienta. V případě tekutinové léčby jde navíc o změnu velmi jednoduchou a současně finančně nenákladnou. Pozoruhodné je, že rozdíly byly díky velikosti studované populace detekovány i navzdory relativně malému množství podaných tekutin, což signál obou studií ještě paradoxně umocňuje. Pozornost zaslouží i rozdíly nalezené u podskupin pacientů a priori předdefinovaných, tj. u pacientů se sepsí, s preexistujícím onemocněním ledvin a s akutním poškozením ledvin. Obě studie dokládají, že tito pacienti se nacházejí ve zvlášť vysokém riziku nežádoucích účinků tekutinové léčby, ať v důsledku špatně zvoleného složení (tj. FR), nebo neadekvátního množství (nekontrolované podávání tekutin s kumulativní pozitivní tekutinovou bilancí). Protože i jednotlivé balancované roztoky se liší svým složením – různou koncentrací a typem

pufří, různým obsahem a zastoupením elektrolytů, tonicitou –, bylo by také zajímavé porovnat v obou komentovaných studiích případné rozdíly mezi roztoky Plasma-Lyte a Ringer-laktát. Tyto výsledky však nejsou k dispozici. Důvodem může být majoritní zastoupení Ringer-laktátu (95 % ve studii SALT-ED), jež znemožňuje seriózní vyhodnocení. Hlavní kritika obou studií zmiňuje monocentrické uspořádání, problém překřížení mezi studiemi (tj. podání obou typů roztoků), nezaslepenost studií či volbu kompozitního cílového ukazatele (MAKE<sub>30</sub>).

Jak tedy v klinické praxi zvolit nejvhodnější typ roztoku? A znamenají výsledky komentovaných studií, že by tzv. FR měl zmizet z klinického používání? Je jisté, že v současnosti neexistuje tzv. ideální roztok a neexistuje ani žádný univerzální roztok použitelný pro všechny klinické situace stejně. Pro účely tekutinové resuscitace jsou první volbou balancované krystaloidy.<sup>3</sup> Platí to pro hemodynamickou resuscitaci u sepse, krvácení, popálenin, diabetické ketoacidózy či v perioperační medicíně. Nelze však formulovat preferenci konkrétního typu balancovaného roztoku. Roztoky s vyšším in vivo SID (např. Plasma-Lyte) mohou mít díky předpokládanému alkalizujícímu účinku teoretickou výhodu rychlejší korekce preexistující acidózy (šokové stavy, ketoacidóza). Praktické důkazy však chybějí. Při nutnosti podávat souběžně s infúzní linkou krevní transfuze je vhodné vyvarovat se balancovaných roztoků obsahujících kalcium z důvodu možné tvorby mikrotrombů při eliminaci antikoagulačního účinku citrátu v erytrocytárním koncentráte. Tyto roztoky rovněž nebudeme podávat pa-

cientům s hyperkalcemií. Při podávání roztoků obsahujících laktát jako pufr je nutné v případě velkoobjemové resuscitace u šokových stavů s hyperlaktátemií nebo u pacientů s pokročilou akutní či chronickou dysfunkcí jater počítat s možností ovlivnění sérových koncentrací laktátu. Důsledkem může být problematická interpretace laktátemie jako markeru úspěšnosti hemodynamické optimalizace (pozn. běžné dávky roztoků obsahujících jako pufr laktát u hemodynamicky stabilních pacientů sérové koncentrace laktátu neovlivňují). V případě udržovacích infuzí či při řešení běžné dehydratace jsou balancované krystaloidy rovněž první volbou. Pokud stav vyžaduje pokračování v udržovacích infuzích, je u pacientů bez možnosti perorálního příjmu vhodné doplnit léčbu o roztoky glukózy v dávce 1,4–1,6 g/kg/den za účelem prevence rozvoje ketózy z hladovění. Roztoky glukózy jsou zdrojem tzv. volné (bezsolutové) vody, ale z indikace udržovací infuze musejí být používány s opatrností vzhledem k riziku rozvoje hyponatremie, zejména u starších pacientů. Tyto roztoky rozhodně nejsou vhodné pro resuscitaci nebo náhradu průběžných ztrát (vyjma situací ztrát volné vody, např. u pacientů s diabetes insipidus). Zejména samotné podávání 5% roztoků glukózy, případně 0,45% FR v indikaci udržovacích infuzí či za účelem korekce tekutinového deficitu není správnou praxí. Nevýhody a rizika plynoucí z podávání

větších objemů FR neznamenaají, že bychom měli tento roztok z klinického používání zcela vyřadit. Fyziologický roztok je vhodné použít např. u dehydratovaných pacientů s metabolickou alkalózou způsobenou ztrátou chloridů (zvracení, gastrická drenáž) nebo u stavů s nitrolební hypertenzí. Při používání FR je doporučeno pravidelně monitorovat koncentraci chloridů a acidobazickou rovnováhu. Dojde-li k rozvoji hyperchloremie a acidózy, je vhodné přehodnocení volby roztoku. Mylné je však preferenční používání FR u stavů, kde existuje obava z hyperkalemie (např. rhabdomyolýza, úvodní fáze diabetické ketoacidózy, akutní poškození ledvin, stavy po transplantaci ledvin). Je doloženo, že v těchto situacích je používání FR naopak spojeno s vyšším výskytem hyperkalemie ve srovnání s balancovanými roztoky. Důvodem je přestup kalia extracelulárně jako následek hyperchloremické metabolické acidózy.<sup>3</sup> Jak naznačuje úvodní kazuistika, infuzní roztoky používané k tekutinové léčbě je nutné považovat za léčebný přípravek. Preskripce nitrožilních tekutin musí zahrnout rozvahu o typu, složení, dávce, rychlosti podání a možné toxicitě konkrétního roztoku. Různé roztoky mohou mít odlišný vliv na tělesnou homeostázu a potenciálně i na fyziologické a orgánové funkce, a je tudíž bezpodmínečně nutné znát složení roztoku, který lékař indikuje v konkrétní klinické situaci.<sup>4</sup>

#### LITERATURA

1. Kellum JA. Abnormal saline and the history of intravenous fluids. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:358–360.
2. Glassford NJ, Bellomo R. Does Fluid Type and Amount Affect Kidney Function in Critical Illness? *Crit Care Clin* 2018;34:279–298.
3. Weinberg L, Harris L, Bellomo R, et al. Effects of intraoperative and early postoperative normal saline or Plasma-Lyte 148® on hyper-
4. Matějovič M, Horák J, Harazim M, et al. Tekutinová léčba u akutních stavů pro neintenzivisty. *Vnitř Lék* 2018, v tisku.

# Riziko infekční endokarditidy u nemocných s terminálním selháním ledvin

Chaudry MS, Carlson N, Gislason GH, et al. Risk of Infective Endocarditis in Patients with End Stage Renal Disease.

*Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1814–1822.

Infekce včetně infekční endokarditidy jsou závažnou komplikací u nemocných s terminálním selháním ledvin závislých na metodách náhrady funkce ledvin. Infekční endokarditida zvyšuje morbiditu a mortalitu těchto nemocných.<sup>1</sup> Opakované vstupy do cévního přístupu při hemodialýze vedou k častým epizodám bakteriémie.<sup>2</sup> Peritoneální katétr zavedený do peritoneální dutiny a dlouhodobá imunosuprese při transplantaci ledviny rovněž zvyšují riziko infekcí včetně infekční endokarditidy. Nutno podotknout, že při peritonitidě asociované s peritoneální dialýzou nedochází obvykle k bakteriemii.

Typ cévního přístupu pro hemodialýzu je obecně přijímaným rizikovým faktorem bakteriémie,<sup>3</sup> není to však potvrzeno ve velkých studiích, pouze v menších s počtem pacientů méně než 100. Stejně tak je málo studií, které by zkoumaly riziko infekční endokarditidy pro jednotlivé modalit náhrady funkce ledvin.

Cílem předkládané studie bylo zjistit incidenci infekční endokarditidy u nemocných s terminálním selháním ledvin při jednotlivých modalitách náhrady funkce ledvin, při jednotlivých typech cévního přístupu, a dále určit rizikové faktory infekční endokarditidy, včetně typu cévního přístupu pro hemodialýzu, na základě dat z dánských registrů.

**Metodika:** Dánsko má velmi přesně vedené registry zdravotní péče. Každý pacient je veden pod trvalým osobním identifikačním číslem, což umožňuje spojení mezi celonárodními administrativními registry. Registry zdravotní péče obsahují informace o všech ambulantních kontrolách a hospitalizacích včetně zakódovaných diagnóz a kódů výkonů. Rovněž jsou registrována všechna úmrtí a všechny léky vydané na lékařské předpisy. Navíc existuje registr dialyzační léčby a transplantací, který podchycuje i změny v modalitě léčby. Retrospektivní studie z registru nevyžaduje v Dánsku schválení etickou komisí.

**Soubor nemocných:** Všichni nemocní s terminálním selháním ledvin, kteří vstoupili do programů náhrady

funkce ledvin mezi 1. lednem 1996 a 31. prosincem 2012, byli zahrnuti do studie. Všechny změny mezi léčebnými modalitami byly identifikovány a analyzovány. Ze sledování nebyli ztraceni žádní pacienti a sledovaná data kromě detailního typu cévního přístupu byla u všech pacientů dostupná. Z registrů byly získány i informace o operacích srdečních chlopní, cévním přístupu včetně katétrů zavedených do centrálních žil (dočasných i permanentních), o arteriovenózních píštělích, graftech a peritoneálních katétrech. Z registrů bylo možno identifikovat i přidružená onemocnění. Cílovým ukazatelem byla infekční endokarditida, a to pouze první epizoda po zahájení metod náhrady funkce ledvin. Subjekty byly cenzorovány při první epizodě endokarditidy, úmrtí nebo ukončení studie.

**Výsledky:** Ve sledovaném období byl program náhrady funkce ledvin zahájen u 10 621 pacientů, jejich průměrný věk byl 63 let a 64 % z nich tvořili muži. Diabetes mellitus byl příčinou selhání ledvin u 25 % pacientů. První metodou náhrady funkce ledvin byla hemodialýza u 68 % pacientů, peritoneální dialýza u 29 % pacientů a preemptivní transplantace ledviny u 3 % pacientů. Chlopenní vadou při vstupu do náhrady funkce ledvin trpělo 7 % pacientů, z toho 4 % na aortě, 2 % na mitrální chlopni. Ke vzniku infekční endokarditidy došlo u 267 pacientů, z toho 241 epizod nastalo u hemodialyzovaných, 16 u peritoneálně dialyzovaných a 10 epizod u nemocných po transplantaci s funkčním štěpem. Cévní přístup pro hemodialýzu v době vzniku infekční endokarditidy představovala arteriovenózní (AV) píštěl u 138 pacientů, tunelizovaný centrální žilní katétr u 39 pacientů a dočasný také u 39 pacientů, cévní protéza u jednoho pacienta. Informace o cévním přístupu v době infekční endokarditidy chyběla u 24 pacientů. Vyvolávajícím agens byl *Staphylococcus aureus* u 127 epizod, koaguláza-negativní stafylokok v 34 případech, enterokok u 41 pacientů, streptokok u 15 pacientů a jiné agens u osmi pacientů. K recidivě infekční endokarditidy došlo dvakrát u 28 pacientů, třikrát u pěti a čtyřikrát u jednoho pacienta.

V prvním roce náhrady funkce ledvin se u hemodialyzovaných objevilo 34 % všech infekčních endokarditid a u peritoneálně dialyzovaných 2 %.

Celková incidence infekční endokarditidy (IE) byla 627/100 000 pacientoroků. V průběhu 16 let studie bylo pozorováno zvyšování incidence infekční endokarditidy. Incidence IE byla podstatně vyšší u hemodialyzovaných (1 092/100 000 pacientoroků) než u pacientů léčených peritoneální dialýzou (212/100 000 pacientoroků) nebo transplantací (85/100 000 pacientoroků).

V rámci populace hemodialyzovaných byla incidence IE statisticky významně vyšší u pacientů s centrálními žilními katétry, ať dočasnými (3 053), nebo permanentními (2 099/100 000 pacientoroků) ve srovnání s pacienty s AV píštělemi (874) a pochopitelně i s obecnou populací v Dánsku (8–10 epizod na 100 000 pacientoroků).

Vedlejším zjištěním studie je skutečnost, že za sledované období se zvýšil počet dialyzovaných pacientů (HD + PD) z 88,7/milion obyvatel na 110,2/milion obyvatel v roce 2012.

Ve srovnání s peritoneální dialýzou je riziko vzniku IE při léčení hemodialýzou zvýšené (relativní riziko [RR] 5,46, 95% interval spolehlivosti [CI] 3,28–9,10), při používání dočasného centrálního žilního katétru více – 14,10 (95% CI 7,76–25,5) – než při užívání permanentního centrálního žilního katétru – 10,03 (95% CI 5,51–18,24); při AV píštěli pak 4,59 (95% CI 2,73–7,73). Transplantace s sebou nese nejnižší riziko IE – 0,41 (95% CI 0,18–0,91). Nejvyšší riziko IE bylo v prvních šesti měsících po zahájení náhrady funkce ledvin.

Postižení aortální chlopně a IE v anamnéze byly nezávislými rizikovými faktory pro IE. Hospitalizační mortalita v prvním roce byla nejvyšší u hemodialyzovaných.

Autoři této velké studie uzavírají, že nemocní závislí na náhradě funkce ledvin mají vysokou incidenci IE, zejména při hemodialyzačním léčení za použití centrálních žilních katetrů. Poškození aortální chlopně, předchozí endokarditida a prvních šest měsíců náhrady funkce ledvin jsou statisticky významné rizikové faktory pro vznik infekční endokarditidy.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Přestože se v posledních 12 letech u dialyzovaných pacientů podařilo snížit celkovou mortalitu a také mortalitu z kardiovaskulárních příčin, infekční morbidita a mortalita neklesá.<sup>4</sup> Infekční endokarditida je závažnou komplikací a její výskyt je vysoký, jak potvrzuje předkládaná studie. Jednoznačně prokazuje vyšší riziko u hemodialyzovaných než u peritoneálně dialyzovaných pacientů, nepochybně související s častějšími epizodami bakteriémie při nutnosti cévního přístupu a opakovaných vstupů. V tomto bodě došla ke shodným názorům jako velká observační studie z USA, která sledovala data z registru od 337 993 pacientů mezi lety 1992–1997.<sup>5</sup> V podskupině hemodialyzovaných se ve větším riziku nacházeli pacienti s centrálními žilními katétry než pacienti s AV píštělí, podle očekávání. Toto zjištění dále podporuje iniciativu *Fistula First*.<sup>6</sup> Prevenci bakteriémie u hemodialyzovaných se věnuje i další iniciativa pod záštitou *Centra pro kontrolu (infekčních) nemocí (CDC) v USA*.<sup>7</sup>

Méně známé jsou iniciativy, které doporučují urgentní založení peritoneálního katétru a zahájení peritoneální dialýzy u nemocných, kteří přicházejí k dialýze tzv. z ulice, v angličtině je tato situace označována často jako „crash landing“. Tento postup na zavedených pracovištích není spojen s vyšším rizikem infekce, a navíc eventuální peritonitida asociovaná s peritoneální dialýzou nevede k bakteriemii, zůstává lokálně ohraničená v peritoneální dutině. Kromě snížení rizika infekční endokarditidy tento postup snižuje i riziko bakteriémie a nutnost hospitalizace z těchto důvodů.

Ostatní rizikové faktory infekční endokarditidy zjištěné v této studii jsou stejné jako v obecné populaci – vada aortální chlopně a anamnéza infekční endokarditidy. Další rizikové faktory známé z obecné populace se neprokázaly jako statisticky významné, což však neznamená, že je při péči o hemodialyzované nemusíme brát v úvahu.

## LITERATURA

1. Nucifora G, Badano LP, Viale P, et al. Infective endocarditis in chronic haemodialysis patients: An increasing clinical challenge. *Eur Heart J* 2007;7:2307–2312.
2. Powe NR, Jaar B, Furth SL, et al. Septicemia in dialysis patients: Incidence, risk factors, and prognosis. *Kidney Int* 1999;55:1081–1090.
3. Stevenson KB, Adcox MJ, Mallea MC, et al. Standardized surveillance of hemodialysis vascular access infection: 18-month experience at an outpatient, multifacility hemodialysis center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:200–203.
4. US Renal Data System USRDS 2016 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 2016.
5. Abbott KC, Agodoa LY. Hospitalizations for bacterial endocarditis after initiation of chronic dialysis in the United States. *Nephron* 2002;91:203–209.
6. Vassalotti JA, Jennings WC, Beathard GA, et al. *Fistula First Breakthrough Initiative Community Education Committee. Fistula first breakthrough initiative: Targeting catheterlast in fistula first.* *Semin Dial* 2012;25:303–310.
7. Patel PR, Brinsley-Rainisch K. The Making Dialysis Safer for Patients Coalition: A new partnership to prevent hemodialysis-related infections. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017 Aug 9. pii: CJN.02730317. doi: 10.2215/CJN.02730317. [Epub ahead of print].



# Znamená studie TRANSFORM opravdu transformaci našeho pohledu na imunosupresi po transplantaci ledviny?

Pascual J, Berger SP, Witzke O, et al.; TRANSFORM Investigators. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation.

*J Am Soc Nephrol* 2018;29:1979–1991.

Navzdory zvýšení jednoletého přežití ledvinových štěpů jsou dlouhodobé výsledky neuspokojivé a jeden ze čtyř pacientů se vrací na dialýzu do pěti let po transplantaci. Několik studií prokázalo, že nejčastější příčinou selhání štěpů v dlouhodobém sledování je protilátkami zprostředkovaná rejekce, zejména u pacientů, kteří neprokazují compliance s léčebným režimem. V nedávno publikované studii Stegalla a spol. na velké kohortě pacientů, kteří podstoupili biopsii štěpu během deseti let, byly nejčastějšími nálezy arteriální hyalinóza a glomeruloskleróza, tedy poškození spojená s expozicí inhibitorům kalcineurinu (CNI) stejně tak jako s humorální rejekcí. Transplantační glomerulopatie byla přítomna pouze u 12 % pacientů. Zdá se tedy, že u některých pacientů by svoji roli mohla hrát nefrotoxicita CNI.

Výhodou inhibitorů savčích receptorů pro rapamycin (mTOR) (sirolimus, everolimus) je jejich menší nefrotoxicita, antiproliferační účinky a potlačení virové replikace. Používání inhibitorů mTOR v praxi prakticky ustalo, především pro jejich četné nežádoucí účinky, sníženou imunosupresivní účinnost oproti CNI. Studie TRANSFORM (Advancing renal TRANSplant eFficacy and safety Outcomes with an eveRoliMus-based regimen) využila zkušeností z předchozích dvou dekád a přišla s hypotézou, že léčba s inhibitory mTOR spolu s redukcí dávky CNI je noninferiorní ke stávajícímu léčebnému režimu založenému na indukci (jak basiliximabem, tak králíčím antithymocytárním globulinem [rATG]) a na léčbě s CNI, mykofenolovou kyselinou a steroidy.

TRANSFORM je randomizovaná, otevřená studie o dvou ramenech u pacientů ze 186 transplantačních center a 42 zemí. Byli zařazeni nemocní podstupující první nebo druhou transplantaci od žijícího nebo zemřelého dárce (pouze dárce se smrtí mozku), pokud nebyla příčinou selhání štěpů rejekce. Nebyli zařazeni nemocní ve vysokém riziku rejekce. Zařazování do studie bylo takové, aby nakonec bylo více než 50 % transplantací od dárců žijících a méně než 20 % bylo léčeno s cyklosporinem A. Pacienti byli randomizová-

ni do 24 hodin po transplantaci v poměru 1 : 1 k léčbě standardním režimem nebo standardním režimem v kombinaci s everolimem, v případě kombinace s takrolimem byla úvodní dávka everolimu  $2 \times 1,5$  mg, v případě cyklosporinu pak byla dávka everolimu  $2 \times 0,75$  mg, cílové koncentrace everolimu byly po celou dobu studie 3–8 ng/ml. Cílová koncentrace takrolimu dosahovala 4–7 ng/ml v prvních dvou měsících a 2–5 ng/ml v měsících 3–6 a 2–4 ng/ml později. Odpovídající cílové koncentrace cyklosporinu A (CsA) pak byly 100–150, 50–100 a 25–50 ng/ml. V kontrolním rameni byla umožněna léčba jak mykofenolát mofetilem, tak mykofenolátem sodným a jejich dávky bylo možno snižovat v případě léčby s takrolimem od druhého měsíce. Koncentrace takrolimu v kontrolním rameni dosahovaly 8–12, 6–10 a 5–8 ng/ml ve stejných časových úsecích, koncentrace CsA byly 200–300, 150–200 a 100–200 ng/ml. Minimální dávka prednisonu byla 5 mg/den.

Primárním složeným cílovým ukazatelem ve studii byla biopsicky potvrzená akutní rejekce nebo odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR)  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> v roce po transplantaci.

Do studie bylo zařazeno 2 037 nemocných v období od prosince 2013 do ledna 2016. Po 12 měsících bylo léčeno studijním režimem 72,1 % ve skupině s everolimem a 81 % ve skupině s kyselinou mykofenolovou (MPA). Třiaosmdesát procent nemocných obdrželo indukci s basiliximabem. Cílové koncentrace takrolimu byly během sledovaného období na horní hranici doporučeného rozmezí v případě ramene s everolimem, zatímco uvnitř definované hranice se pohybovaly v případě ramene s MPA. Skupina s everolimem byla noninferiorní ke skupině s MPA v primárním cílovém ukazateli studie, jeho incidence byla 48,2 % vs. 45,1 %. Hranice pro noninferioritu byla definována na 10 %. V případě podskupiny s takrolimem činil výskyt primárního cílového ukazatele 47,8 % vs. 44,7 %, v menší skupině s cyklosporinem to bylo 51,5 % vs. 47,3 %. V případě indukce s rATG byl výskyt cílových ukazate-



lů nižší než ve skupině s basiliximabem (42,7 % vs. 49 % ve skupině s everolimem). Výskyt rejekce byl ve skupině s takrolimem 10 % při kombinaci s everolimem a 8,3 % v případě kombinace s MPA. Při léčbě s cyklosporinem byl výskyt rejekcí 26,1 % vs. 14 %. Pochopitelně byl výskyt rejekcí nižší u nemocných s indukcí rATG. Ztráty štěpu se vyskytly u 3,2 %, respektive u 2,6 % nemocných.

Funkce štěpu byla rovněž podobná v obou skupinách, 53 ml/min (everolimus) vs. 54,4 ml/min (MPA). Zhruba v polovině případů byly vyšetřeny antiHLA protilátky po transplantaci, nebyly pozorovány žádné rozdíly na počátku a na konci studie. Akutní, protilátkami zprostředkovaná rejekce se vyskytla u 7,8 % vs. 5,8 %, rozdíly nebyly

statisticky významné. Přerušení podávání studijní medicíny kvůli nežádoucím reakcím bylo zaznamenáno u 23 % nemocných v everolimové skupině a 11,9 % ve skupině s MPA. Nežádoucí účinky medicíny se v obou ramenech lišily, infekce byly méně časté v everolimovém rameni, rozdíly byly dány nižším výskytem virových infekcí (17 % vs. 29 %). Proteinurie byla vyšší v everolimové skupině jenom do čtvrtého týdne, následně byla v obou skupinách podobná. Hyperlipidemie byla častější v everolimové skupině.

Tato studie tak prokázala podobnost obou režimů v dosažení primárního cílového ukazatele, akutní rejekce nebo snížené funkce štěpu na konci prvního roku po transplantaci.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Studie TRANSFORM je největší studií, která byla u nemocných po transplantaci ledviny provedena. Její výsledky byly tedy s napětím očekávány. Především proto, že léčba inhibitory mTOR, sirolimem a everolimem, není mezi transplantology příliš populární, především kvůli nežádoucím účinkům a slabé imunosupresivní účinnosti, což je důvod, proč jsou používány u ne více než 5 % pacientů. Výsledky potvrdily noninferioritu režimu CNI s everolimem. Hranice noninferiority ale byla stanovena na pohodlných 10 %, rozdíl byl jenom 3 %. Za zásadní problém je možno považovat nedodržení nízkých koncentrací takrolimu v everolimové skupině, nemocní ve skutečnosti užívali dávky vyšší, podobně jako v „klasické“ studii Symphony, která významně ovlivnila naši recentní praxi.<sup>1</sup> Rovněž 50% zastoupení transplantací od žijících dárců určitě minimalizovalo významné peritransplantační poškození štěpu a snížilo riziko rejekce. Závěry studie lze proto stěží generalizovat pro běžnou a většinovou populaci nemocných podstupujících transplantaci ledviny od staršího kadaverózního dárce. Za poznámku stojí i dvě další pozorování. Studie ukázala na vyšší výskyt akutní rejekce u nemocných léčených cyklosporinem A a na její nižší výskyt u nemocných s indukcí rATG. I když se tomuto tématu autoři v diskusi příliš nevěnují a jistě jde o menší soubor (zhruba 20 % v obou případech), podrobnější subanalýza by

jistě stála za úvahu. Výsledky totiž ukazují na zjevnou inferioritu cyklosporinu a indukce s basiliximabem, alespoň co se týče výskytu rejekce. Autoři překvapivě nepozorovali rozdíly v novotvorbě dárcovsky specifických protilátek. Předchozí studie tomuto fenoménu v případě léčby s everolimem nasvědčovaly.<sup>2</sup> Jistě je ale 12měsíční sledování krátké a na další analýzy této velké studie si ještě budeme muset počkat. Dalším zajímavým poznatkem ze studie je spektrum nežádoucích účinků. Protivirové působení inhibitorů mTOR je dobře známo in vitro, data ze studie TRANSFORM také potvrzují nižší výskyt cytomegalovirové (CMV) nemoci, ale rovněž i polyoma BK virové nefropatie. Nesmíme však zapomenout na fakt, že nemocní v everolimovém rameni byli léčeni nižšími dávkami takrolimu (pro známou interakci na vazebném proteinu), takže také mohli být vystaveni nižší imunosupresi. Bohužel nemáme věrohodné nástroje, jak tento rozdíl změřit. Za zmínku stojí i další, známé nežádoucí účinky everolimu a celkový počet nemocných, kteří nedokončili 12 měsíců na definované medicíny, opět vyšší v případě everolimu. Lze tak uzavřít, že nehledě na robustnost dat poskytnutých studií TRANSFORM a na fakt, že léčba everolimem byla lépe tolerována než v předchozích studiích, stěží lze v jejich výsledcích očekávat „transformaci“ recentní imunosupresivní praxe u nemocných po transplantaci ledviny.

## LITERATURA

1. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al.; ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562–2575.
2. Grimbert P, Thaunat O. mTOR inhibitors and risk of chronic antibody-mediated rejection after kidney transplantation: where are we now? *Transpl Int* 2017;30:647–657.

# Rizikové faktory a příčiny technického selhání peritoneální dialýzy v prvním roce léčby: studie Australského a Novozélandského dialyzačního a transplantačního registru (ANZDATA)

See EJ, Johnson DW, Hawley CM, et al. Risk Predictors and Causes of Technique Failure Within the First Year of Peritoneal Dialysis: An Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA) Study.

*Am J Kidney Dis* 2018;72:188–197.

Jedním z hlavních důvodů nízké prevalence peritoneální dialýzy (PD) je úbytek pacientů z PD programu v důsledku technického selhání metody. Ve zvýšeném riziku selhání metody se pacienti nacházejí především během prvního roku po zahájení dialyzační léčby. Více než 80 % pacientů po vynuceném transferu na hemodialýzu je dialyzováno cestou dočasněho centrálního katétru, což zvyšuje riziko vzniku infekčních komplikací, hospitalizace, mortality a v neposlední řadě tento fakt vede ke zvýšení nákladů na zdravotní péči. Klíčové rizikové faktory a hlavní rizikové období nejsou přesně známy. Je tomu tak zejména z důvodu dosud nejednotné definice technického selhání metody. Cílem komentované studie byla analýza faktorů souvisejících s rozvojem časného selhání peritoneální dialýzy a jejich vazba na délku léčby peritoneální dialýzou.

Jedná se o multicentrickou studii dat Australského a Novozélandského dialyzačního a transplantačního registru (Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, ANZDATA), do které byli zahrnuti všichni pacienti z této oblasti, u nichž byla zahájena léčba peritoneální dialýzou v letech 2000–2014. Byli zařazeni i pacienti s nějakou předchozí formou náhrady funkce ledvin (hemodialýza, transplantace). Sledování bylo ukončeno, pokud podstoupili transplantaci, pokud došlo k obnově funkce ledvin, pokud dostupná data nebyla kompletní nebo pokud dosáhli 365,25 dne od zahájení PD léčby. Období inkluze bylo rozděleno na tři periody: léta 2000–2004, 2005–2009, 2010–2014. Zahájení PD léčby bylo definováno jako datum první PD terapie. Dialyzační střediska byla kategorizována na malá s počtem  $\leq 5$  incidentních PD pacientů, střední a velká s počtem  $> 20$  incidentních PD pacientů. Technické selhání metody bylo definováno jako transfer na hemodia-

lýzu na více než 30 dní nebo úmrtí na PD či během 30 dní po transferu na hemodialýzu. Primárním sledovaným ukazatelem studie byla analýza technického selhání během prvního roku po zahájení PD, sekundárním sledovaným ukazatelem bylo vyšetření příčin časného technického selhání. Pro statistické posouzení byla použita multivariátní analýza k určení prediktorů technického selhání. K rozlišení významnosti jednotlivých rizikových faktorů byla použita regresní analýza konkurujících rizik. K porovnání dvou alternativních definicí technického selhání metody byly užity analýzy citlivosti.

Do studie bylo zařazeno celkem 16 748 incidentních PD pacientů. Během prvního roku byla u 726 z nich provedena transplantace ledviny, u 188 pacientů došlo k obnově renální funkce, 13 pacientů muselo být ze studie vyřazeno pro nedostatek dat. Medián věku studijní populace byl 61 let, 58 % tvořili muži, 68 % bylo bílé rasy. Z celkového počtu bylo u 4 389 pacientů zachyceno technické selhání metody během prvního roku léčby (tj. u 26,2 %; 17,8 % bylo převedeno na HD, 8,4 % zemřelo). Jako významné rizikové faktory v multivariátní analýze byly prokázány věk nad 70 let (poměr rizik, hazard ratio [HR] 1,44 při porovnání s pacienty mladšími 50 let), index tělesné hmotnosti (body mass index, BMI)  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$  (HR 1,46 v porovnání s BMI  $18,5\text{--}30 \text{ kg/m}^2$ ), diabetes (HR 1,13), ischemická choroba srdeční (HR 1,17), cerebrovaskulární onemocnění (HR 1,15), ischemická choroba dolních končetin (HR 1,14). Náchylnější k technickému selhání byli pacienti léčení nějakou formou náhrady funkce ledvin před zahájením PD méně než 90 dní (HR 1,44) nebo více než 90 dní (HR 1,68) oproti pacientům, kteří byli léčeni peritoneální dialýzou jako první metodou léčby renálního selhání.

Dále byli vyšším rizikem selhání metody ohroženi pacienti léčení ve středisku s méně než 20 incidentními pacienty (HR 1,16) oproti velkým centrům. Nebyl nalezen rizikový vliv vysokého BMI na časné selhání PD. Příčiny technického selhání se v průběhu prvního roku po zahájení PD léčby lišily v závislosti na čase. Úmrtí nebo infekce jako příčina ukončení PD byly rovnoměrně četné během celého prvního roku, incidence mechanických a jiných příčin byla významně vyšší během prvních devíti měsíců. Příčina technického selhání nebyla zjištěna u 82 (1,9 %) pacientů.

Během prvního roku studie zemřelo 1 413 pacientů. Riziko úmrtí se zvyšovalo s věkem pacienta (50–60 let: HR 1,37; 61–70 let: HR 2,04; více než 70 let: HR 3,47). Bylo vyšší u pacientů s BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup> (HR 1,73), s ischemickou chorobou srdeční (HR 1,46), s cerebrovaskulárním onemocněním (HR 1,21), s ischemickou chorobou dolních končetin (HR 1,52) nebo u léčených jinou metodou náhrady funkce ledvin déle než 90 dní před zahájením PD (HR 1,98). Naopak jako protektivní se ukázaly mužské pohlaví (HR 0,88), BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> (HR 0,80), kontinuální ambulantní peritoneální dialýza (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) (HR 0,71) a zahájení dialyzační léčby v pozdějších letech.

Infekce byla příčinou technického selhání metody u 1 055 pacientů. Riziko infekční komplikace bylo vyšší u pacientů léčených jinou metodou náhrady funkce ledvin po více než 90 dní před zahájení PD léčby (HR 1,35) oproti

incidentním PD pacientům. U 973 pacientů bylo zaznamenáno technické selhání z jiných příčin. Mezi další specifické příčiny patřily nedosažení cílové účinnosti (42 %), psychosociální příčiny (25 %), změna preference pacienta ve prospěch hemodialýzy (22 %), chirurgické výkony (4 %), těhotenství (1 %), kardiovaskulární nestabilita (1 %), malnutrice (1 %), nespecifikované důvody (4 %). Tyto důvody technického selhání se více vyskytovaly u mužů (HR 1,14), u pacientů s BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> (HR 1,18), u pacientů léčených déle než tři měsíce jinou metodou léčby renálního selhání (HR 1,72) a ve střediscích s méně než 20 incidentními pacienty. Mechanické příčiny byly důvodem ukončení PD u 866 pacientů. Nejčastějšími příčinami byly leak dialyzátu (35 %), kýla (17 %), dysfunkce katétru (14 %). Jako rizikový faktor se ukázala polycystická choroba ledvin (HR 1,79) a velikost střediska (< 20 pacientů, HR 1,22).

Pokud bylo technické selhání metody definováno jako přechod na hemodialýzu na více než 180 dní nebo úmrtí na PD či během 180 dní po přechodu na HD, výsledky analýz byly totožné s primární analýzou.

Lze shrnout, že riziko vynuceného časného ukončení PD léčby zvyšují ovlivnitelné, ale i nemodifikovatelné faktory. Někdy je důvod komplexní, jednotlivou příčinu není možné najít. Jako významné rizikové faktory se jeví věk nad 70 let, diabetes mellitus, cévní choroba, předchozí léčba jinou metodou náhrady funkce ledvin a zkušenost dialyzačního centra s PD léčbou.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

*Využití peritoneální dialýzy se celosvětově nedaří zvýšit. Jedním z důvodů je vysoké množství pacientů převedených na hemodialýzu zejména během prvních let po zahájení terapie pro technické selhání PD. Více než pět let je peritoneální dialýzou léčena menšina pacientů. Počet pacientů převedených na hemodialýzu se pohybuje mezi 18–53 %, během prvního roku je peritoneální dialýza ukončena u 5–20 % pacientů.<sup>1,2</sup> Definice technického selhání metody dlouho chyběla, což způsobuje poměrně velkou variabilitu dosud dostupných dat.*

*Množství studií analyzovalo patientské a technické přežití s cílem identifikovat rizikové faktory selhání peritoneální dialýzy. Příčiny vynuceného transferu z PD na hemodialýzu se řadí do tří skupin: související přímo s metodou, související s pacientem a související se systémem zdravotní péče. Do první skupiny jsou řazeny infekce (peritonitida, tunelová infekce, infekce výstupu), neschopnost dosáhnout adekvátní dialyzační dávky, ultrafiltrační selhání, malfunkce katétru. Za příčiny se vztahem k pacientovi jsou považovány vyhození pacienta, sociální důvody, vzdálenost od dialyzačního centra, ztráta reziduální renální funkce, malnutrice/vysoké ztráty bílkovin, břišní operační výkony, hernie, cévní mozkové příhody nebo onemocnění mozku zabraňující provádění dialyzačních výměn, onemocnění horních končetin limitující provedení výměny.*

*Zdravotní systém ovlivňuje přechod pacientů na hemodialýzu v důsledku neopodstatněných předpokladů týkajících se PD u nedostatečně proškoleného personálu s nízkou edukací pacientů, dále dialyzačními centry, kde není dostupná léčba peritoneální dialýzou, malými centry s malou zkušeností péče o PD pacienty a vlastnictvím dialyzačních středisek.<sup>3</sup>*

*Multicentrické studie zabývající se selháním metody časné po zahájení dialýzy byly dosud publikovány pouze dvě.<sup>4,5</sup> Opakovaně se ukazuje, a bylo to potvrzeno i v komentované studii, že jedním z nejdůležitějších faktorů ovlivňujících výsledky a úspěch metody je zkušenost centra s PD pacienty. Charakteristika centra je dána celkovým množstvím PD pacientů, ročním počtem incidentních pacientů a množstvím pacientů připadajících na jednoho lékaře. To reflektuje centrové rozdíly ve výběru pacientů, chirurgickou zkušenost se zaváděním katétrů, zvládnutí infekčních, mechanických komplikací i celkový přístup k léčbě pacientů. Všeobecně se ukazuje, že období tří měsíců po zahájení léčby je z hlediska selhání metody nejrizikovější, poté incidence selhání klesá a další tři roky zůstává stabilní. V dosud provedených studiích nebyl nalezen jeden zásadní jednotlivý rizikový faktor pro přechod z PD na hemodialýzu, zdá se, že důvod přechodu je většinou komplexní. Nicméně za rizikové jsou považovány faktory ovliv-*

ňující přežití pacienta a významné prediktory úmrtí: starší věk, diabetes mellitus, kardiovaskulární onemocnění.<sup>5</sup> I v této studii byl nalezen silný vliv přidružených onemocnění pacienta na výsledky léčby.

Infekční komplikace jsou považovány za nejčastější důvod ukončení PD. Navíc pokud není samotná peritonitida důvodem ukončení léčby, mohou recidivující infekce vést k poruše membránové funkce a k ultrafiltračnímu selhání. K přechodu na hemodialýzu dochází u 40 % pacientů z důvodu infekční komplikace. U dalších 20 % pacientů je důvodem hyperhydratace.<sup>1</sup> K převodnění nevede pouze dysfunkce peritoneální membrány, ale nepoměr v bilanci tekutin, vysoký příjem tekutin a sodíku, ztráta reziduální renální funkce bez adekvátní úpravy dialyzační preskripce, v neposlední řadě malfunkce peritoneálního katétru. Je zajímavé, že v komentované studii, přestože hlavním důvodem technického selhání peritoneální dialýzy jsou peritonitida a úmrtí pacienta, se tyto příčiny tý-

kají prevalentních pacientů. U incidentních pacientů dochází během prvních devíti měsíců po zahájení PD k vynucenému přechodu z mechanických a z jiných příčin než infekčních. To, co je autory studie považováno za jeden z nejvýznamnějších nálezu studie, a sice variabilita příčin selhání metody v závislosti na centru, je s ohledem na opakované nálezy vlivu personálu na průběh léčby pochopitelné.

Lze shrnout, že první rok po zahájení peritoneální dialýzy je pro pacienty s ohledem na selhání metody s nutností přechodu na hemodialýzu z důvodu nemožnosti pokračovat v léčbě peritoneální dialýzou nejrizikovější. Nicméně pacienty ve vysokém riziku lze identifikovat často již před zahájením peritoneální dialýzy a individuálním přístupem riziko minimalizovat. Tradiční přístup zaměřený pouze na prevenci a léčbu infekčních komplikací se ukazuje jako nedostatečný. Komplexní přístup s ohledem na mechanické, psychosociální a dialyzační faktory se jeví jako stejně významný.

#### LITERATURA

1. Jaar BG, Plantinga LC, Crews DC, et al. Timing, causes, predictors and prognosis of switching from peritoneal dialysis to hemodialysis: a prospective study. *BMC Nephrol* 2009;10:3.
2. Chidambaram M, Bargman JM, Quinn RR, et al. Patient and physician predictors of peritoneal dialysis technique failure: a population based, retrospective cohort study. *Perit Dial Int* 2011;31:565–573.
3. Lameire N, Van Biesen W. Epidemiology of peritoneal dialysis: a story of believers and nonbelievers. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:75–82.
4. Béchade C, Guittet L, Evans D, et al. Early failure in patients starting peritoneal dialysis: a competing risks approach. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:2127–1235.
5. Kolesnyk I, Dekker FW, Boeschoten EW, et al. Time-dependent reasons for peritoneal dialysis technique failure and mortality. *Perit Dial Int* 2010;30:170–177.



# Hemodialýza způsobuje akutní pokles průtoku krve v mozku u starších pacientů

Polinder-Bos HA, García DV, Kuipers J, et al. Hemodialysis Induces an Acute Decline in Cerebral Blood Flow in Elderly Patients.

*J Am Soc Nephrol* 2018;29:1317–1325.

Zahájení hemodialýzy je spojováno s urychleným ocha-  
bováním a oslabováním kognitivních funkcí, se zvýšeným  
výskytem cerebrovaskulárních mozkových příhod (CMP)  
a lézí bílé hmoty. Odborníci v poslední době proto for-  
mulovali hypotézu, že opakovaná oběhová zátěž (stres)  
způsobená pravidelnou hemodialýzou (HD) vede k ische-  
mickému poškození mozku.<sup>1</sup> Mechanismus tohoto poško-  
zení však stále není zcela jasný.

Autoři studie se proto rozhodli studovat akutní účinky  
konvenční HD na průtok krve v mozku (cerebral blood  
flow, CBF), který měřili pomocí PET-CT ( $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$  posit-  
ron emission tomography–computed tomography). Během  
jednoho HD sezení byly provedeny celkem tři PET-CT  
skeny: před hemodialýzou (čas T<sub>1</sub>), krátce po jejím zahá-  
jení (T<sub>2</sub>) a na konci (T<sub>3</sub>) hemodialýzy. Primárním cílovým  
ukazatelem studie bylo změřit celkovou (globální) a míst-  
ní (regionální) změnu CBF během HD, k jehož výpočtu  
použili smíšené lineární modely (metoda LLM). Sekundár-  
ním cílovým ukazatelem studie bylo prozkoumat faktory  
spojitosti mezi HD léčbou a CBF.

Do studie bylo zahrnuto dvanáct pacientů starších 65 let  
(pět žen a sedm mužů), kteří podstupovali pravidelnou  
dialyzační léčbu po dobu 46 měsíců (mediánově). Průměr-  
ný ( $\pm$  směrodatná odchylka) arteriální krevní tlak poklesl  
z  $101 \pm 11$  mm Hg před hemodialýzou na  $93 \pm 17$  mm Hg

na jejím konci a u nikoho z pacientů se nevyvinula bě-  
hem HD intradialyzační hypotenze (STK < 100 mm Hg).  
Celkový CBF poklesl od zahájení do ukončení hemodia-  
lýzy o signifikantních  $10 \pm 15$  %, tj. z průměrných 34,5 na  
30,5 ml/100 g hmoty/min (rozdíl činil  $-4,1$  ml/100 g/min  
při 95% intervalu spolehlivosti,  $-7,3$  až  $-0,9$  ml/100 g/min;  
hodnota  $p$  činila 0,03). Pokles CBF (v daném případě  
o 20 %) se klinicky manifestoval pouze u jednoho pa-  
cienta symptomatickou postdialyzační hypotenzí. Regio-  
nální CBF poklesl ve všech sledovaných oblastech včetně  
frontálního, parietálního, temporálního a okcipitálního  
laloku, mozečku a thalamu. Významná asociace s nižším  
CBF byla dále pozorována u následujících parametrů: vyšší  
kožní teplota (měřená ve zvukovodu), objem a rychlost  
ultrafiltrace (UF), hodnota pH krve. Na druhé straně ne-  
byla nalezena žádná signifikantní korelace mezi změnami  
kognitivní funkce nebo přítomností strukturálních lézí  
(definovaných přítomností mikrokrvácení či skórováním  
poškození bílé hmoty podle Fazekase) a zjištěným regio-  
nálním či globálním CBF.

Autoři studie tudíž uzavřeli, že běžná hemodialýza  
způsobuje významné snížení celkového a místního CBF  
u starších pacientů. Opakovaný intradialyzační pokles  
CBF může být jedním z mechanismů, jímž hemodialýza  
způsobuje ischemické poškození mozku.

## KOMENTÁŘ

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

Více než dva miliony pacientů na světě trpí vleklým selhá-  
ním ledvin (ESRD) a u podstatné části z nich je hemodialýza  
(HD) nejčastěji používanou metodou náhrady renální funkce.  
Chronická hemodialyzační léčba je spjata s řadou komplikací,  
mezi něž patří i poškození kognitivních funkcí a organické  
poškození mozku.<sup>1</sup> Ve srovnání s ostatními komplikacemi  
(např. anémií, hypertenzí atd.) jsou však tyto změny zpočátku  
léčby podceňovány anebo jim není věnována dostatečná po-

zornost. Přitom u starších pacientů léčených HD je poškození  
kognitivních funkcí velmi obvyklé, s prevalencí až 60 % (!).<sup>1</sup>  
Pokles kognitivních funkcí je přítomen už u pacientů s mírným  
až středním stupněm CKD a vstup do pravidelného hemodia-  
lyzačního léčení (PDL) je spojován s významným zhoršením  
řídících funkcí mozku.<sup>2</sup>

V nedávné literatuře je publikováno stále více informací  
o možném negativním vlivu vlastní HD procedury na mozko-



vou tkáň s výsledkem nevratného poškození. Zprv bylo uváděno, že u starších pacientů výskyt CMP stoupá v prvním měsíci PDL léčby a poté zůstává zvýšený i ve srovnání s obdobím před zahájením PDL.<sup>3</sup> Zadruhé, při zobrazení na magnetické rezonanci byla zjištěna asociace mezi dlouhodobější PDL a sníženou integritou bílé hmoty.<sup>4</sup> Zatřetí, snižování teploty dialyzátu vedlo ke zlepšení intradialyzační hemodynamické stability a tak výrazně omezilo progresi přítomných lézí bílé hmoty během prvního roku PDL. Nepřímým byly poskytnuty důkazy o přispívání HD procedury k mozkové ischemii.<sup>5</sup>

V současnosti není znám mechanismus, kterým by HD mohla přispívat k poškození mozku. V případě srdce bylo prokázáno, že HD způsobuje pokles průtoku krve myokardem vedoucí k subklinické myokardiální ischemii.<sup>6</sup> Proto podobně, celkem logicky, lze postulovat hypotézu, že opakovaná HD způsobuje snížení průtoku krve v mozku, a může tak vést ke (kumulativním) ischemickým mozkovým lézím. Tyto léze pak mohou po zahájení PDL přispívat k urychlení zhoršování kognitivních funkcí.

Tato studie je přelomová z několika pohledů: žádná z dosavadních studií nehodnotila akutní účinky HD procedury na CBF za použití kvantitativních měření; CBF byl měřen kvantitativně v časně i pozdní fázi HD výkonu; konečně, měření byla provedena metodou PET-CT, která je považována za zlatý standard měření CBF.<sup>7</sup> Předchozí studie měřící CBF během HD uváděly protichůdné či nejednoznačné výsledky.<sup>8</sup> Navíc byly omezeny na použití transkraniálního dopplerovského měření rychlosti proudění krve ve velkých cévách mozku, které reprezentuje CBF pouze za předpokladu, že průměr (lumen) skenovaných cév zůstává během HD konstantní.<sup>9</sup>

Za normálních fyziologických podmínek CBF závisí na cerebrální perfuzi a cerebrovaskulární rezistenci. Teoreticky je CBF udržován jako relativně konstantní díky autoregulaci mozkového oběhu, který je však výsledkem komplexní souhry mnoha mechanismů – metabolických, myogenních a neurogenních.<sup>10</sup> Zdali HD ovlivňuje tyto mechanismy prostřednictvím inherentní hemodynamické zátěže a metabolických změn, není v současnosti známo. Nicméně tato studie naznačuje, že několik mechanismů spojených s HD léčbou může být zapojeno do intradialyzačního poklesu CBF. Zprv je to cerebrální perfuzní tlak, definovaný jako rozdíl mezi středním arteriálním tlakem (mean arterial pressure, MAP) a intrakraniálním tlakem, který během HD závisí na MAP. V této studii MAP signifikantně poklesl mezi T<sub>2</sub> a T<sub>3</sub>, ale bohužel analýza asociace mezi MAP a CBF nebyla konkluzivní. Zajímavé je, že větší objem a rychlost UF, které mohou v principu indikovat vyšší hemodynamickou zátěž při HD, byly spojeny s nižším CBF. Zadruhé, cerebrovaskulární rezistence může být modulována intradialyzačními změnami v metabolických faktorech, jako je např. viskozita krve či tělesná teplota. Na druhé straně faktor jako pCO<sub>2</sub>, který se pozitivně asociuje s CBF, zůstal během HD konstantní, a nevysvětluje tak HD způsobený pokles CBF. Dále, vyšší pH krve bylo spojováno s nižším CBF pouze krátce po zahájení hemodialýzy, nikoliv však na jejím konci. Dále hematokrit reflektuje krevní viskozitu a nárůst hodnot hematokritu byl uváděn jako příčina poklesu CBF.<sup>11</sup> V této studii byl nárůst hematokritu velmi nízký, a tudíž jen velmi nepravděpodobně

vysvětluje pokles CBF. Konečně i vyšší tělesná teplota bývá spojována s nižším CBF, což bylo demonstrováno v již dříve provedené studii s chlazením dialyzačního roztoku.<sup>5</sup> Autoři uváděli, že v porovnání s dialyzačním roztokem o teplotě 37 °C vedla nižší teplota dialyzátu, o které se předpokládá, že posiluje odolnost cév, ke zlepšení hemodynamické stability pacienta a bránila tak progresi lézí bílé hmoty. Nicméně v této studii autoři použili jak dialyzát o relativně nižší teplotě (36,5 °C), tak současně udržovali i teplotu v místnosti na 20 °C, a přesto došlo k signifikantnímu poklesu CBF.

Obecně vzato, za hranici ischemie v oblasti mozku je považován průtok < 10 ml/100 g/min a < 20 ml/100g/min v penumbře obklopující ischemickou příhodu, který indikuje závažnou ischemii, avšak stále vitální mozkovou tkáň.<sup>12</sup> V této studii nebyly tyto absolutní hranice CBF dosaženy, protože nejnižší individuální CBF činil 24,4 ml/100g/min v čase T<sub>3</sub>. Nicméně zda pokles CBF vede k ischemii, záleží také na délce trvání poklesu CBF, saturaci krve kyslíkem (oxidace), účinnosti extrakce kyslíku do tkání a přítomné kapilární dysfunkci. Význam oxidace byl zdůrazněn v nedávné studii,<sup>13</sup> která demonstrovala, že relativní pokles cerebrální oxidace o 15 % během HD definovaný jako cerebrální ischemie byl spojen se zhoršením výkonných kognitivních funkcí po 12 měsících. Dále byla uváděna nižší cerebrální oxidace u pacientů léčených HD v porovnání s pacienty léčenými peritoneální dialýzou či u kontrolní skupiny. Navíc frakce extrakce kyslíku může být parametrem kapilární dysfunkce, která byla nedávno<sup>14</sup> navržena jako patofyziologický podklad symptomů ischemie mozkové tkáně. Kapilární dysfunkce může vést ke změnám průtoku v kapilárách, což může snižovat extrakci kyslíku do tkání, resp. dochází k regionální hypoxii mozkové tkáně i v případě, že mozek je celkově zásoben dostatečným množstvím krve. Takto je tedy vysvětlitelné, že pokles CBF společně s nízkou oxidací tkáně při nízké extrakci kyslíku může vést k riziku ischemie mozku za relativně vyššího CBF u HD pacientů ve srovnání s nedialyzovanými pacienty. Zajímavé je, že endoteliální poškození a dysfunkce, které jsou akceptovány jako běžně přítomné u pacientů na HD, jsou považovány za významnou příčinu kapilární dysfunkce.<sup>14</sup> Autoři popisované studie proto usuzují na přítomnost významné endoteliální dysfunkce navozené HD, protože během HD výkonu došlo k významnému nárůstu koncentrace myeloperoxidázy a pentraxinu 3 v plazmě.<sup>15,16</sup>

Limitem popisované studie je jistě relativně malý počet zkoumaných subjektů, což je ale celkem pochopitelné vzhledem k praktickým překážkám při provádění intradialyzačních PET-CT skenů, zejména pak u starších pacientů. Nicméně PET-CT je zlatým standardem k měření CBF a toto je první kvantitativní studie měřící během hemodialýzy CBF touto metodou. Dalším limitem je to, že byli zahrnuti pouze starší pacienti, s relativně dlouhým mediánem léčby HD, což logicky limituje generalizaci závěrů studie na obecnou populaci dialyzovaných pacientů. Z důvodu malého vzorku by i zjištění týkající se sekundárního cílového ukazatele studie, tj. asociace faktorů spojených s HD léčbou s CBF, měla být brána uvážlivě.

Závěrem lze konstatovat, že problematika akutních i chronických změn průtoku krve v mozkové tkáni je u HD pacientů

*velmi aktuální, především pak u přibývajících populace seniorů v PDL. Je proto žádoucí provést další studie se zahrnutím rozsáhlejší kohorty pacientů, které by vedly ke detailnějšímu zhodnocení intradialyzačního průběhu CBF ve vztahu k současným změnám MAP, pH krve, kožní teplotě, hematokritu, objemu a míry UF či jiných faktorů, protože identifikace správných*

*faktorů spojených s HD léčbou a podílejících se na CBF může pomoci navrhnout nové protokoly HD léčby, které by minimalizovaly cerebrovaskulární zátěž. Longitudinální asociace mezi poklesem CBF způsobeným HD a kognitivními funkcemi je mnohem méně jasná, a představuje tak další důležité téma, kterému by výzkumníci měli věnovat svoji pozornost.*

#### LITERATURA

1. Kurella Tamura M, Yaffe K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: Diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney Int* 2011;79: 14–22.
2. Iyasere O, Okai D, Brown E. Cognitive function and advanced kidney disease: Longitudinal trends and impact on decision-making. *Clin Kidney J* 2017;10:89–94.
3. Murray AM, Seliger S, Lakshminarayan K, et al. Incidence of stroke before and after dialysis initiation in older patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1166–1173.
4. Zhang R, Liu K, Yang L, et al. Reduced whitematter integrity and cognitive deficits in maintenance hemodialysis ESRD patients: A diffusion-tensor study. *Eur Radiol* 2015;25:661–668.
5. Eldehni MT, Odudu A, McIntyre CW. Randomized clinical trial of dialysate cooling and effects on brain white matter. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:957–965.
6. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, et al. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:19–26.
7. Raichle ME, Martin WR, Herscovitch P, et al. Brain blood flow measured with intravenous H<sub>2</sub>(15)O. II. Implementation and validation. *J Nucl Med* 1983;24:790–798.
8. Skinner H, Mackaness C, Bedforth N, Mahajan R. Cerebral haemodynamics in patients with chronic renal failure: Effects of haemodialysis. *Br J Anaesth* 2005;94:203–205.
9. Hata R, Matsumoto M, Handa N, et al. Effects of hemodialysis on cerebral circulation evaluated by transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1994;25:408–412.
10. Metry G, Spittle M, Rahmati S, et al. Online monitoring of cerebral hemodynamics during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40: 996–1004.
11. Metry G, Wikström B, Valind S, et al. Effect of normalization of hematocrit on brain circulation and metabolism in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:854–863.
12. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: Historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis* 2001;11(Suppl 1):2–8.
13. Hoshino T, Ookawara S, Goto S, et al. Evaluation of cerebral oxygenation in patients undergoing long-term hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2014; 126: 57–61.
14. Østergaard L, Engedal TS, Moreton F, et al. Cerebral small vessel disease: Capillary pathways to stroke and cognitive decline. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36:302–325.
15. Vita JA, Brennan ML, Gokce N, et al. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2004;110:1134–1139.
16. Witas A, Rydén M, Carrero JJ, et al. Elevated circulating levels and tissue expression of pentraxin 3 in uremia: A reflection of endothelial dysfunction. *PLoS One* 2013;8:e63493.

# HCO hemodialýza jako součást léčby akutního poškození ledvin indukovaného rhabdomyolýzou

MUDr. Mária Čížmárová; MUDr. Petra Bachroňová; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA

I. interní klinika 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady, Praha

**KLÍČOVÁ SLOVA:** HCO (tzv. high cut-off) membrány - akutní poškození ledvin - rhabdomyolýza

## Úvod

Akutní poškození ledvin (AKI) je významnou komplikací rhabdomyolýzy. Hlavním krokem v léčbě rhabdomyolýzy je promptní a agresivní parenterální rehydratace. Náhrada funkce ledvin se řídí renálními indikacemi.<sup>1</sup> Jednou z nových léčebných možností je i využití HCO (high cut-off) dialyzačních membrán.<sup>2</sup> V níže popsané kazuistice prezentujeme případ AKI indukovaného rhabdomyolýzou na podkladě nadměrné fyzické aktivity a naší zkušenost s využitím hemodialýz s HCO membránami jako součást jeho léčby.

## Kazuistika

Dvaadvacetiletý, doposud zdravý muž, student fyzioterapie, se dostavil k vyšetření na ambulanci interního urgentního příjmu pro progredující bolesti stehna s postupnou ztrátou hybnosti, vše v návaznosti na nadměrný fyzický trénink. Jednalo se o pacienta bez evidence farmakologické zátěže či chronické medikace, bez anamnézy užívání doplňků stravy či jiných podpůrných prostředků.

Pět let se profesionálně věnoval koulařské gymnastice a rekreační formě běhu. Pro zlepšení kondice se rozhodl zúčastnit se sportovního kempu. První den kempu byl zaměřen na posilování horních částí těla, druhý den kempu probíhaly aktivity zaměřené na posílení dolní části těla ve venkovním prostředí s okolní teplotou dosahující téměř 40 °C. Třetí den mu otekla stehna a pro bolesti nemohl téměř chodit. Proto byl vyšetřen v místní nemocnici se závěrem přetížení svalů ze cvičení a bez jakékoli léčby a laboratorní diagnostiky byl odeslán domů. Následující den ale bolesti stehna pokračovaly, a to i přes užití analgetik ze skupiny nesteroidních antirevmatik (NSA), přetrvávala slabost a omezená hybnost dolních končetin, navíc

se přidala nauzea a zvracení. Začal močit tmavou moč a následně přestal močit úplně, proto se dostavil na vyšetření do naší nemocnice. Vstupně byl pacient při fyzikálním vyšetření normotenzní, bez tachykardie, eupnoický, subfebrilní a kromě výrazné palpační bolestivosti a otoků stehna nebyla zjištěna jiná patologie. Laboratorním hodnotám dominovalo výrazné zvýšení sérové koncentrace myoglobinu, kreatinkinázy (CK), aminotransferáz a také přítomnost renální dysfunkce. Všechny laboratorní hodnoty jsou uvedeny v **tab. 1**. Rentgenové vyšetření hrudníku bylo bez patologického nálezu, ultrazvukové vyšetření břicha s nálezem malého množství tekutiny subkapsulárně při dolním pólu levé ledviny, jinak byl popisován normální nález na orgánech dutiny břišní.

Stav byl hodnocen jako akutní oligoanurické poškození ledvin na podkladě těžké rhabdomyolýzy po nepřiměřené fyzické aktivitě a pacient byl přijat na monitorované lůžko. Navzdory okamžitě zahájené intenzivní parenterální rehydratační terapii krystaloidy přetrvávala anurie, došlo k rozvoji komplikací ve smyslu hypervolemie s bilaterálním fluidothoraxem, ascitem, rozvojem dušnosti a arteriální hypertenze. Proto jsme přistoupili k zahájení náhrady funkce ledvin formou intermitentní hemodiafiltrace (HDF). Vzhledem k přetrvávajícím výrazně vysokým hodnotám myoglobinu v séru a kreatinkinázy bylo na základě dostupných dat a znalostí rozhodnuto o provedení intermitentní HDF s použitím vysoce propustných membrán HCO Theralite. Celkem proběhlo pět těchto dialýz s uspokojivým poklesem sledovaných parametrů svalového poškození, viz **obr. 1** a **2**. V dalším průběhu tedy došlo k výraznému snížení sérových koncentrací myoglobinu a kreatinkinázy, ale přetrvávala renální dysfunkce s anurií s nutností pokračování v intermitentní

TAB. 1 Přehled vstupních laboratorních hodnot

Parametr	Hodnota	Referenční rozmezí	Parametr	Hodnota	Referenční rozmezí
S-Na	138	136–145 mmol/l	S-CRP	44	< 5,0 µmol/l
S-K	5,35	3,8–5,4 mmol/l	S-Bil	24,6	< 21,0 µmol/l
S-Cl	98	98–107 mmol/l	S-ALT	12,6	< 0,73 µkat/l
S-Ca	2,16	2,00–2,75 mmol/l	S-AST	65,53	< 0,67 µkat/l
S-iCa	1,07	1,13–1,32 mmol/l	S-CK	2 071	< 3,20 µkat/l
S-P	2,17	0,65–1,61 mmol/l	S-myoglobin	116 473	< 72 µg/l
S-Mg	1,31	0,7–1,0 mmol/l	S-TnT	17,0	< 14,0 ng/l
S-urea	11	2,8–8,0 mmol/l	S-laktát	0,9	0,5–2,0 mmol/l
S-kreatinin	405	63–104 µmol/l	WBC	16,8 × 10 <sup>9</sup> /l	4,0–10,0 × 10 <sup>9</sup> /l
eGFR CKD-EPI	0,281	1,5–2,1 ml/s/1,73 m <sup>2</sup>	RBC	6,09 × 10 <sup>12</sup> /l	4,0–5,8 × 10 <sup>12</sup> /l
S-Glc	6,34	3,60–5,59 mmol/l	HGB	180	135–175 g/l
S-kys. močová	666	220–420 µmol/l	PLT	294 × 10 <sup>9</sup> /l	150–400 × 10 <sup>9</sup> /l

eGFR CKD-EPI – odhad glomerulární filtrace (GF) podle rovnice CKD-EPI; HGB – hemoglobin; PLT – trombocyty; RBC – erytrocyty; S-ALT – sérová koncentrace alaninaminotransferázy; S-AST – sérová koncentrace aspartátaminotransferázy; S-Bil – sérová koncentrace bilirubinu; S-Ca – sérová koncentrace vápníku; S-CK – sérová koncentrace kreatininy; S-Cl – sérová koncentrace chloru; S-CRP – sérová koncentrace C-reaktivního proteinu; S-Glc – sérová koncentrace glukózy; S-iCa – sérová koncentrace ionizovaného vápníku; S-K – sérová koncentrace draslíku; S-Mg – sérová koncentrace magnezia; S-Na – sérová koncentrace sodíku; S-P – sérová koncentrace fosforu; S-TnT – sérová koncentrace troponinu T; WBC – leukocyty.

HDF, celkem proběhlo šest procedur. Posléze došlo k postupnému obnovení renálních funkcí, k obnově diurézy a náhrada funkce ledvin byla ukončena. Pacient byl vzhledem k uspokojivému klinickému stavu předán do péče

ambulantního nefrologa. Během ambulantního sledování došlo k obnovení renálních funkcí *ad integrum* a k postupné redukci antihypertenzní medikace, která byla již jeden měsíc po propuštění zcela ukončena.

## KOMENTÁŘ

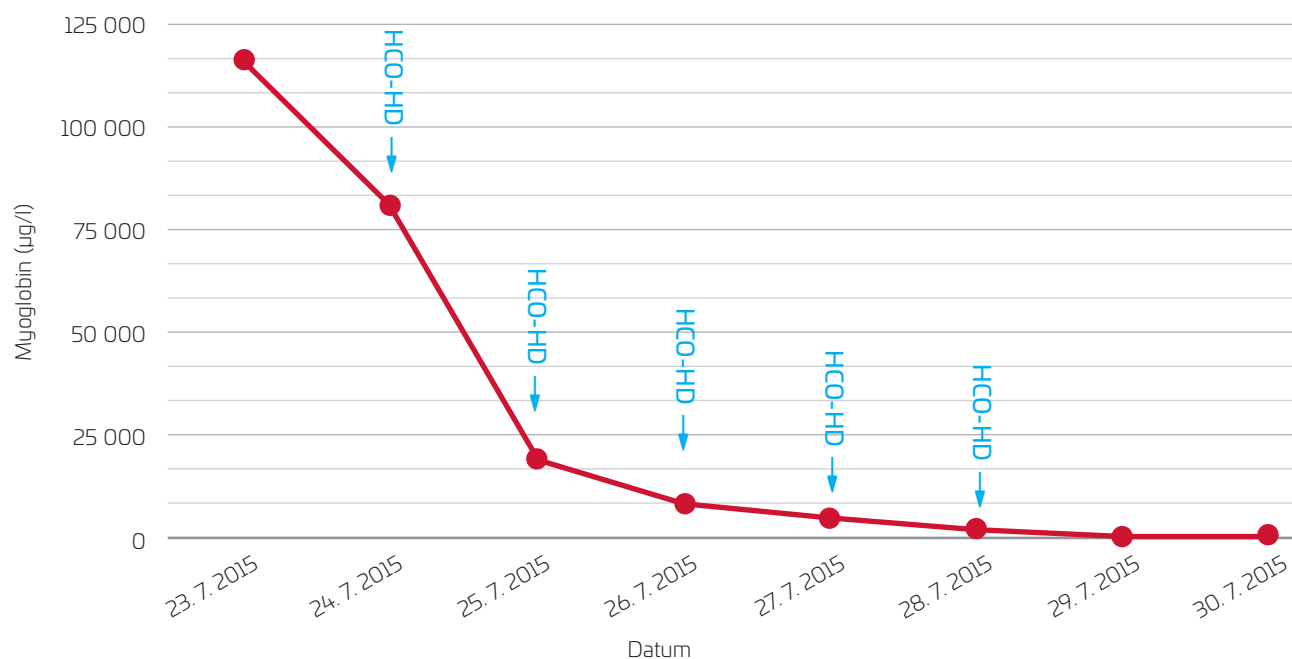
Rhabdomyolýza je potenciálně život ohrožující syndrom charakterizovaný rozpadem příčně pružného svalstva. Narušení integrity svalových buněk vede k uvolnění nitrobuňkových komponent (elektrolytů, kreatininy, myoglobinu, laktátdehydrogenázy, alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, aldolázy) do cirkulace. Klinický obraz rhabdomyolýzy je různorodý, i s přihlédnutím k etiologii, a to od asymptomatického průběhu se zvýšením hodnot CK až po život ohrožující stav vyplývající z možných komplikací. Nejčastější komplikací je elektrolytová dysbalance – obzvláště pokud dojde k rozvoji AKI (hyperkalemie, hyperfosfatemie, časná hypokalcemie s rozvojem hyperkalemie v pozdějším stadiu, hyperurikemie, hypermagnezemie), dále metabolická acidóza s vysokým anion gap (anionovým oknem), hypovolemie následkem sekvestrace tekutin do poškozených svalů, diseminovaná intravaskulární koagulace, kompartmentový syndrom.<sup>1,3–5</sup>

Typické symptomy rhabdomyolýzy jsou myalgie, svalová slabost a ztráta funkce v postižené svalové skupině. V případě masivní akutní nekrózy svalových buněk je překročena vazebná kapacita globulinů v plazmě pro myoglobin, který se objevuje v moči ve zvýšeném množství. Výsledkem je tmavě zbarvená

moč.<sup>1,3,6</sup> Nespecifickými systémovými příznaky jsou horečka, nauzea, zvracení, celková slabost.<sup>3,5,6</sup>

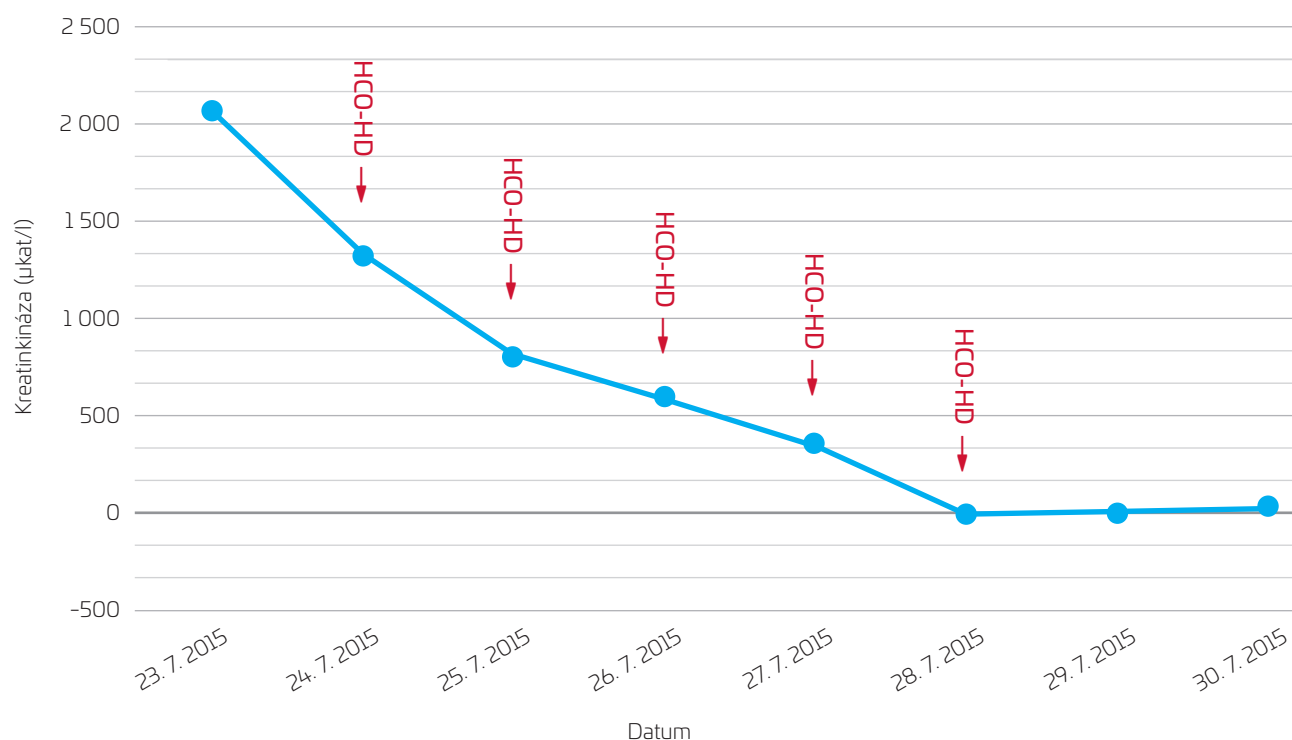
Nejsenzitivnějším laboratorním indikátorem svalového poškození je stanovení koncentrace CK v séru, která má kratší poločas než myoglobin.<sup>3,6</sup> Vyšetření moči testovacím proužkem může ukázat pozitivitu na přítomnost krve bez průkazu erytrocyturie v sedimentu. Příčinou falešně pozitivního testu na přítomnost krve je skutečnost, že testovací proužek není schopen rozlišit myoglobin od hemoglobinu. Naopak typickým nálezem v močovém sedimentu je přítomnost pigmentových válců.<sup>1</sup> Svalová biopsie při diagnostice nutná není a rutinně se neprovádí.<sup>6</sup>

Příčiny rhabdomyolýzy jsou různé. Mezi fyzikální příčiny patří přímé poškození svalů (crush syndrom), komprese (prolongovaná imobilizace), svalová hypoxie (okluze arterie), námaha a nadměrné cvičení, poranění elektrickým proudem, dále stavy jako neuroleptický maligní syndrom, maligní hypertermie, úžeh, úpal či hypotermie, status epilepticus, febrilní křeče. Mezi nefyzikální příčiny řadíme lékové poškození (statiny, fibráty, antipsychotika aj.), toxické látky (alkohol, kokain, heroin aj.), infekce (některé virové i bakteriální), elektrolytové poruchy (hypokalemie, hypofosfatemie, hypokalcemie, hypo-/hypernatremie), endokrinní poruchy (hyperaldosteronismus,



OBR. 1 Sérové koncentrace myoglobinu (vyznačena je vstupní hodnota myoglobinu v séru před zahájením HCO-HD a hodnoty myoglobinu v séru po jednotlivých HCO-HD).

HCO-HD – hemodialýza s použitím vysoce propustných membrán.



OBR. 2 Sérové koncentrace kreatinkinázy (vyznačena je vstupní hodnota kreatinkinázy v séru a následný klesající trend hodnot kreatinkinázy v séru po jednotlivých HCO-HD).

HCO-HD – hemodialýza s použitím vysoce propustných membrán.

hypotyroidismus, diabetická ketoacidóza), autoimunitní onemocnění (dermatomyozitida, polymyozitida), genetické defekty interferující s energetickým metabolismem buňky. V případě fyzické aktivity hraje roli i zvýšená teplota a vlhkost prostředí,

vyšší riziko je rovněž u fyzicky méně zdatných či netrénovaných jedinců.<sup>1,3,4,6</sup>

Akutní poškození ledvin je významnou komplikací rhabdomyolýzy. Rhabdomyolýza se celkově podílí na AKI v 7–10 % při-



padů. Riziko AKI je obvykle nízké při hodnotách CK nižších než 15 000–20 000 U/l (250–330  $\mu$ kat/l). V přítomnosti dalších rizikových faktorů (seps, dehydratace) to však mohou být i relativně nízké hodnoty (např. 80  $\mu$ kat/l).<sup>1</sup>

K rozvoji AKI dochází kombinací ischemie na podkladě renální vazokonstrikce, přímé tubulární toxicity, ischemického tubulárního poškození a obstrukce způsobené precipitáty myoglobinu s Tammovým–Horsfallovým proteinem v distálních tubulech. Renální vazokonstrikce je výsledkem více mechanismů. Sekvestrace tekutin v poškozených svalectech vede k depleci intravaskulárního objemu. To aktivuje renin-angiotenzinový systém, vazopresin a sympatikus. Na hypoperfuzi se podílejí další mediátory jako vazokonstrikčně působící endotelin-1, tromboxan A<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>-izoprostany a deficit vazodilatačně působícího NO. Při pH moči nižším než 5,6 myoglobin disociuje na globin a hem. Hem působí v proximálních tubulech přímou toxicitu produkcí volných kyslíkových radikálů.<sup>1–6</sup>

Hlavním krokem v léčbě rhabdomyolýzy je promptní a agresivní parenterální rehydratace rychlostí 200–1 000 ml/h (často vyžadující příjem i 10 litrů tekutin/den v závislosti na závažnosti stavu) s udržení diurézy 3,0 ml/kg/h (200–300 ml/h) až do vymizení myoglobinurie,<sup>1</sup> jiné zdroje uvádějí do poklesu sérové koncentrace CK 1 000 U/l (17  $\mu$ kat/l).<sup>7</sup> Diskutovaným tématem je volba substituční tekutiny, preferován je fyziologický roztok. Role mannitolu, bikarbonátu a kličkových diuretik je kontroverzní, i když indikace a podmínky jejich použití jsou přesně specifikované.<sup>1</sup> Náhrada funkce ledvin je indikována u refrakterní hyperkalemie, rezistentní metabolické acidózy s pH < 7,1, u tekutinového přetížení, oligurie nebo anurie.<sup>1</sup> V dřívější době se výzkum soustředil především na prevenci AKI v kontextu rhabdomyolýzy, na rozdíl od optimální léčby již probíhajícího AKI.<sup>1</sup> Vzhledem k roli myoglobinu při vývoji AKI

by hypoteticky léčebné strategie zaměřené na rapidní snížení sérové koncentrace myoglobinu extrakorporálními metodami mohly vést k časnější obnově renální funkce a ke zlepšení osudu pacientů.<sup>2,8</sup> Na základě dostupných dat konvenční hemodialýza s high-flux dialyzačními membránami neodstraňuje myoglobin dostatečně efektivně kvůli velikosti proteinu (cut-off 10–20 kDa). Kontinuální venovenózní hemofiltrace nebo hemodiafiltrace dosahuje lepších výsledků v odstraňování myoglobinu,<sup>2,8</sup> avšak výborné výsledky při odstraňování myoglobinu mají HCO (high cut-off) dialyzační membrány. Důvodem je jejich schopnost efektivně odstraňovat středně velké molekuly, jakou je právě i myoglobin (17,5 kDa). HCO membrány mají velikost pórů kolem 0,008–0,01  $\mu$ m, jsou dva- až třikrát větší než póry high-flux membrán (0,003–0,006  $\mu$ m). Tento nárůst ve velikosti pórů zvětšuje cut-off membrány na 100 kDa in vitro a přibližně 50–60 kDa v krvi.<sup>2</sup> Nevýhodou této metody je riziko ztrát a nutnost substituce albuminu (68 kDa) po hemodialýze.<sup>2,9</sup> Zdá se, že použití HCO membrán v akutních stavech je dobře tolerováno a není spojeno s významnějšími nežádoucími účinky. Kromě léčby rhabdomyolýzy se tyto membrány využívají i v odstraňování prozánětlivých cytokinů u pacientů v závažné sepsi a v léčbě myelomové ledviny.<sup>2</sup> Je sporné, zda toto efektivní odstranění myoglobinu vede i ke klinicky relevantnímu výstupu, jako je např. dřívější obnova renálních funkcí, zkrácení doby hospitalizace či navýšení glomerulární filtrace během šesti měsíců. Randomizované kontrolované studie k tomuto tématu stále chybějí. Prognóza rhabdomyolýzy se odvíjí od etiologie a přidružených onemocnění. Navzdory nedostatku prospektivních studií dostupná data z kazuistik a malých retrospektivních studií poukazují na to, že pokud je rhabdomyolýza léčena časně a agresivně, je její prognóza příznivá včetně plného obnovení renální funkce.<sup>6</sup>

#### LITERATURA

1. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009;361:62–72.
2. Gondouin B, Hutchison CA. High cut-off dialysis membranes: Current uses and future potential. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18:180–187.
3. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Ochsner J* 2015;15:58–69.
4. Vanholder R, Sever MS, Ereke E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1553–1561.
5. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care* 2014;18:224.
6. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med* 2009;67:272–283.
7. Lane R, Phillips M. Rhabdomyolysis. *BMJ* 2003;327:115–116.
8. Sorrentino SA, Kielstein JT, Lukasz A, et al. High permeability dialysis membrane allows effective removal of myoglobin in acute kidney injury resulting from rhabdomyolysis. *Crit Care Med* 2011;39:184–186.
9. Naka T, Jones D, Baldwin I, et al. Myoglobin clearance by super high-flux hemofiltration in a case of severe rhabdomyolysis: a case report. *Crit Care* 2005;9:R90–R95.



**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)





# minuty<sup>MT</sup>

## Vstupujeme do druhého roku vysílání

Chystáme pro vás:

- Seriál: **Budou léky** pro české pacienty **dostupné?**
- **Rozhovory s ministrem**
  - Co chystá SÚKL?
  - **Minireportáže** z kongresů
  - **Zprávy** ze světa medicíny
  - Co se děje v českém zdravotnictví
  - ... a mnoho dalších informací

[www.minutymt.cz](http://www.minutymt.cz)



**Zaregistrujte se**  
k bezplatnému  
odběru novinek