

postgraduální nefrologie

číslo 1

nezávislý informační bulletin | ročník XVII | březen 2019

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

MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

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

MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.
I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.
I. interní klinika LF UK Praha a FN Plzeň

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.
I. interní klinika LF UK Praha a FN Plzeň

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

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

MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 3** Vitamin K₂, cévní kalcifikace a kardiovaskulární onemocnění v obecné populaci a u dialyzovaných pacientů
Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.; MUDr. Jan Opatrný

NÁZOR HOSTA

- 6** Onkonefrologie – setkání na půl cesty
Doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

- 9** Intenzivní snížení krevního tlaku při intravenózní trombolytické terapii pro akutní ischemickou cévní mozkovou příhodu (ENCHANTED): mezinárodní randomizovaná otevřená studie 3. fáze se zaslepením výsledného ukazatele
Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.
- 12** Ultrafiltrační selhání je odrazem peritoneálních změn u pacientů léčených peritoneální dialýzou
Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.
- 15** Diabetici 2. typu s akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru po zahájení léčby inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) by měli v léčbě ACEI pokračovat
Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA
- 19** Jak dlouho má trvat léčba kortikosteroidy u akutní tubulointersticiální nefritidy?
Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.
- 22** Má mykofenolát-mofetil místo v indukční léčbě ANCA-asociované vaskulitidy?
MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.
- 26** Pokles renální funkce dle věku u pacientů s Fabryho chorobou s enzymatickou terapií: longitudinální studie
Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.
- 28** Můj pacient má závažnou akutní metabolickou acidózu: mám podat bikarbonát sodný?
Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.
- 31** Specifika diagnostiky infarktu myokardu u chronického onemocnění ledvin
Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

KAZUISTIKY

- 33** Neobvyklá příčina akutního poškození ledvin u mladého pacienta
MUDr. Eva Vagenknechtová; MUDr. Tomáš Indra, Ph.D.

PACIENT S ONEMOCNĚNÍM LEDVIN V ORDINACI AMBULANTNÍHO SPECIALISTY

- 37** Perioperační management u nemocných s chronickým onemocněním ledvin z pohledu nefrologa
MUDr. Jan Vachek

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

CKF Česká nadace pro nemoci ledvin™
Czech Kidney Foundation



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



MEDICAL TRIBUNE CZ

člen skupiny



Süddeutscher Verlag

Redakce: Mgr. Klára Procházková, Mgr. Dagmar Fousková

Grafická úprava a zlom: David Weil, Petr Tkadlec, Barbara Fléglová

ISSN: 1214-178X

Evidenční číslo MK ČR: E 14238

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

Copyright © 2019 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.

Vitamin K₂, cévní kalcifikace a kardiovaskulární onemocnění v obecné populaci a u dialyzovaných pacientů

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.^{1,2}; MUDr. Jan Opatrný³

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

² Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

³ Kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

SOUHRN

Vitamin K₂ se účastní procesů antagonizujících kalcifikaci cévní stěny a mineralizace kostí. Byl prokázán inverzní vztah mezi rizikem ischemické choroby srdeční a kalcifikace aorty a mírou příjmu vitamínu K₂ v obecné populaci a později byly obdobné asociace prokázány i u nemocných s chronickým selháním ledvin a dialyzovaných. Hlavním zdrojem vitamínů K včetně vitamínu K₂ je příjem potravy. Specifická dieta dialyzovaných pacientů snižuje i příjem vitamínu K₂, který je navíc v gastrointestinálním traktu vyvazován většinou vazacích fosfátů (kromě sevelamer karbonátu a oxohydroxidu železitého stabilizovaného sacharidovým obalem ze sacharózy a škrobu). Střevní dysmikrobie navozená např. antibiotickou léčbou přispívá rovněž k deficitu vitamínu K₂. Nedostatek vitamínu K₂ lze léčit suplementací *per os*. U dialyzovaných pacientů se již uskutečnily studie zaměřené na optimální dávku substituce. V současné době probíhají prospektivní intervenční studie sledující, zda suplementace vitamínu K₂ může snížit riziko vzniku cévních kalcifikací v obecné populaci i u hemodialyzovaných pacientů.

KLÍČOVÁ SLOVA: cévní kalcifikace - hemodialýza - chronické onemocnění ledvin - menachinon - vitamin K₂

V posledních letech bylo zjištěno, že deficit vitamínu K₂ je značně rozšířený a přispívá ke vzniku kardiovaskulárních onemocnění, neboť usnadňuje vznik cévních kalcifikací.^{1,2} Ve starší literatuře byly výsledky studií, které zkoumaly vztah vitamínu K ke kardiovaskulárním onemocněním nebo k jejich rizikovým faktorům, nejednoznačné, protože nebyly zvlášť sledovány účinky vitamínu K₁ a K₂.

Vitamin K je širší pojem popisující několik strukturně příbuzných sloučenin. Jeho hlavní biologickou rolí je působení jako kofaktor karboxylace, a tím i biologické aktivace proteinů nezbytných pro koagulaci, tvorbu kosti a prevenci cévních kalcifikací. Deriváty vitamínu K obsahují 2-methyl-1,4-naftochinonové jádro v lipofilním postranním řetězci. Vitamin K₁ (fylochinon) má postranní řetězec fytylový. Vitamin K₂ (menachinon) má několik forem, které obsahují izoprenoidní postranní řetězec a jsou označovány jako MK-4 (menatetrenon) až MK-13 podle délky tohoto postranního řetězce.³ Dobře známou funkcí vitamínu K je jeho role v koagulační kaskádě, kde

je nezbytným kofaktorem klíčových proteinů koagulace a také antikoagulačního účinku proteinů S a C. Je ovšem také kofaktorem proteinů účastnících se mineralizace kostí, včetně osteokalcinu a matrix Gla proteinu (MGP). MGP secernovaný buňkami hladkých svalů cévní stěny je jedním z nejúčinnějších proteinů antagonizujících kalcifikační procesy, které v ní probíhají.⁴ Dokládá to například zvířecí model deficitu MGP u myši, kdy dochází k úmrtí za šest týdnů od narození v důsledku ruptury těžce kalcifikovaných cév. Aby se MGP stal biologicky aktivním, musí být karboxylován, což je, jak již uvedeno výše, proces přímo závislý na vitamínu K₂. Je doloženo rovněž v humánních studiích, že karboxylovaný MGP je detekovatelný v intaktních zdravých cévách, zatímco nekarboxylovaný MGP se kumuluje v místě cévních kalcifikací intimy i medie tepen.⁵

Plazmatické koncentrace vitamínu K₁ a K₂ lze přímo měřit, např. metodou ELISA. Dále je možné přímo kvantifikovat plazmatické koncentrace defosforylovaného-ne-

karboxylovaného (de-un) MGP, které odrážejí dostupnost vitamínu K_2 v cévní stěně, potažmo tedy jeho případný funkční deficit, i stanovit MGP imunohistochemicky ve tkáních.^{4,6}

Je vitamin K_2 klinicky relevantní?

Vztah mezi příjmem menachinonu (vitamínu K_2) a snížením rizika ischemické choroby srdeční a kalcifikace aorty byl zjištěn ve velké populační Rotterdamské studii publikované v roce 2004. Analýza zahrnovala nutriční data 4 807 jedinců bez anamnézy infarktu myokardu při vstupu do studie mezi lety 1990–1993. Sledování probíhalo do 1. ledna 2000. Riziko incidentní ischemické choroby srdeční (ICHS), kalcifikace aorty a mortality ze všech příčin bylo vztaženo k tercilům příjmu vitamínu K_1 a K_2 po příslušné adjustaci. Relativní riziko ICHS bylo signifikantně nižší ve středním a horním tercilu dietního příjmu menachinonu (vitamínu K_2) ve srovnání s nízkým tercilem. Příjem menachinonu byl negativně asociován též s mortalitou ze všech příčin a s těžkou kalcifikací aorty. Příjem vitamínu K_1 nekoreloval se žádným z těchto klinických výsledků. Autoři dospěli k závěru, že dostatečný příjem vitamínu K_2 menachinonu může být důležitý pro prevenci ICHS.⁷

V roce 2009 byly publikovány dvě další nizozemské studie. První vycházela ze souboru 564 postmenopauzálních žen a zkoumala vztah mezi příjmem vitamínu K_1 a K_2 a koronárními kalcifikacemi, které byly přítomny u 360 vyšetřených. Příjem vitamínu K_2 v nejvyšším oproti nejnižšímu kvartilu byl spojen se statisticky významně nižším výskytem koronárních kalcifikací.⁸ Druhá studie byla subanalýzou dat kohorty Prospect-EPIC od 16 057 žen ve věku 49–70 let, které byly při vstupu do studie bez kardiovaskulárního onemocnění. Po adjustaci na tradiční rizikové a dietní faktory byl zjištěn statisticky významný inverzní vztah mezi příjmem vitamínu K_2 a rizikem vzniku ICHS. U vitamínu K_1 tento vztah zjištěn nebyl.⁹

Tyto souvislosti potvrdila i nedávná velká studie nutriční, která odvodila na základě dostupnosti jednotlivých potravinových komodit nutriční profily včetně příjmu vitamínu K_2 pro obyvatele 168 zemí.¹⁰ Vycházela z dat Světové zdravotnické organizace (WHO), Food and Agriculture Organization (FAO), Institute for Health Metrics and Evaluation a International Diabetes Federation. Dále byly zpracovány kohortové údaje ohledně předčasného úmrtí z kardiovaskulárních příčin (15–64 let), nedostatečné fyzické aktivity, nikotinu, biometrických markerů kardiovaskulárního onemocnění, socioekonomických rizikových faktorů pro kardiovaskulární onemocnění a pohlaví. Bylo zjištěno, že rizikovým faktorem předčasného úmrtí z kardiovaskulárních příčin je vedle nadměrného příjmu alkoholu, nikotinu, vysokého krevního tlaku, znečištěného ovzduší, mužského pohlaví a chudoby i nedostatečný příjem vitamínu K_2 . Ženy i muži v zemích, kde je příjem vitamínu K_2 nižší než 5 µg/2 000 kcal/den na osobu, měli 2,2krát vyšší riziko časného úmrtí z kar-

diovaskulárních příčin než osoby s příjmem vitamínu K_2 vyšším než 24 µg/2 000 kcal/den.

Platí tyto vztahy i pro nemocné s chronickým onemocněním ledvin a dialyzované?

Z dosud provedených studií se zdá, že ano. Největší výpovědní hodnotu má zřejmě studie týmu prof. Kettelera a Floegeho publikovaná v roce 2011 v Journal of American Society of Nephrology. Autoři se cévními kalcifikacemi u dialyzovaných dlouhodobě zabývají a mimo jiné i opakovaně přednášeli v České republice. Ve studii zkoumali vztah funkčního deficitu vitamínu K_2 k obecné mortalitě i k mortalitě z kardiovaskulárních příčin. Funkční deficit vitamínu K_2 byl definován podle koncentrace defosforylovaného-nekarboxylovaného MGP (de-un MGP) a defosforylovaného-karboxylovaného MGP (de-ca MGP) v krvi u 188 hemodialyzovaných pacientů oproti 98 subjektům shodného věku a pohlaví bez poruchy funkce ledvin. Prokázalo se, že pacienti s funkčním deficitem vitamínu K_2 měli zvýšené riziko úmrtí a zvýšené riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin. U 17 hemodialyzovaných pacientů byla provedena substituce vitamínu K_2 a již po šesti týdnech se funkční deficit tohoto vitamínu snížil.¹¹

O rok později publikovala tato skupina další studii, tentokrát intervenční, kontrolovanou a randomizovanou ve třech paralelních skupinách, byť bez placebové kontroly. Bylo do ní zařazeno 53 hemodialyzovaných pacientů a 50 zdravých jedinců shodného věku jako kontroly. Intervencí bylo perorální podání menachinonu 7 (vitamínu K_2) v dávkách 45 µg/d, 135 µg/d nebo 360 µg/d po dobu šesti týdnů. Cílem bylo posoudit změny koncentrací biomarkerů funkčního deficitu vitamínu K_2 v krvi po substituci. Po šesti týdnech se markery funkčního deficitu vitamínu K_2 skutečně snížily – o 77 % a 93 % ve skupinách suplementovaných 135 µg/d, resp. 360 µg denně. Autoři uzavírají, že tato studie odůvodňuje intervenční studii cílenou na snížení výskytu cévních kalcifikací u hemodialyzovaných pomocí suplementace vitamínu K_2 .¹²

I v další observační multicentrické italské studii byl funkční deficit vitamínu K_2 zjištěn u třetiny z celkového počtu 387 sledovaných pacientů a predikoval stupeň kalcifikace aorty a ilických tepen.¹³

Již v roce 2014 byla publikována další intervenční studie, tentokrát z Belgie, která se snažila definovat optimální suplementační dávku vitamínu K_2 menachinonu-7 pro hemodialyzované pacienty k maximální aktivaci matrix-Gla proteinu, který inhibuje cévní kalcifikace. MK-7 byl podáván třikrát týdně (po hemodialýze k zajištění compliance) po dobu osmi týdnů třem podskupinám pacientů v dávce 360 µg/d, 720 µg/d a 1 080 µg/d. Tato suplementace vedla ke snížení funkčního deficitu vitamínu K_2 o 17 %, resp. 33 % a 44 %.¹⁴

Další studie srovnávala vliv suplementace 360 µg vitamínu K_2 denně 50 hemodialyzovaným pacientům, u nichž se funkční deficit po čtyřech týdnech snížil o 86 %.¹⁵

Jaké jsou příčiny deficitu vitamínu K₂?

Jednou z hlavních příčin funkčního deficitu vitamínu K₂ v obecné populaci i u hemodialyzovaných je zřejmě jeho nedostatečný příjem.

Nejvydatnějšími potravinovými zdroji vitamínu K₂ jsou fermentované potraviny ze sóji a játra, dále pak některé sýry a další fermentované potraviny. Vitamin K₂ může organismus získat i metabolismem vitamínu K₁, jehož zdrojem je hlavně listová zelenina.³ Je zřejmé, že doporučená dieta pro dialyzované – s omezením příjmu fosfátů, tedy i masa a mléčných výrobků, a s omezením příjmu kalia, a tudíž i listové zeleniny – je co do příjmu vitamínu K₂ deficitní. Situace dialyzovaných pacientů se v tomto ohledu dostává do bludného kruhu. Aby se zabránilo vzniku cévních kalcifikací, musejí pacienti omezovat příjem fosfátů, což vede k deficitu vitamínu K₂ a k urychlení vzniku cévních kalcifikací.

Navíc bylo nedávno prokázáno v pokusu *in vitro*, že většina vazačů fosfátů (kromě oxohydroxidu železitého stabilizovaného sacharidovým obalem ze sacharózy a škrobu a sevelamer karbonátu) předepisovaných v prevenci cévních kalcifikací vyvazuje i vitamin K₂ – protektivní faktor cévních kalcifikací, čímž dostává výše uvedený bludný kruh další rozměr.¹⁶ Střevní mikrobiom, který je také zdrojem vitamínu K₂, je ovlivněn antibiotickou léčbou, které jsou dialyzovaní pacienti také často vystaveni.

Dále je specificky třeba upozornit i na negativní roli léchy kumarinovými deriváty, antagonisty vitamínu K,

jejichž podávání velmi pravděpodobně vznik cévních kalcifikací urychluje mechanismem zablokování aktivace MGP.^{17–19}

Může mít suplementace vitamínu K₂ příznivý terapeutický účinek?

V současné době probíhá několik studií, ve kterých se zjišťuje, zda farmakologické dávky vitamínu K₂ zpomalí progresi cévních kalcifikací. Tři z nich jsou prováděny u hemodialyzovaných pacientů. Další studie srovnávají vliv warfarinu a přímých antikoagulancií na progresi cévních kalcifikací. Jedna z nich (probíhá u hemodialyzovaných) zařazuje i podskupinu pacientů, které bude suplementováno 2 000 µg vitamínu K₂ třikrát týdně k antikoagulační léčbě rivaroxabanem 10 mg.²⁰

Otázka, zda rozvoj cévních kalcifikací dialyzovaných lze zpomalit tak jednoduchým a levným způsobem, jakým je podání vitamínu K₂, zůstává dosud nezodpovězena a na výsledky již zahájených studií zatím musíme čekat. Pokud by se hypotéza potvrdila, jednalo by se vedle fosfátů, kalciofosfátového součinu a parathormonu o další prvek do mozaiky faktorů ovlivňujících cévní kalcifikace a snad i mortalitu z kardiovaskulárních příčin u dialyzovaných. Na tyto parametry byl soustředěn výzkum, vývoj přípravků farmaceutického průmyslu i léčebné strategie dialyzačních lékařů.²¹ Role vitamínu K₂ by představovala zcela nové paradigma.

LITERATURA

- Schwalfenberg GK. Vitamins K1 and K2: The Emerging Group of Vitamins Required for Human Health. *J Nutr Metab* 2017;2017:6254836.
- Flore R, Ponziani FR, Di Rienzo TA, et al. Something more to say about calcium homeostasis: the role of vitamin K2 in vascular calcification and osteoporosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:2433–2440.
- Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin K. Up-to-date in medicine, 2018.
- Schurgers LJ, Cranenburg EC, Vermeer C. Matrix Gla-protein: the calcification inhibitor in need of vitamin K. *Thromb Haemost* 2008;100:593–603.
- Schurgers LJ, Teunissen KJ, Knapen MH, et al. Novel conformation-specific antibodies against matrix gamma-carboxy-glutamic acid (Gla) protein: undercarboxylated matrix Gla protein as marker for vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1629–1633.
- Cranenburg EC, Koos R, Schurgers LJ, et al. Characterisation and potential diagnostic value of circulating matrix Gla protein (MGP) species. *Thromb Haemost* 2010;104:811–822.
- Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr* 2004;134:3100–3105.
- Beulens JW, Bots ML, Atsma F, et al. High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification. *Atherosclerosis* 2009;203:489–493.
- Gast G, Roos NM, Sluijs I, et al. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc* 2009;19:504–510.
- Cundiff DK, Agutter PS. Cardiovascular Disease Death Before Age 65 in 168 Countries Correlated statistically with Biometrics, Socio-economic Status, Tobacco, Gender, Exercise, Macronutrients, and Vitamin K. *Cureus* 2016;8:e748.
- Schlieper G, Westenfeld R, Krueger T, et al. Circulating Nonphosphorylated Carboxylated Matrix Gla Protein Predicts Survival in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:387–395.
- Westenfeld R, Krueger T, Schlieper G, et al. Effect of Vitamin K2 Supplementation on Functional vitamin K deficiency in Hemodialysis Patients: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis* 2012;59:186–195.
- Fusaro M, Noale M, Viola V, et al. Vitamin K, vertebral fractures, vascular calcifications, and mortality: Vitamin K Italian (VIKI) dialysis study. *J Bone Miner Res* 2012;27:2271–2278.
- Caluwé R, Vandecasteele S, Vlem VB, et al. Vitamin K2 supplementation in haemodialysis patients: a randomized dose-finding study. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1385–1390.
- Aoun M, Makki M, Azar H, et al. High Dephosphorylated-Uncarboxylated MGP in Hemodialysis patients: risk factors and response to vitamin K2, A pre-post intervention clinical trial. *BMC Nephrol* 2017;18:191.
- Neradova A, Schumacher SP, Hubeek I, et al. Phosphate binders affect vitamin K concentration by undesired binding, an in vitro study. *BMC Nephrol* 2017;18:149.
- Zhang YT, Tang ZY. Research progress of warfarin-associated vascular calcification and its possible therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;63:76–82.
- Krueger T, Floege J. Vitamin K antagonists: beyond bleeding. *Semin Dial* 2014;27:37–41.
- Fusaro M, Tripepi G, Noale M, et al. Prevalence of vertebral fractures, vascular calcifications, and mortality in warfarin treated hemodialysis patients. *Curr Vasc Pharmacol* 2015;13:248–259.
- Caluwé R, Verbek F, De Vriese A. Evaluation of vitamin K status and rationale for vitamin K supplementation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2018 Dec 26. doi: 10.1093/ndt/gfy373. [Epub ahead of print]
- Dusilová Sulková S. Bone disease in chronic renal failure and its modern therapy. *Vnitř Lék* 2011;57:620–625.

| Onkonefrologie – setkání na půl cesty

Doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Onkonefrologie představuje nový obor, který řeší problémy pacientů se souběhem renálního selhání a zhoubného nádoru, ať už v rámci náhrady funkce ledvin, nebo toxicity onkologické léčby a její prevence. Na základě konsenzu onkologů a nefrologů vznikají nová pravidla pro péči o tyto nemocné.

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní renální selhání – chronické renální selhání – nefrotoxická – protinádorová léčba – zhoubný nádor

Celosvětově roste počet nemocných s maligními nádory. Nádorová onemocnění jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí na světě. International Agency for Research on Cancer (IARC) Světové zdravotnické organizace (WHO) odhaduje, že v loňském roce se celosvětově zvýšila incidence malignit na 18,1 milionu nových případů, z toho 9,6 milionu nemocných na zhoubný nádor zemřelo. Nádorové onemocnění postihne v průběhu života každého pátého muže a každou šestou ženu, přičemž zhoubný nádor je příčinou úmrtí každého osmého muže a každé jedenácté ženy. Není tedy divu, že přibývá i onkologických pacientů léčených dialýzou a také nemocných se zhoubným nádorem, kteří potřebují nefrologa z důvodů akutních nebo chronických nežádoucích účinků protinádorové léčby. Roste i počet pacientů s karcinomem ledvin. Česká republika má nejvyšší incidenci tohoto nádoru na světě.¹

Onkologie se za posledních dvacet let zásadně proměnila. Na jednotlivé zhoubné nádory se často přestává pohlížet podle jejich orgánové topiky, ale pozornost se spíše zaměřuje na jejich molekulárně biologické pozadí. Známe řadu predispozic pro vznik malignit, a tak můžeme uplatňovat preventivní opatření. K dispozici máme stále se rozšiřující léčebné armamentárium, cílenou léčbu, imunoterapii, nové zobrazovací metody, nové sofistikované techniky minimálně invazivní chirurgie a moderní radio-terapeutické přístupy. Většina onkologických pacientů je léčena ambulantně. Z onkologické léčby neprofitují jen nemocní s kurabilními stadii nádorových onemocnění, ale i pacienti s pokročilou nebo metastatickou malignitou mají často naději na dlouhé přežití ve velmi dobré kvalitě. Z řady generalizovaných zhoubných nádorů se stává chronické onemocnění.²

Akutní poškození ledvin (AKI) i chronické onemocnění ledvin (CKD) je časté i u nemocných s malignitami.

Malignita může poškodit ledviny různým způsobem. Nádorové onemocnění může přímo poškodit ledviny infiltrací nádorovými buňkami nebo produkcí nefrotoxických (paraneoplastických) látek. Stoupá také množství účinných protinádorových léků, které jsou schopny zachránit nebo prodloužit život pacientů se zhoubným nádorem, ale mohou být nefrotoxické. U nemocných s onkologickým onemocněním se často rozvíjejí i poruchy koncentrací elektrolytů a acidobazické rovnováhy související s progresí zhoubného nádoru nebo s jeho léčbou. Multiorgánové selhání s poškozením ledvin je často známkou devastace organismu malignitou. Ledviny slouží onkologicky nemocným především k vylučování protinádorové léčby a jejích metabolitů a také zbytků nádorových buněk zdestruovaných protinádorovou léčbou.³

Při indikaci protinádorové léčby musíme uvažovat i o její farmakokinetice, ledvinami se vylučují spíše malé molekuly chemoterapie, hormony, růstové faktory.⁴

Akutní a chronické renální selhání u pacientů s onkologickým onemocněním

Zhoubný nádor může být příčinou akutního renálního selhání v důsledku obstrukce močových cest (karcinom prostaty, uroteliální zhoubný nádor, karcinom dělohy, vaječníků, uzlinové metastázy, zevní útlak nádorovými hmotami nebo retroperitoneální fibrózou po operacích v oblasti pánve a retroperitonea), infiltrací ledviny (renální karcinom, lymfom, leukemie), vnitřním poškozením (část nefropatie u mnohočetného myelomu nebo depozita lehkých řetězců) nebo hyperkalcemií. Ledviny může také

akutně poškodit protinádorová léčba přímým poškozením glomerulů nebo trombotickou mikroangiopatií (TMA) (anti-VEGF inhibitory, checkpoint inhibitory, gemcitabin), rozvojem intersticiální nefritidy (checkpoint inhibitory) nebo tubulárním poškozením (platina, metotrexát, trabektedin, pemetrexed). Akutní poškození ledvin jako komplikace onkologické léčby může mít prerenální příčiny (průjem, zvracení, nesteroidní antiflogistika [NSA] v kombinaci s blokátory systému renin–angiotenzin–aldosteron [RAAS]), přímé renální poškození (například syndrom nádorového rozpadu [tumor lysis syndrome]) nebo postrenální důvody (obstrukce z důvodů pooperační striktury uretry). Dalšími faktory, které mohou způsobit AKI, jsou sepsa, vyšetření pomocí kontrastních látek, nefrotoxická komedikace jako bisfosfonáty, NSA, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, blokátory AT₁ pro angiotenzin II, některá antibiotika – aminoglykosidy, vankomycin, amfotericin, acyklovir. Také transplantace kostní dřeně může být komplikována AKI. Například při akutní volumové depleci z důvodů zvracení, průjmu nebo střevních projevů reakce štetu proti hostiteli (GVHD), při systémové vazodilataci provázející sepsi, při renální vazokonstrikci během léčby kalcineurinovými inhibitory nebo při sinusoidálním obstrukčním syndromu, poškození endotelu u TMA, celotělovém ozáření nebo akutním GVHD a užití kalcineurinových inhibitorů nebo při terapii amfotericinem, vankomycinem nebo jiné nefrotoxické chemoterapii.⁵

U pacientů s onkologickým onemocněním se také můžeme setkat s chronickým onemocněním ledvin. CKD může být způsobeno přímou toxicitou chemoterapie (inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru [VEGF], tyrozinkinázové inhibitory, platina, gemcitabin, checkpoint inhibitory), jinými nefrotoxiny (bisfosfonáty, i.v. kontrastní látky, NSA), ztrátou nefronů při parciální nebo unilaterální nefrektomii, mechanickým poškozením (zevní komprese močových cest, jejich vnitřní obstrukce nebo infiltrace ledviny) nebo přidruženými onemocněními (diabetes mellitus, hypertenze nebo glomerulární nefritida). Po zavedení léku do klinické praxe se o nežádoucích účincích, zvláště dlouhodobých, dozvídáme se zpožděním, protože klinické studie postihnou především akutní nežádoucí účinky. U řady onkologik jsou některé nežádoucí účinky časté, ale vyskytují se i raritní neočekávané komplikace, které se mohou týkat i funkce ledvin.

Toxicita protinádorové léčby

Protinádorová systémová léčba může způsobit poškození ledvin přímo, jako například cisplatina, která způsobuje nekrózu proximálního tubulu, nebo nepřímo, například metotrexát, který způsobuje krystalovou nefropatii, nebo léky vedoucí k syndromu nádorového rozpadu. Podání známých nefrotoxických protinádorových léků (např. cisplatiny) je většinou spojeno paradoxně s menším nebezpečím poškození ledvin než podání terapie, u které je nefrotoxicita vzácnější (např. gemcitabin), protože taková

léčba není automaticky podávána s hydratačním režimem jako prevencí nefrotoxicity.

Chemoterapie může poškodit ledviny přímo (vysoké dávky chemoterapie a její opakované podávání, metabolit formující krystaly intratubulárně, přímý toxický účinek léku na endotel či tubulární epitel či kombinace chemoterapie s dalšími nefrotoxickými léky – NSA, aminoglykosidy, radiokontrastní látky). O toxicitě rozhodují i rizika na straně pacienta. Mezi tyto faktory lze řadit starší věk (> 65 let), preexistující chronické onemocnění ledvin či nasedající AKI, alergickou reakci na podávaný lék či farmakogenetickou dispozici zvyšující toxicitu léku (např. při mutaci v genu pro CYP450 nebo mutaci v genech pro transport proteinů či renální transportéry). Význam hraje i renální vylučování a metabolismus podávaných léčiv. Do této kategorie rizikových faktorů patří vysoká koncentrace léku v renálních tubulech a v intersticiu, zpětná resorpce toxinů v proximálním tubulu, vysoký metabolický obrat tubulárních buněk v Henleově kliče a biotransformace chemoterapeutika s produkcí volných kyslíkových radikálů a spuštěním oxidačního stresu. Jednotlivá léčiva se liší také v tom, kterou část renálního parenchymu postihují.⁶

Některé cílené terapie blokují působení enzymů, proteinů nebo jiných molekul, které se podílejí na růstu a šíření nádorových buněk. Nejčastěji používaná cílená terapie je zaměřena na proteazom, VEGF a receptor vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGFR), receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR), receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2 (HER2), virální onkogenní homolog B (BRAF) myšího sarkomu, anaplastickou lymfomovou kinázu (ALK) nebo mammalian target of rapamycin (mTOR).

Vaskulární endotelový růstový faktor je velmi důležitý mediátor regulující vaskulogenezi a angiogenezi během vývoje plodu a orgánů, je ale také nezbytným faktorem pro růst nádorových buněk. V normálních ledvinách je VEGF produkován podocyty a poté se váže prostřednictvím VEGFR především na renální endotel, ale i na mezangium a peritubulární kapiláry.

Jeho produkce je důležitá pro správné fungování všech těchto buněk, včetně jejich regenerace a obnovy. Do značné míry se také podílí na integritě a správné funkci interpodocytární membrány (slit diafragmy). Podání inhibitorů VEGF tedy logicky vede k poškození ledvin, které se nejčastěji manifestuje jako nově vzniklá nebo zhoršující se hypertenze a rozvoj AKI a proteinurie. Hypertenze souvisí s protinádorovým účinkem, a tak se nedoporučuje léčbu vysazovat, ale intenzivně léčit pomocí antihypertenziv.⁷

Léčba mnohočetného myelomu proteazomovými inhibitory může také vést k dysfunkci ledvin. Monoklonální protilátky zaměřené na EGFR (cetuximab, panitumumab, necitumumab, matuzumab) jsou spojeny s rozvojem hypomagnezémie v důsledku ztráty hořčíku ledvinami.

Toxicita související s inhibitory BRAF je způsobena alergickou intersticiální reakcí, akutní tubulární nekro-

zou, proximálním tubulárním poškozením (Fanconiho syndrom), proteinurií, elektrolytovými poruchami.

Everolimus a temsirolimus (inhibitory mTOR) se používají k léčbě pokročilého karcinomu ledvin. Jejich podání může být spojeno s proteinurií, hypertenzí a hypofosfatemii, glomerulopatií.⁸

Rekombinantní lidský interleukin 2 (IL-2) může být příčinou capillary leak syndromu (syndromu kapilárního úniku) s hypovolemií a následným poškozením ledvin. V kombinaci s rekombinantním interferonem alfa (IFN α) může způsobit proteinurii až nefrotický syndrom. Zřídka byla pozorována TMA zejména u pacientů s chronickou myeloidní leukemií léčených vysokými dávkami IFN α po dlouhou dobu.

Inhibitory kontrolních bodů PD-1, PDL-1 a cytotoxického antigenu 4 T lymfocytů (CTLA-4), tzv. checkpoint inhibitory, jsou monoklonální protilátky, které se zaměřují na inhibiční receptory exprimované na T buňkách, jiných imunitních buňkách a obnovují imunitní odpověď zaměřenou na nádor prostřednictvím inhibice CTLA-4 a PD-1/PDL1.

U pacientů léčených nivolumabem (anti-PD-1) byla nalezena nepříliš častá hypofosfatemie, proteinurie a hypertenze, zatímco u pacientů léčených pembrolizumabem

(anti-PD-1) došlo k selhání ledvin u 2 % z nich. Při podávání pembrolizumabu byla rovněž hlášena renální dysfunkce. Popsány byly i případy akutní intersticiální nefritidy.⁹

Nefrotoxická může být i hormonoterapie, radioterapie, transplantace kostní dřeně i antiresorpční terapie.^{10–13}

Závěr

Vzhledem k rostoucímu počtu otázek, na které musí odpovědět onkolog spolu s nefrologem, je potřeba zahrnout nefrologa do multidisciplinárního týmu, který je hlavním nástrojem v rozhodování o osudu nemocných v klíčovém momentech jejich diagnózy. Konzultace stavu pacienta a sblížení pohledů jednotlivých odborníků na optimální léčbu může výrazně ulehčit cestu pacienta od diagnózy k uzdravení stejně jako paliativní terapii nemocných s nevléčitelnými stadii nádorového onemocnění.

Cílem spolupráce onkologa a nefrologa je především snaha o predikci nefrotoxicity onkologické léčby, úprava dávkování léků v případech renální dysfunkce a onkologická péče o dialyzované pacienty se zhoubným nádorem. Zvládnout tyto úkoly mohou pomoci edukační aktivity, kde může jedna z odborností vždy nahlédnout do kuchyně té druhé.

LITERATURA

1. https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263_E.pdf
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018;103:356–387.
3. Humphreys BD, Soiffer RJ, Magee CC. Renal failure associated with cancer and its treatment: an update. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:151–161.
4. Flombaum CD. Nephrotoxicity of chemotherapy agents and chemotherapy administration in patients with renal disease. In: Cohen EP (ed). *Cancer and the kidney. The frontier of nephrology and oncology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2011:115–176.
5. Lameire N. Nephrotoxicity of recent anti-cancer agents. *Clin Kidney J* 2014;7:11–22.
6. Perazella MA. Onco-Nephrology: Renal Toxicities of Chemotherapeutic Agents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1713–1721.
7. De Stefano A, Carlomagno C, Pepe S, et al. Bevacizumab-related arterial hypertension as a predictive marker in metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:1207–1213.
8. Małyszko J, Kozłowska K, Kozłowski L, Małyszko J. Nephrotoxicity of anticancer treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:924–936.
9. Perazella MA, Shirali AC. Nephrotoxicity of Cancer Immunotherapies: Past, Present and Future. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:2039–2052.
10. Lapi F, Azoulay L, Niazi MT, et al. Androgen deprivation therapy and risk of acute kidney injury in patients with prostate cancer. *JAMA* 2013;310:289–296.
11. Cohen EP. Radiation Nephropathy 2015, <https://emedicine.medscape.com/article/243766-overview>.
12. Ando M. An Overview of Kidney Disease Following Hematopoietic Cell Transplantation. *Intern Med* 2018;57:1503–1508.
13. Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin Nephrol* 2010;30:570–581.

Intenzivní snížení krevního tlaku při intravenózní trombolytické terapii pro akutní ischemickou cévní mozkovou příhodu (ENCHANTED): mezinárodní randomizovaná otevřená studie 3. fáze se zaslepením výsledného ukazatele

Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial.

Lancet 2019 Feb 6. pii: S0140-6736(19)30038-8. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30038-8. [Epub ahead of print]

Systolický tlak nad 185 mm Hg je kontraindikací pro trombolytickou léčbu alteplázou u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou (CMP). Není však jisté, jaký by měl být cílový krevní tlak u těchto pacientů. Cílem studie bylo porovnat intenzivní snížení krevního tlaku v porovnání s tlakem snižovaným podle doporučení.

ENCHANTED (ClinicalTrials.gov, číslo NCT01422616) byla mezinárodní a multicentrická studie (110 center, 15 zemí), většina pacientů byla však zařazena v Číně a téměř 75 % pacientů mělo asijský původ. Studie byla otevřená, částečně faktoriální (část pacientů byla randomizována k podávání nízké nebo standardní dávky alteplázy, tj. 0,6 mg/kg vs. 0,9 mg/kg) a zaslepené byly výsledky. Do studie byli zařazeni pacienti starší 18 let, kteří měli akutní ischemickou CMP a splňovali indikace k terapii alteplázou. Jejich systolický krevní tlak musel být při vstupu do studie vyšší než 150 mm Hg. V rozmezí šesti hodin od začátku příhody byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 k intenzivnímu snižování tlaku (cílový systolický tlak 130–140 mm Hg během jedné hodiny) nebo k doporučenému snižování tlaku (< 180 mm Hg po 72 hodinách od podání trombolýzy). Primárním výsledným ukazatelem byl funkční status po 90 dnech od příhody měřený podle modifikované Rankinovy škály (mRS) (tab. 1). Klíčovým bezpečnostním výsledným ukazatelem bylo jakékoliv intrakraniální krvácení. Výsledky byly hodnoceny zaslepeně analýzou intention-to-treat. Pacienti měli průměrně medián skóre NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) 8 s maximem 14,¹ při-

čemž u pacienta s těžkým postižením nebo v kómatu je skóre až 42, šlo tedy o pacienty s nepříliš těžkým vstupním nálezem. (Poučení o NIHSS přesahuje rozsah tohoto článku a lze je najít např. na stránkách Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti ČSL JEP http://www.cmp.cz/jnp/cz/zdroje_a_odkazy/skala_nihss.html).

Pacienti byli zařazováni v době od 3. 3. 2012 do 30. 4. 2018. Celkem bylo zařazeno 2 196 pacientů,

TAB. 1 Modifikovaná Rankinova škála⁴ (stupeň 6 jako úmrtí přidán až později)

Stupeň Postižení	
0	Žádné symptomy
1	Žádné podstatné postižení. Může provádět všechny obvyklé aktivity přes přítomnost příznaků.
2	Lehké postižení. Je schopen se o sebe postarat bez dopomoci, ale nemůže provádět veškeré předchozí činnosti.
3	Střední postižení. Potřebuje nějakou pomoc, ale schopen chůze bez asistence.
4	Střední až těžké postižení. Neschopen uspokojovat fyzické potřeby a neschopen chůze bez asistence.
5	Těžké postižení. Vyžaduje neustálou ošetrovatelskou péči, upoután na lůžko, inkontinentní.
6	Úmrtí

1 081 do skupiny s intenzivní léčbou a 1 115 do skupiny léčené podle doporučených postupů. Altepláza byla skutečně podána 2 174 pacientům a 1 466 z nich (67,4 %) byla aplikována standardní dávka 0,9 ml/kg. Průměrný systolický tlak ve skupině s intenzivní léčbou dosahoval 144,3 mm Hg (směrodatná odchylka [SD] 10,2) a ve skupině léčené podle doporučených postupů 149,8 mm Hg (SD 12,0) ($p < 0,0001$). Rozdíl tlaků se s pozdějším zařazováním do studie snižoval. Funkční postižení (distribuce mRS) po 90 dnech se mezi větvemi nelišilo (neadjustovaný poměr šancí [OR] 1,01; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,87–1,17; $p = 0,8702$). Méně pacientů ve skupině s intenzivní léčbou (14,8 %) než ve skupině léčené podle doporučených postupů (18,7 %) mělo jakékoliv intrakraniální krvácení (OR 0,75; 95% CI 0,60–0,94; $p = 0,0137$). Počet všech závažných nežádou-

cích příhod se mezi větvemi nelišil (19,4 % vs. 22,0 %; OR 0,86; 95% 0,70–1,05; $p = 0,1412$). Mortalita k 90. dni se také statisticky nelišila, ale ve skupině s intenzivní léčbou činila 9,5 % proti 7,9 % u skupiny léčené podle doporučených postupů (OR 1,18; 95% CI 0,86–1,64; $p = 0,3077$).

Nebyla prokázána žádná interakce mezi intenzivním snížením tlaku a dávkou alteplázy (nízkou nebo standardní).

Autoři uzavírají výsledky s tím, že snižování tlaku u pacientů s ischemickou CMP léčených alteplázou je sice bezpečné a snižuje počet následných intrakraniálních krvácení, ale nezlepšuje prognózu pacientů hodnocenou 90 dnů od ischemické příhody. Nadále lze tedy doporučit snižování tlaku podle dosavadních doporučených postupů, dokud nebudou k dispozici jiné výsledky.

KOMENTÁŘ

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

Snižování krevního tlaku u pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou je stále polem plným nejistoty. I přísná americká doporučení pro léčbu hypertenze označují u ischemických cévních mozkových příhod léčbu tlaku o hodnotě nižší než 220/110 mm Hg v prvních dnech po příhodě za neúčinnou až škodlivou. Hlavním důvodem je obava z ischemie okolních mozkových partií, které nepodlehly nekróze, ale jejichž krevní zásobení je významně sniženo. I u mozkového krvácení, kde bychom intuitivně přepokládali příznivý vliv nižšího tlaku, je pak za škodlivé označeno snižování tlaku pod 140 mm Hg systoly. U pacientů léčených alteplázou je však nutno snížit tlak na hodnotu nižší než 185/110 mm Hg před podáním a pak jej udržovat pod hranicí 180/105 mm Hg minimálně 24 hodin. I tak podání trombolýzy ohrožuje pacienty následným krvácením do ischemické oblasti, což může mít za následek zhoršení neurologického postižení nebo úmrtí.

Studie ENCHANTED sledovala pacienty s cévní mozkovou příhodou, kteří byli randomizováni k podávání buď nízké, nebo standardní dávky alteplázy. Primárním cílovým ukazatelem bylo prokázat non-inferioritu nižší dávky alteplázy, pokud jde o úmrtí nebo disabilitu (Rankinova škála 2–6) za 90 dnů po příhodě. Non-inferioritu se nepodařilo prokázat, protože primární cílový ukazatel byl u pacientů léčených nízkou dávkou 1,09krát častější a 95% interval spolehlivosti se pohyboval v rozmezí 0,95–1,25, což sice znamená, že rozdíl nebyl statisticky významný, ale horní hranice non-inferiority je 1,14.¹ Přesto byla nižší incidence symptomatických mozkových krvácení (1 % vs. 2,1 %, $p = 0,01$) a úmrtí do jednoho týdne 0,5 % vs. 1,5 %, $p = 0,01$). Z nefrologického hlediska je zajímavá post hoc analýza, která prokázala významně vyšší mortalitu u pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² podle vzorce CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration): adjustované riziko bylo 2,07, 95% CI 0,89–4,82, p pro trend = 0,04). Je ale

pravda, že z 3 220 hodnocených pacientů bylo v této kategorii jen 103 nemocných.² Celkem překvapivě přítomnost diabetu a předchozí CMP neměly na prognózu vliv.³ Těžší renální insuficience je tedy i v tomto případě negativním prognostickým faktorem, a to významnějším, než je diabetes.

Analýza vlivu intenzivního snížení krevního tlaku oproti doporučenému snížení krevního tlaku je dalším přínosem této velké studie. Bohužel jako mnoho jinak dobře naplánovaných randomizovaných studií neměla takový přínos, jaký její uspořádání slibovalo. Základní potíží byl malý rozdíl systolického krevního tlaku mezi studovanými větvemi – místo plánovaných 15 mm Hg to bylo jen kolem 5 mm Hg a s postupem studie se ještě snižoval. Přestože jde o rozdíl statisticky významný, klinicky je pravděpodobně významný jen hraničně. Průměr tlaku intenzivně léčené skupiny dosahoval téměř 144,9 mm Hg, což znamená, že velký počet pacientů neměl tlak v rozmezí cílových hodnot, a případný příznivý (nebo nepříznivý) účinek se tak u nich nemohl projevit.

Na základě statisticky odůvodněného výsledku je snižování systolického tlaku na hodnoty nižší než 140 mm Hg u pacientů s ischemickou CMP léčených trombolýzou nepřínosné a nemění jejich prognózu. Na druhé straně je ovšem patrné, že pacienty pravděpodobně ani nepoškodí, alespoň v průměru. Riziko nežádoucích účinků přičtených intenzivnímu snižování tlaku bylo jen 2 %. Důležitým výsledkem intenzivního snižování tlaku bylo nižší množství následných krvácení po trombolýze alteplázou, včetně masivních a fatálních, které se bohužel nepromítlo do celkové prognózy. Poněkud varovný je ovšem údaj o více úmrtích do 90 dnů, přestože statisticky nebyl významný.

Obtížně interpretovatelný je také fakt, že pacienti ve skupině léčené podle doporučených postupů, kteří pro dosažení hodnoty tlaku nižší než 180 mm Hg potřebovali medikamentózní léčbu, měli o hodně horší prognózu než pacienti bez terapie.

Přitom pacienti ve skupině s intenzivní léčbou horší prognózu neměli. Jak sami autoři článku uvádějí, může to být způsobeno tím, že tito pacienti měli významnější počáteční hypertenzi, která mohla být odrazem většího poškození mozku. Špatným prognostickým faktorem by tak byla spíše tato hypertenze než její léčba.

Ne zcela ideální je i složení pacientů ve studii, protože téměř tři čtvrtiny byly asijského původu, a není tedy úplně jisté,

zda na ostatní populace lze výsledky vztahovat také, i když se statisticky nelišily.

Intenzivní snižování tlaku u pacientů po CMP léčených alteplázou tedy není přínosné, a dosud uznávaná doporučení tak budou používána i nadále. Pokud je ale u konkrétního pacienta jiný důvod k razantnímu snižování tlaku, nemusíme se ho pravděpodobně obávat, přestože veškerá dosavadní doporučení ho označují za škodlivé.

LITERATURA

1. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, et al. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2016;374:2313–2323.
2. Carr SJ, Wang X, Olavarria VV, et al. Influence of Renal Impairment on Outcome for Thrombolysis-Treated Acute Ischemic Stroke: ENCHANTED (Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study) Post Hoc Analysis. *Stroke* 2017;48:2605–2609.
3. Chen G, Wang X, Robinson TG, et al. Comparative effects of low-dose versus standard-dose alteplase in ischemic patients with prior stroke and/or diabetes mellitus: The ENCHANTED trial. *J Neurol Sci* 2018;387:1–5.
4. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604–607.

Ultrafiltrační selhání je odrazem peritoneálních změn u pacientů léčených peritoneální dialýzou

Krediet RT. Ultrafiltration Failure Is a Reflection of Peritoneal Alterations in Patients Treated With Peritoneal Dialysis.

Front Physiol 2018;9:1815.

Ultrafiltračním selháním při léčbě peritoneální dialýzou (PD) je nazývána situace, kdy takzvaná čistá ultrafiltrace (netUF), což je rozdíl mezi drénovaným a napouštěným objemem dialyzačního roztoku, je nižší, než bychom u PD pacienta očekávali. Koncentrace glukózy v použitém dialyzačním roztoku má na čistou ultrafiltraci zásadní vliv, proto jsou hodnoty netUF považovány za normální závislé na koncentraci glukózového roztoku. Po čtyřhodinové prodlevě s 1,36% glukózovým roztokem byl u 83 prevalentních pacientů medián netUF –85 ml (95% interval spolehlivosti [CI] –454 až +286 ml), po podobné prodlevě u 80 prevalentních pacientů při použití 3,86% glukózového roztoku to bylo 635 ml (95–1 305 ml). Jak je zřejmé, interindividuální variabilita netUF je extrémně vysoká, zatímco u jednoho pacienta činí pouze okolo 20 %. Mezinárodní společnost pro peritoneální dialýzu (International Society for Peritoneal Dialysis, ISPD) vydala v roce 2000 doporučení, kde ultrafiltrační selhání (UFF) při PD je na základě studií definováno pomocí pravidla tří čtyřek: UFF je přítomno při hodnotě netUF menší než 400 ml po vypuštění 4% (3,86% nebo 4,25% v závislosti na výrobci) dialyzačního roztoku po dialyzační prodlevě trvající čtyři hodiny. Přestože pacienti s UFF jsou často hypervolemičtí, stav hyperhydratace není do definice zahrnut, protože hydratace je ovlivněna nejen výdejem tekutin, ale i jejich příjmem. Přesto je hyperhydratace pravděpodobně nejvýznamnější příčinou mortality z kardiovaskulárních příčin u PD pacientů. Vzhledem k tomu, že u většiny pacientů s UFF je současně přítomna hypervolemie, je znalost příčin, stanovení diagnózy UFF, léčba a prevence UFF významnou součástí léčby peritoneální dialýzou.

Podle Starlingova zákona je za běžné situace tekutina filtrovaná z cév hydrostatickým tlakovým gradientem absorbována na venózní straně kapilár zpět v důsledku koloidního osmotického gradientu. Pokud je do peritoneální dutiny instilován krystaloidní roztok, dojde ke zvýšení intraperitoneálního tlaku, následně ke snížení hydrostatic-

kého filtračního gradientu a ke kompletní absorpci tohoto izotonického roztoku díky intrakapilárnímu koloidnímu osmotickému gradientu zpět do cév včetně lymfatických. Proto je do dialyzačního roztoku přidávána glukóza indukující krystaloidní osmotický gradient, který s hydrostatickým gradientem převyšuje koloidní tlakový gradient a vyvolává tok tekutin z mikrocirkulace do peritoneální dutiny. K transportu tekutin a látek dochází přes póry ve stěně peritoneálních kapilár. Nejvíce jsou zastoupeny malé póry (poloměr 40 Å), přes které nízkomolekulární látky vzhledem ke své malé velikosti (přibližně 3 Å, β_2 -mikroglobulin 16 Å) procházejí velmi dobře. Velké póry (poloměr větší než 250 Å) jsou tak málo četné, že jejich podíl na transportu je zanedbatelný. Glukóza s poloměrem 3,12 Å je skrz malé póry absorbována do mikrocirkulace, čímž je její schopnost udržet dostatečný krystaloidní gradient limitována a s délkou dialyzační prodlevy klesá. Krystaloidní gradient je zásadní pro činnost třetího typu pórů – akvaporinů, které díky své velikosti propouštějí pouze vodu bez současného transportu nízkomolekulárních látek. Dochází k tzv. volnému vodnímu transportu. Z 60 % je netUF tvořena filtrací přes malé póry, z 40 % se na ní podílejí akvaporiny. Ultrafiltrace je determinována velikostí efektivního peritoneálního povrchu. Efektivní peritoneální povrch je určen množstvím perfundovaných kapilár, přes které k transportu dochází. Čím větší je efektivní peritoneální povrch, tím rychleji je glukóza z dialyzačního roztoku absorbována, klesá krystaloidní osmotický gradient a snižuje se ultrafiltrace přes akvaporiny. Naopak množství malých pórů s množstvím kapilár stoupá a ultrafiltrace přes malé póry rovněž stoupá.

Ultrafiltrační selhání lze rozlišit jako časné (do dvou let od zahájení PD) a pozdní. Časné UFF se vyskytuje u přibližně 4 % incidentních PD pacientů. Většinou není klinicky relevantní, protože pacienti mají stále reziduální diurézu, která je chrání před hyperhydratací. Méně často je příčinou zvýšená lymfatická absorpce. Většinou je časné

UFF způsobeno velkým efektivním peritoneálním povrchem. Ten není zvětšen množstvím kapilár, ale jejich vyšší perfuzí při vazodilataci způsobené intraperitoneální produkcí a uvolňováním vazoaktivních látek. Příčinou může být akutní peritonitida. V důsledku hyperemie způsobené zánětem se dočasně zvyšuje efektivní peritoneální povrch a klesá ultrafiltrace. Jedná se o reverzibilní stav. Při jiném systémovém zánětu tato asociace není patrna. Dalším momentem je epiteliálně mezenchymální tranzice mezoteliálních buněk patrná v prvních dvou letech po zahájení PD léčby. Je spojena s uvolňováním vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), který vede ke zvýšené perfuzi peritoneálních cév. Klinická diagnóza může být stanovena při vývoji časného UFF za přítomnosti velkého efektivního peritoneálního povrchu charakterizovaného vysokým poměrem D/P kreatininu (koncentrace kreatininu v dialyzátu ku koncentraci v plazmě) a zároveň při přítomnosti vysokých koncentrací VEGF a CA 125 jako markeru obratu mezoteliální masy ve vypuštěném dialyzátu.

Pozdní UFF se vyvíjí u přibližně 21 % pacientů léčených peritoneální dialýzou déle než dva roky. Bývá způsobeno jak změnami malých pórů, tak akvaporinů. Transport přes akvaporiny po třetím roce léčby začíná klesat, postupně až o 30 %. Významný pokles je patrný u pacientů s řídkou, ale závažnou komplikací, enkapsulující peritonitidou, která postihuje kolem 3 % pacientů s délkou léčby mezi 5 a 13 lety (medián 8 let). Proč je tato komplikace spojena

s poruchou akvaporinů, není známo. Spekuluje se o tom, že vliv krystaloidního osmotického gradientu na vodní transport je v této situaci více ovlivněn patologickou depozicí kolagenu typu 1 v intersticiu peritonea. Na rozdíl od akvaporinů transport malými póry graduálně klesá od zahájení peritoneální dialýzy až o 50 % po pěti letech dialyzační léčby. Další příčinou pozdního UFF je klesající hydrostatický tlakový gradient s délkou PD léčby v důsledku vaskulopatie peritoneálních cév. Vaskulopatie je podobná změnám patrným u diabetiků, dochází k ukládání produktů pozdní glykace (AGE) do vaskulární stěny, zvyšuje se její rigidita a je prokázán vztah mezi mírou peritoneální depozice AGE, závažností vaskulopatických změn a ultrafiltračním selháním.

Lze shrnout, že vývoj ultrafiltračního selhání u PD pacientů léčených konvenčními dialyzačními roztoky představuje při dlouhodobé terapii významný problém asociovaný se zvýšením mortality v důsledku hyperhydratace zvláště u anurických pacientů. U většiny jsou postiženy obě složky vodního transportu (malé póry i akvaporiny). Zvláštní skupinou jsou pacienti, kteří mají významně poškozené akvaporiny a vyvine se u nich enkapsulující sklerózující peritonitida. Vyšetření vodního transportu by mělo zahrnovat nejen stanovení čisté ultrafiltrace, ale i separované stanovení transportu jak přes malé póry, tak i přes akvaporiny. Jen tak může být správně zvolen následný postup léčby.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Ultrafiltrační selhání je závažná komplikace léčby peritoneální dialýzou, jedna z příčin selhání metody a nutnosti transferu pacienta na hemodialýzu. Přestože se může vyskytnout kdykoliv v průběhu léčby, pravděpodobnost vývoje ultrafiltračního selhání vzrůstá s délkou terapie a u dlouhodobě dialyzovaných pacientů incidence převyšuje 30 %.¹ Až dosud byly popisovány čtyři druhy UFF v závislosti na patofyziologických změnách podmiňujících selhání: 1. vysoká permeabilita peritonea při velkém efektivním peritoneálním povrchu; 2. nízká osmotická konduktance glukózy, tj. neschopnost glukózy vyvolat a udržet dostatečný osmotický gradient; 3. nízká permeabilita peritonea při redukováném efektivním peritoneálním povrchu způsobeném fibrózou, sklerózou a vaskulopatií peritonea a 4. vysoká absorpční schopnost peritonea.² Komentovaný přehledový článek se soustředí na klinické posouzení příčin UFF v závislosti na době výskytu a jejich relevance pro další průběh léčby. Až dosud používané dělení není z hlediska klinické praxe příliš použitelné. Na základě doporučení již většina lékařů pravidelně provádí modifikovaný peritoneální ekvilibrační test (PET), ale stanovení osmotické konduktance pro glukózu se v praxi běžně neprovádí. Pokud bychom ji chtěli vyšetřit, pak je nutné provést tzv. double mini PET, a i tehdy je interpretace výsledků obtížná. Zmiňované dělení na časné a pozdní UFF je

z klinického hlediska mnohem významnější. Vzhledem k riziku vývoje hypervolemie, důležitého rizikového faktoru mortality z kardiovaskulárních příčin, je posouzení, zda jde o dočasnou komplikaci, nebo o definitivní stav podmíněný změnami peritoneální membrány, zásadní.

Ultrafiltrační selhání po zahájení PD léčby je vždy spojeno s rychlým transportem nízkomolekulárních látek nebo s vysokou lymfatickou absorpcí. Rychlý transport je přítomen u přibližně 15 % pacientů na začátku PD léčby a je pravděpodobně způsoben lokální produkcí vazoaktivních látek makrofágy a mezoteliálními buňkami v reakci na dialyzační roztoky a peritoneální katétr.³ Pokud je při časném UFF zároveň přítomna vysoká koncentrace CA 125 v dialyzátu, je velmi pravděpodobné, že během času s poklesem mezoteliální masy se ultrafiltrační selhání zreparuje. Ani pokud je však časné UFF způsobeno neovlivnitelným rychlým transportním statutem při velké ploše peritonea nebo vysokou lymfatickou absorpcí, většinou není klinickým problémem, protože pacienti mají na začátku léčby dostatečnou diurézu. Důležitá je snaha o co nejdelší zachování diurézy vysokými dávkami kličkových diuretik. Pomoci mohou roztoky s icodextrinem pro dlouhou prodlevu zvláště u rychlých transportérů. Použití dialyzačních roztoků o vyšších koncentracích glukózy je v těchto případech

namísto až po selhání pokusů o navýšení diurézy léčbou diuretiky.

Ultrafiltrační selhání při akutní peritonitidě je většinou reverzibilní. Je způsobeno zánětem indukovaným zvětšením efektivního peritoneálního povrchu, roli hrají interleukin 6 (IL-6) a tumor nekrotizující faktor alfa (TNF α).⁴ Alterace peritoneálního transportu je dočasná, k restituci dochází během jednoho až dvou týdnů po zahájení antibiotické terapie.

Pozdní ultrafiltrační selhání je většinou zapříčiněno kombinací faktorů, nicméně porucha akvaporinů je převážně u dlouhodobě dialyzovaných pacientů přítomna. Pacienti s vysokou lymfatickou absorpcí, která je obtížně terapeuticky zvládnutelná, po poklesu diurézy musejí být většinou transferováni na hemodialýzu. Po pěti letech PD léčby je při výskytu ultrafiltračního selhání téměř vždy přítomna porucha akvaporinů. UFF je při dlouhodobé léčbě asociováno s vaskulárními abnormalitami peritonea, které provází fibróza. V současnosti neexistuje žádný marker, který by byl měřitelný v dialyzátu PD pacientů a spolehlivě odrážel míru fibrózy. Úbytek mezoteliálních buněk reflektuje pokles hodnoty CA 125 v dialyzátu. Pozdní ultrafiltrační selhání je vážným problémem, protože pacienti jsou již často anuričtí a tato komplikace vede k hyperhydrataci. Stav hydratace je v tomto momentu významně ovlivněn příjmem tekutin.

U pacientů léčených peritoneální dialýzou by měla být minimálně jedenkrát za šest měsíců monitorována denní diuréza a denní ultrafiltrace s příslušnou korekcí dialyzačního režimu s ohledem na prevenci převodnění. S ohledem na přidružená onemocnění by měly být využity léčebné strategie ke snaze udržet co nejdéle reziduální renální funkci – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, blokátory angiotenzin-reninového systému, diuretika –, vyhnout se epizodám hypotenze. U pacientů s rychlým transportem by měla být zvážena léčba metodou automatizované peritoneální dialýzy (APD) a dialyzačním roztokem icodextrinu. Negativní vodní bilance bychom se měli snažit dosáhnout diuretiky a icodextrinem, použití roztoku se 4% glukózou bychom se měli snažit minimalizovat. Anuričtí hyperhydratovaní pacienti s denní ultrafiltrací nižší než 750 ml by měli být pečlivě monitorováni. Tito pacienti mají užitek z úpravy režimu nebo z transferu na hemodialýzu.⁵

Lze shrnout, že vyšetření ultrafiltrační kapacity peritonea za pomoci modifikovaného peritoneálního ekvilibračního testu by mělo patřit do rutinní péče o PD pacienty. Při diagnostice ultrafiltračního selhání by měly být vyšetřeny jednotlivé cesty transportu, aby mohl být zvážen individuální terapeutický postup. Je evidentní, že v neléčitelných případech hyperhydratace je ultrafiltrační selhání indikací k transferu pacienta na hemodialýzu.

LITERATURA

1. Smit W, Schouten N, van den Berg N, et al. Analysis of prevalence and causes of ultrafiltration failure during long-term peritoneal dialysis: a cross-sectional study. *Perit Dial Int* 2004;24:562–570.
2. Teitelbaum I. Ultrafiltration failure in peritoneal dialysis: a pathophysiologic approach. *Blood Purif* 2015;39:70–73.
3. Rumpsfeld M, McDonald SP, Purdie DM, et al. Predictors of baseline peritoneal transport status in Australian and New Zealand peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004;43:492–501.
4. Zemel D, Koomen GC, Hart AA, et al. Relationship of TNF-alpha, interleukin-6, and prostaglandins to peritoneal permeability for macromolecules during longitudinal follow-up of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Lab Clin Med* 1993;122:686–696.
5. van Biesen W, Heimbürger O, Krediet R, et al. ERBP working group on peritoneal dialysis. Evaluation of peritoneal membrane characteristics: clinical advice for prescription management by the ERBP working group. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2052–2062.

Diabetici 2. typu s akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru po zahájení léčby inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) by měli v léčbě ACEI pokračovat

Ohkuma T, Jun M, Rodgers A, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Acute increases in serum creatinine after starting angiotensin-converting enzyme inhibitor-based therapy and effects of its continuation on major clinical outcomes in type 2 diabetes mellitus.

Hypertension 2019;73:84–91.

Inhibice systému renin–angiotenzin–aldosteron (RAAS) snižuje u pacientů trpících chronickým srdečním selháním a chronickým onemocněním ledvin (diabetiků i nediabetiků) kardiovaskulární i renální riziko.¹ Po zahájení léčby inhibitory RAAS však často dochází k akutnímu vzestupu koncentrace kreatininu v séru a k náhlému poklesu glomerulární filtrace, pravděpodobně v souvislosti s poklesem glomerulárního tlaku.² U pacientů, u kterých dojde k vzestupu koncentrace kreatininu v séru o $\geq 30\%$, se proto standardně doporučuje léčbu inhibitory RAAS přerušit.³ Dlouhodobým důsledkem ukončení léčby inhibitory RAAS ale může být vyšší kardioresnální riziko.

Až donedávna existovalo jen několik studií (navíc obvykle v selektovaných populacích, např. pacientů s dysfunkcí levé komory a chronickým srdečním selháním), které se zabývaly vztahem mezi akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru po zahájení léčby inhibitory systému renin–angiotenzin (RAS) a dlouhodobou prognózou pacientů. Jejich výsledky nebyly jednoznačné a nebylo možno je automaticky aplikovat na širší populace, např. všech pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem.⁴

Starší sekundární analýza studie RENAAL (losartan vs. placebo u pacientů s diabetem 2. typu a nefropatií) např. ukázala, že u pacientů léčených inhibicí RAS je akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru spojen s dlouhodobým zpomalením progresu renální insuficience.⁵ Jiné nedávné studie naopak ukázaly vyšší riziko kardiovaskulárních i renálních příhod u pacientů se vstupním vzestupem koncentrace kreatininu v séru.⁶

V komentované sekundární analýze studie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) byl

studován vztah mezi akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru po zahájení léčby inhibitory systému renin–angiotenzin a přerušením léčby či pokračováním v léčbě a dlouhodobou kardioresnální prognózou.

Studie ADVANCE randomizovala pacienty s diabetem 2. typu k léčbě kombinací perindopril/indapamid nebo placebem a ke dvěma úrovním kontroly glykemie a sledovala vliv obou intervencí na jejich kardiovaskulární prognózu.⁷ Nejprve 12 877 pacientů prošlo šestitýdenní run-in periodou, ve které byli všichni pacienti léčeni kombinací ACEI (perindoprilu – 2 mg) a diuretika (indapamidu – 0,625 mg). Na perindopril byli také převedeni pacienti, kteří užívali jiný ACEI; v další medikaci, včetně dalších inhibitorů RAS (např. blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II [ARB]), bylo možno dle rozhodnutí ošetřujícího lékaře pokračovat.

Jedenáct tisíc sto čtyřicet pacientů s diabetem 2. typu ve věku ≥ 55 let s vysokým kardiovaskulárním rizikem, kteří prošli s dobrou adherencí i tolerancí šestitýdenní run-in periodou perindoprilu-indapamidu, bylo randomizováno k léčbě fixní kombinací perindopril (2 mg) a indapamid (0,625 mg) nebo placebem a k léčbě gliklazidem (s modifikovaným uvolňováním) s cílem dosáhnout hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) $< 6,5\%$ nebo ke standardní kontrole hodnoty HbA_{1c} dle lokální praxe. Tři měsíce po randomizaci byla u pacientů randomizovaných k aktivní léčbě dávka perindoprilu i indapamidu zdvojnásobena.

Primárním sledovaným parametrem byl kompozit závažných kardiovaskulárních příhod (nefatálního a fatálního infarktu myokardu, nefatální a fatální cévní mozkové příhody nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin), nové

nebo horšící se nefropatie (s vývojem makroalbuminurie, zdvojnásobením koncentrace kreatininu v séru na $\geq 200 \mu\text{mol/l}$, potřebou náhrady funkce ledvin nebo úmrtí z renálních příčin) a celkové mortality. Sekundárními sledovanými parametry byly závažné kardiovaskulární příhody, nová nebo horšící se nefropatie a celková mortalita.

Do komentované sekundární analýzy bylo zařazeno 11 066 pacientů (99,3 %), kteří měli alespoň dvě měření koncentrace kreatininu v séru před run-in periodou a během ní (tři týdny od sebe). Akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru byl hodnocen na základě těchto dvou měření a pacienti byli rozděleni do čtyř skupin: se vzestupem koncentrace kreatininu v séru $0 < 10 \%$, $10\text{--}19 \%$, $20\text{--}29 \%$ a $\geq 30 \%$. Koncentrace kreatininu v séru byla poté ještě měřena po 4 a 12 měsících po randomizaci a poté v ročních intervalech a na konci studie.

Průměrný věk pacientů byl 66 let, 42,5 % tvořily ženy, 32,1 % mělo v anamnéze kardiovaskulární příhodu. Průměrná vstupní hodnota odhadované glomerulární filtrace (eGFR) (dle rovnice ze studie CKD-EPI [Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration]) byla $75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a střední hodnota albuminurie $15 \mu\text{g/min}$. Ve studii bylo 21,7 % pacientů s eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

K vzestupu koncentrace kreatininu v séru $0 < 10 \%$, $10\text{--}19 \%$, $20\text{--}29 \%$ a $\geq 30 \%$ došlo u 75 %, respektive 16 % a 5 % pacientů. Průměrný vzestup koncentrace kreatininu v séru činil $2,4 \mu\text{mol/l}$. Pacienti s vyšším vzestupem koncentrace kreatininu v séru byli častěji ženy ($p < 0,001$), měli vyšší hodnotu glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) ($p = 0,003$), vyšší eGFR ($p < 0,001$) a vyšší tepovou frekvenci ($p < 0,001$). Koncentrace kreatininu v séru v průběhu dalšího sledování nebyla u pacientů s různým akutním vzestupem této hodnoty významně odlišná. Pacienti, kteří byli již před vstupem do studie léčeni ACEI, měli vyšší

vstupní koncentraci kreatininu v séru. Ta byla také v průběhu studie vyšší u pacientů randomizovaných k léčbě perindoprilem/indapamidem ve srovnání s pacienty randomizovanými k podávání placeba.

Prediktory akutního vzestupu koncentrace kreatininu v séru byly vyšší věk, delší trvání diabetu, přítomnost makrovaskulárního onemocnění, vyšší vstupní hodnota eGFR a vyšší poměr albumin/kreatinin (pro všechny parametry, $p < 0,001$).

Průměrná doba sledování byla 4,4 roku, během této doby byl zaznamenán u 1 669 pacientů (15,1 %) primární sledovaný parametr (u 8,9 % makrovaskulární příhoda, u 3,6 % nová nebo horšící se nefropatie a u 7,7 % úmrtí).

Akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru byl asociován se zvýšeným rizikem vývoje primárního sledovaného parametru ($p < 0,001$).

Ve srovnání s pacienty se vzestupem koncentrace kreatininu v séru $0 < 10 \%$ bylo riziko vývoje primárního sledovaného parametru u pacientů se vzestupem této hodnoty $0\text{--}19 \%$ 1,11 (0,97–1,28), u pacientů s vzestupem koncentrace kreatininu v séru $20\text{--}29 \%$ 1,34 (1,07–1,66) a u pacientů s jejím vzestupem $\geq 30 \%$ 1,44 (1,15–1,81). Tyto rozdíly přetrvávaly i po adjustování na pokles systolického krevního tlaku a podobná asociace byla i mezi akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru a jednotlivými sekundárními sledovanými parametry, tj. závažnými kardiovaskulárními příhodami, novou nebo horšící se nefropatií a celkovou mortalitou.

Léčba kombinací perindopril/indapamid významně snížila riziko primárního cílového ukazatele (relativní riziko 0,89, 0,82–0,98) a celkové mortality (relativní riziko 0,85, 0,75–0,97). Efekt byl konzistentní bez ohledu na vstupní akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru a zůstal konzistentní i po adjustaci na vstupní hodnotu eGFR a předchozí užívání ACEI.

KOMENTÁŘ

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

Komentovaná studie tedy ukázala, že akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru byl u pacientů s diabetem 2. typu a s vysokým kardiovaskulárním rizikem spojen s horší prognózou. Příznivý vliv léčby kombinací perindoprilu/indapamidu byl ale na druhé straně podobný u všech pacientů bez ohledu na vstupní vzestup koncentrace kreatininu v séru, včetně pacientů se vzestupem koncentrace kreatininu v séru $\geq 30 \%$. Znamená to tedy, že pokračování v léčbě ACEI je i u pacientů s významným akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru spojeno se zlepšením prognózy. Lékaři by tak měli být při vysazování ACEI pro akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru velmi opatrní.

Nedávná velká populační studie (122 363 britských pacientů v primární péči v letech 1997–2014)⁸ ukázala (v rozporu se staršími a menšími studiemi)⁵ zvýšenou incidenci kardiovaskulárních i renálních příhod u pacientů, u kterých došlo

k akutnímu vzestupu kreatininu v séru $\geq 30 \%$ po zahájení léčby inhibitory ACE nebo blokátorem receptoru AT_1 pro angiotenzin II. Incidence terminálního selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin byla u pacientů s akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru $\geq 30 \%$ významně vyšší než u pacientů, u kterých byl vzestup koncentrace kreatininu v séru $< 30 \%$ (relativní riziko 3,43; 2,40–4,91). Vyšší byla i incidence infarktu myokardu (relativní riziko 1,37; 1,16–1,84), srdečního selhání (relativní riziko 1,37; 1,14–1,65) a mortalita (relativní riziko 1,84; 1,65–2,05).

Komentovaná studie podporuje data z této velké populační studie pro pacienty s diabetem 2. typu a s vysokým kardiovaskulárním rizikem.

Důvody pro rozdíl v renální prognóze u pacientů s akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru ve studii ADVANCE

a ve studii RENAAL⁵ nejsou jasné, pacienti ve studii RENAAL ale měli významně nižší odhadovanou glomerulární filtraci (40 ml/min/1,73 m²).

Žádná z předchozích studií ale nesledovala vliv léčby inhibitory RAS na prognózu pacientů ve vztahu k akutnímu vzestupu koncentrace kreatininu v séru. Nedávná sekundární analýza studií ONTARGET a TRANSCEND (u pacientů trpících diabetem nebo kardiovaskulárním onemocněním)⁶ ukázala u 9 340 pacientů, že změny odhadované glomerulární filtrace po dvou týdnech po zahájení léčby telmisartanem nebo ramiprilem byly spojeny se zvýšeným (většinou ale statisticky nevýznamným) vzestupem výskytu kardiovaskulárních a renálních příhod. V podskupině pacientů léčených telmisartanem se nelišil dlouhodobý účinek telmisartanu v závislosti na akutním vzestupu koncentrace kreatininu v séru. I pacienti s akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru tak měli z léčby telmisartanem podobný užitek jako pacienti, u kterých k akutnímu vzestupu koncentrace kreatininu v séru nedošlo.

Ve studii ACCORD, ve které byli pacienti s diabetem 2. typu randomizováni k intenzivnímu (< 120 mm Hg) nebo standardnímu (< 140 mm Hg) snížení systolického krevního tlaku, byl po korekci na možné interferující faktory prokázán v obou větvích studie vztah mezi akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru a primárním cílovým ukazatelem (složeným z celkové mortality, závažných kardiovaskulárních příhod a srdečního selhání).⁹ Nižší cílový krevní tlak však nebyl spojen s vyšším kardiovaskulárním a renálním rizikem, a akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru tak nebyl pokládán za důvod k redukci antihypertenzní medikace.

Ve studii Val-HeFT,¹⁰ ve které byli pacienti se srdečním selháním randomizováni k duální inhibici RAS kombinací valsartanu a inhibitoru ACE nebo k podávání placeba, měli pacienti s akutním zhoršením renální funkce vyšší mortalitu z kardiovaskulárních příčin a vyšší riziko hospitalizací pro srdeční selhání, ale i tito pacienti měli užitek z inhibice systému RAS.

Metaanalýza studií s inhibitory RAS u pacientů se systolickou dysfunkcí ukázala, že akutní zhoršení renální funkce bylo spojeno s vyšší celkovou mortalitou, ale toto riziko bylo významně nižší u pacientů léčených inhibitory RAS opět se závěrem, že akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru by neměl být důvodem k vysazení inhibitoru RAS.¹¹

Recentní metaanalýza srovnávala vliv akutního zhoršení renální funkce u pacientů se srdečním selháním se sníženou a zachovanou ejekční frakcí.¹² Akutní zhoršení renální funkce se vyskytovalo častěji u pacientů léčených inhibitory RAS (jak u pacientů se sníženou, tak u pacientů se zachovanou ejekční frakcí). U pacientů se sníženou ejekční frakcí byl akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru spojen při léčbě inhibicí RAS s méně výrazným vzestupem mortality, než tomu bylo při užívání placeba. Při zachované ejekční frakci byla naopak u pacientů s akutním zhoršením renální funkce mortalita vyšší při léčbě inhibitory RAS než při podávání placeba. Inhibice RAS tedy nejenže nepřináší pacientům se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí významný užitek, ale dokonce u pacientů

s akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru zvyšuje mortalitu.

Je tedy zřejmé, že inhibice RAS přináší užitek většině pacientů s akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru s výjimkou pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí.

Jaké je možné vysvětlení pro souvislost mezi akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru po zahájení léčby ACEI a dlouhodobým zvýšeným rizikem kardiovaskulárních a renálních příhod? Akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru může ukazovat na preexistující renovaskulární a systémové vaskulární onemocnění, které je spojeno se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Větší akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru také může ukazovat na zvýšený bazální glomerulární filtrační tlak (tj. hyperfiltraci), který také může být spojen s vyšším kardiovaskulárním a renálním rizikem. V komentované studii byl opravdu pozorován vztah mezi anamnézou kardiovaskulárního onemocnění, vstupní odhadovanou glomerulární filtrací a akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru. Glomerulární filtrace může být u těchto dvou skupin pacientů závislá na vyšším glomerulárním filtračním tlaku v důsledku konstriktce eferentní arterioly vyvolané angiotenzinem II s větší odpovědí glomerulární filtrace na pokles glomerulárního tlaku indukovaný inhibicí RAS. Akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru tak může být markerem kardiovaskulárního rizika.

Hlavní předností komentované studie je dostupnost dat od velkého počtu pacientů s možností analýzy vztahu mezi akutním efektem (vzestupem koncentrace kreatininu v séru) a dlouhodobým kardiovaskulárním a renálním rizikem u pacientů léčených kombinací perindoprilu/indapamidu a placebem.

Nedostatkem je, že ve studii byli pouze diabetici 2. typu, je tedy nejisté, zda lze její závěry aplikovat i na nediatetiky. Pacienti ve studii měli nízké renální riziko (78,3 % pacientů mělo vstupní odhadovanou glomerulární filtraci ≥ 60 ml/min/1,73 m², terminální selhání ledvin vyžadující náhradu funkce ledvin se vyvinulo jen u 0,1 % pacientů), což výrazně limitovalo možnost posoudit vztah mezi akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru a tvrdým renálním cílovým ukazatelem. Dalším nedostatkem může být to, že do studie byli zařazeni i pacienti, kteří již užívali ACEI (43 % pacientů). Tito pacienti se ale z hlediska akutního vzestupu koncentrace kreatininu v séru i dlouhodobé odpovědi na léčbu kombinací perindopril/indapamid chovali stejně jako pacienti, kteří před zařazením do studie inhibitory ACE neužívali. Je také třeba zdůraznit, že část vlivu na akutní vzestup sérové koncentrace kreatininu mohla být způsobena diuretikem (indapamidem), a nutno připustit, že účinek samotného ACEI či ARB nebo kombinace ACEI nebo ARB s blokátorem kalciových kanálů může být odlišný.

Hlavním poselstvím komentované studie je, že akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru léčených kombinací perindopril/indapamid je sice u diabetiků 2. typu s vysokým kardiovaskulárním rizikem spojen se zvýšeným rizikem vzniku klinicky významných příhod, včetně závažných kardiovaskulárních příhod, renálních příhod a celkové mortality, pokračující léčba kombinací perindopril/indapamid má ale u pacientů

s akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru podobně příznivý vliv jako u pacientů, u kterých k akutnímu vzestupu koncentrace kreatininu v séru po zahájení léčby kombinací perindopril/indapamid nedošlo.

V léčbě ACEI bychom tedy měli pokračovat i u pacientů s diabetem 2. typu, u kterých dojde po zahájení léčby k vzestupu koncentrace kreatininu v séru o $\geq 30\%$, protože i u těchto nemocných přínos léčby převyšuje její riziko.

LITERATURA

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2018. *Diabetes Care* 2018;41:S1–S159.
2. Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Jong PE. A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predicts long-term stability of renal function. *Kidney Int* 1997;51:793–797.
3. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000;160:685–693.
4. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, et al. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail* 2011;4:685–691.
5. Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC, et al. An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int* 2011;70:282–287.
6. Clase CM, Barzilay J, Gao P, et al. Acute change in glomerular filtration rate with inhibition of the renin-angiotensin system does not predict subsequent renal and cardiovascular outcomes. *Kidney Int* 2017;91:683–690.
7. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2007;370:829–840.
8. Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, et al. Serum creatinine elevation after renin-angiotensin system blockade and long term cardiorenal risks: cohort study. *BMJ* 2017;356:j792.
9. Collard D, Brouwer TF, Peters RJG, et al. Creatinine rise during blood pressure therapy and the risk of adverse clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension* 2018;72:1337–1344.
10. Lesogor A, Cohn JN, Latini R, et al. Interaction between baseline and early worsening of renal function and efficacy of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with heart failure: insights from the Val-HeFT study. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1236–1244.
11. Clark H, Krum H, Hopper I. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2014;16:41–48.
12. Beldhuis IE, Streng KW, Ter Maaten JM, et al. Renin-angiotensin system inhibition, worsening renal function, and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction: a meta-analysis of published study data. *Circ Heart Fail* 2017;10(2). Pii: e003588.

Jak dlouho má trvat léčba kortikosteroidy u akutní tubulointersticiální nefritidy?

Fernandez-Juarez G, Perez JV, Caravaca-Fontán F, et al.; Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Duration of treatment with corticosteroids and recovery of kidney function in acute interstitial nephritis.

Clin J Am Soc Nephrol 2018;13:1851–1858.

Incidence biopticky verifikované akutní (tubulo)intersticiální nefritidy (AIN) se v posledních letech významně zvyšuje a je pravděpodobně třetí nejčastější příčinou akutního poškození ledvin (AKI) u hospitalizovaných nemocných.^{1,2} Ve španělském registru glomerulonefritid v posledních 20 letech vzrostl počet biopticky ověřených AIN ze 3 na 10 procent.³ Vzestup incidence byl zaznamenán ve všech věkových kategoriích, ale největší nárůst je u nemocných staršího věku, kde léky podmíněná AIN může představovat až 19 % všech nově vzniklých AKI.⁴ Tento jev do určité míry souvisí s masivním rozšířením podávání inhibitorů protonové pumpy (IPP), antibiotik (ATB) a nesteroidních antiflogistik (NSA), jejichž toxicita může být umocněna i polypragmazií u seniorů.

Pro úpravu renální dysfunkce u pacientů s AIN je nezbytně nutné správně identifikovat vyvolávající noxu (zejména lék) a ten vysadit. Po ukončení expozice dochází často ke spontánní obnově renální funkce. V řadě případů ale není zlepšení funkce dostatečné a je nutné zahájit terapii kortikosteroidy (KS), aby se zabránilo přechodu do chronicity s trvalým poškozením renální funkce. Větší randomizované studie týkající se časnosti zahájení terapie KS a její délky nejsou k dispozici, nicméně z menších observačních studií se zdá, že časně zahájená terapie je spojena s lepší výslednou renální funkcí. Stejně tak není moc jasné, jak velké dávky KS se mají podávat, aby se dalo zabránit nežádoucím účinkům spojeným s užíváním vysokých dávek.

Komentovaný článek je retrospektivní studií zahrnující 182 pacientů s biopticky potvrzenou AIN, kteří byli mezi lety 1996–2015 zařazeni do Španělského registru pro studium glomerulonefritid. Nemocní pocházeli ze 13 center a byli léčeni KS. Expozice byla definována jako délka léčby KS. U všech šlo o léky indukovanou AIN, pacienti se všemi ostatními příčinami AIN včetně autoimunitních (systémový lupus erythematosus, Sjögrenův syndrom, onemocnění asociovaná s IgG₄ atd.) byli vyřazeni. U všech nemocných zařazených do studie byla podrobně zkoumána jejich far-

makologická anamnéza a v případě, že byl identifikován vyvolávající lék, byla léčba ihned přerušena (medián do vysazení byl 11 dní, [interkvartilové rozpětí, IQR 5–22]). Zařazení byli jen ti nemocní, kteří měli známou hodnotu kreatininu v séru (Skr) před rozvojem léky indukované AIN. Jako vstupní hodnota Skr byla brána poslední známá hodnota Skr v období šesti měsíců před rozvojem AIN. Medián sledování nemocných před vznikem AIN činil 27 měsíců (IQR 9–55), po atace AIN byli nemocní sledováni nejméně šest měsíců anebo do doby, než došlo k obnově renální funkce. AKI byla v této studii definována podle KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) jako pokles glomerulární filtrace (GF) ≥ 35 % anebo vzestup Skr ≥ 50 % po dobu kratší než tři měsíce.⁵ Hlavním cílem sledování byla výsledná renální funkce šest měsíců od stanovení diagnózy v porovnání se vstupními hodnotami. Nemocní byli rozděleni do tří skupin; a) nemocní s kompletní obnovou (Skr nebyl po šesti měsících o více než 25 % vyšší než vstupní hodnota), b) nemocní s parciální obnovou (Skr byl po šesti měsících o 25–75 % vyšší než vstupní hodnota) a c) nemocní bez obnovy (Skr byl po šesti měsících o více než 75 % vyšší než vstupní hodnota anebo nemocní byli závislí na dialýze). Hodnota glomerulární filtrace byla vypočtena jako odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) podle CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Histologická diagnóza AIN byla u všech nemocných stanovena na základě přítomnosti difuzního infiltrátu záneťlivými buňkami (dominantně lymfocyty a monocyty, případně eozinofily a plazmatickými buňkami) v intersticiu, který byl doprovázen tubulitidou a různým stupněm intersticiálního edému a fibrózy. Vzorky nemocných, u nichž v intersticiu dominovala infiltrace neutrofilů, byly ze studie vyřazeny z důvodu velké pravděpodobnosti, že AIN je způsobena infekcí.

Nejčastější skupinou léků, které vyvolávaly AIN, byly NSA (v 27 % případů). ATB byla příčinou AIN ve 22 % případů a IPP pak v 8,4 % případů. U 30 % pacientů nebyl od-

halen vyvolávající lék. Průměrná vstupní Skr byla $90 \mu\text{mol/l}$ a průměrná eGFR $68 \pm 21 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Naprostá většina nemocných měla vstupní eGFR $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, jen 39 % nemocných mělo vstupní eGFR na úrovni CKD G3 a 2 % nemocných na úrovni CKD G4. Všichni nemocní splňovali kritéria AKI dle KDIGO a v době stanovení diagnózy AIN byl průměrný Skr $501 \pm 308 \mu\text{mol/l}$, u 19 % nemocných bylo nutné zahájit dialýzu. Řada nemocných měla současně další projevy alergické reakce na léky jako teploty (33 %), kožní vyrážku (14,8 %) a eozinofilii v krevním obraze (25 %). Sedmdesát čtyři procent nemocných mělo v moči sterilní leukocyturii. Proteinurie byla častá, ale jen u 3 % pacientů v nefrotickém rozmezí.

Všichni nemocní byli léčeni KS po různé dlouhou dobu, v průměru devět týdnů. Iniciální dávky prednisonu byly $0,8 \pm 0,2 \text{ mg/kg/den}$, přičemž u poloviny byla léčba zahájena intravenózními pulsy přípravku Solu-Medrol. Léčba byla v průměru zahájena do 12 dní. Vysoké dávky KS byly ponechány dva týdny (IQR 1–4). U 41 % nemocných došlo ke kompletní obnově renální funkce, u 46 % k parciální a u 13 % nedošlo k obnově renální funkce; deset nemocných vyžadovalo trvalou dialyzační léčbu. U vět-

šiny z nemocných s kompletní obnovou renální funkce došlo k této úpravě během prvního měsíce od zahájení terapie KS. Po šesti měsících nastalo zlepšení eGFR v průměru o $34 \pm 26 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Užívání vysokých dávek KS po dobu tří týdnů či celková doba léčby KS více než osm týdnů nebyly spojeny s lepšími hodnotami výsledné eGFR než léčba po kratší dobu. V multivariátní analýze byly za faktory spojené s výslednou hodnotou Skr po šesti měsících o více než 75 % vyšší než vstupní hodnota považovány dvě skutečnosti, a to delší doba do zahájení terapie KS (> 9 dní, OR 1,02) a přítomnost pokročilé fibrózy ($> 50 \%$) v intersticiu ledvin (OR 8,7, [IQR 2,7–27,4]). Kratší čas do zahájení léčby KS byl také spojen s kratší dobou do vysazení rizikové medikace ($r = 0,48$, $p < 0,001$) a s kratší dobou do provedení renální biopsie ($r = 0,31$, $p < 0,007$).

Závěrem autoři konstatují, že léčba vysokými dávkami KS (prednisonu $0,8 \pm 0,2 \text{ mg/kg}$) po dobu tří a více týdnů a celkově delší doba terapie KS (> 8 týdnů) není spojena s lepší výslednou renální funkcí u nemocných s léky indukovanou AIN a prodleva v zahájení léčby KS snižuje pravděpodobnost kompletní obnovy renálních parametrů.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Léky indukovaná AIN představuje v zásadě velmi dobře léčitelné poškození ledvin, jenom je nutné na něj myslet, včas ho odhalit a léčit. U řady nemocných má ale onemocnění oligosymptomatický průběh, proto je třeba si velmi pečlivě všimnout i drobných nálezů, které však jsou pro tuto chorobu specifické. Z klinických symptomů jde zejména o zvýšenou teplotu, tlakové bolesti v bedrech či břiše (způsobené tlakem edematózních ledvin na jejich pouzdro) někdy spojené s nauzeou a zvracením, pokles diurézy (anurie je spíše vzácná), kožní vyrážku až charakteru purpury. Z laboratorních parametrů je typický velmi rychlý pokles glomerulární filtrace a vzestup Skr (i v rozmezí $0,150\text{--}0,200 \mu\text{mol/den}$; takto rychlý pokles glomerulární filtrace nezpůsobí často ani rychle progredující glomerulonefritidy), dále velmi chudý močový nález, kde bývá sterilní leukocyturie, erytrocyturie malá či chybí, malá proteinurie (nefrotická spíše výjimečně). Pokud je v periferním krevním obraze eozinofilie, je diagnóza prakticky jasná. Někdy vídáme i anémii, která může být způsobena hemoragickou gastropatií (při NSA), anebo hemolytickou anémií (objevuje se zejména po některých ATB). Typický je i obraz na ultrazvuku ledvin, které bývají zvětšené, edematózní (tloušťka kůry může dosahovat i 25 mm) s hypoechogenním vzhledem. V těchto typických případech ani není nutné provádět renální biopsii (zejména pokud známe z anamnézy vyvolávající noxu) a můžeme zahájit léčbu KS „naslepo“. Pokud ale příznaky nejsou typické, je namístě vždy co nejdříve indikovat renální biopsii. Situace je navíc poměrně jasná u mladších jedinců, u kterých předpokládáme normální renální funkci před vznikem AIN, zatímco u starších jedinců

může být příčinou rychlé deteriorace renálních funkcí řada dalších stavů a před vznikem AIN zde již může být přítomna poměrně významná renální dysfunkce. Zde je pak místo renální biopsie nezastupitelné. Odhalit přítomnost AIN nám biopsie pomůže i u jedinců, kde je noxa neznámá (až 30 % případů) a na onemocnění se tolik nepomýšlí.

Většina studií se shoduje v tom, že zahájení terapie KS co nejdříve po zjištění AIN je spojeno s lepší renální prognózou.^{6,7} To, zda iniciální podávání pulsů KS má lepší účinky na výslednou renální funkci než samotné perorální KS, však úplně jasné není. V této studii byla u všech nemocných dávka prednisonu stejná, skupiny rozdělené na tercily se ale lišily v tom, že v prvním tercilu nemocných (léčba byla zahájena do osmého dne od stanovení diagnózy) byly častěji podávány pulsní KS (v 61 %) v porovnání s druhým a třetím tercilem, kde léčba byla zahájena později (mezi 8.–23. dnem) anebo až po 23. dni (zde byly pulsy podány jen v 33 %, resp. 38 % případů). Časnější a intenzivnější léčba pulsy KS mohla přispět k rychlejší obnově renální funkce. Vysoké dávky pulsního přípravku Solu-Medrol ($500\text{--}1\,000 \text{ mg}$ tři dny za sebou) mohou také umožnit podávat následně nižší dávky perorálního prednisonu, což celkově snižuje nežádoucí účinky spojené s léčbou. Čím intenzivnější je léčba v úvodu, tím lépe, neboť většina autorů se shoduje, že zásadního efektu na zlepšení renální funkce je dosahováno během prvního měsíce léčby, pak se již renální funkce (až na výjimky) příliš nezlepšuje. Zlepšení renální funkce při léčbě KS je z velké části způsobeno ústupem edému intersticia, který zde bývá přítomen. Pokud je ale léčba podána až za delší dobu (tři až čtyři týdny),

může již edém přecházet v chronické změny charakteru fibrózy, které již nejsou léčbou ovlivnitelné. Vysazovat léčbu je tudíž vhodné během dalších pěti až šesti týdnů tak, aby celková délka terapie KS nepřesahovala osm týdnů.

Nepochybnou skutečností v poslední době je, že se mění struktura pacientů (přibývá seniorů) a léků (přibývá IPP), které jsou asociovány s AIN. U IPP je s nimi spojeno riziko do značné míry dané dlouhodobostí jejich užívání a AIN často přechází do chronického poškození ledvin.^{8,9} Na tomto místě je

třeba apelovat na to, že léčba rizikovými léky by měla být co nejkratší. Zatímco u ATB je to vcelku samozřejmé a u NSA jsme se to již naučili, léčba IPP se často zahájí indikovaně, ale již ji nikdo neukončí a léčba pokračuje „automaticky“, aniž bychom se zamysleli nad její účelností. Stejně tak je třeba edukovat kolegy z ostatních odborností, aby si byli vědomi rizika vzniku AIN u jimi předepisovaných léků a nemocným pravidelně vyšetřovali hodnotu kreatininu v séru; to se týká např. gastroenterologů a podávání léků obsahujících 5-aminosalicyláty.¹⁰

LITERATURA

1. Valluri A, Hetherington L, Mcquarrie E, et al. Acute tubulointerstitial nephritis in Scotland. QJM 2015;108:527–532.
2. Raghavan R, Eknoyan G. Acute interstitial nephritis – a reappraisal and update. Clin Nephrol 2014;82:149–162.
3. Goicoechea M, Rivera F, López-Gómez JM. Spanish Registry of Glomerulonephritis: increased prevalence of acute tubulointerstitial nephritis. Nephrol Dial Transplant 2013;28:112–115.
4. Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. Am J Kidney Dis 2000;35:433–447.
5. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract 2012;120:c179–c184.
6. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993–2011: a case series. Am J Kidney Dis 2014;64:558–566.
7. Prendecki M, Tanna A, Salama AD, et al. Long-term outcome in biopsy-proven acute interstitial nephritis treated with steroids. Clin Kidney J 2017;10:233–239.
8. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. JAMA 2016;316:238–246.
9. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. J Am Soc Nephrol 2016;27:3153–3163.
10. Siddique N, Farmer C, Muller AF. Do gastroenterologists monitor their patients taking 5-amino-salicylates following initiation of treatment. Frontline Gastroenterol 2015;6:27–31.

Má mykofenolát-mofetil místo v indukční léčbě ANCA-asociované vaskulitidy?

Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al.; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial.

Ann Rheum Dis 2019;78:399–405.

ANCA (AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibodies, protilátky proti cytoplazmě neutrofilů) asociované vaskulitidy (AAV), které zahrnují granulomatózu s polyangiitidou (GPA) a mikroskopickou polyangiitidu (MPA), jsou vzácná, ale potenciálně život ohrožující onemocnění. Léčba AAV se dělí na indukční, jejímž cílem je dosáhnout remise onemocnění, a udržovací s cílem remise dlouhodobě udržet. Dle stávajících evropských doporučení¹ je pro navození remise u pacientů s nově diagnostikovanou vaskulitidou ohrožující funkci orgánu nebo život možno využít léčbu cyklofosfamidem (CYC) nebo rituximabem v kombinaci s kortikosteroidy. Cyklofosfamid spolu s vysokodávkovými kortikosteroidy byl standardní indukční léčbou závažné AAV v posledních 30 letech. Remise bývá tímto způsobem dosaženo až u 80–90 % pacientů, ale cyklofosfamid může způsobovat neplodnost nebo sekundární malignity. Rituximab je v indukční léčbě stejně úspěšný v navození remise jako cyklofosfamid, s podobným výskytem relapsů, ale biologický účinek rituximabu je dlouhodobý a variabilní, rituximab byl u AAV asociovan s výskytem hypogamaglobulinemie, a navíc je v některých zemích jeho využití omezeno vysokou cenou.

V léčbě mírnější (funkci orgánu neohrožující) AAV je v evropských doporučeních¹ uvedeno možné podávání metotrexátu, který ale nelze využít u závažnějšího renálního poškození, nebo terapie mykofenolát-mofetilem (MMF), pro jehož účinnost v indukční terapii však dosud svědčily pouze výsledky menších studií.² Cílem komentované randomizované studie (MYCYC) bylo proto zjistit, zda je MMF non-inferiorní vůči cyklofosfamid v indukční léčbě pacientů s nově diagnostikovanou AAV.

Do studie byli zařazeni dospělí pacienti z 21 center v Evropě, Austrálii a na Novém Zélandě a dětské pacienti z Velké Británie. Pro vstup do studie byla vyžadována aktivní AAV (GPA nebo MPA) s pozitivitou protilátek ANCA nebo s histologicky prokázanou chorobou. Ze studie byli vyloučeni pacienti s bezprostředně život ohrožující vaskulitidou, s rychlým poklesem renální funkce,

s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) nižší než 15 ml/min/1,73 m² nebo nemocní léčení MMF nebo cyklofosfamidem déle než dva týdny. Vyloučeny byly také děti mladší šesti let.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 buď k léčbě MMF v dávce 2 g/den s povoleným navýšením na 3 g/den po čtyřech týdnech, pokud nebylo dosaženo kontroly onemocnění (u dětí byla dávka MMF určena dle tělesného povrchu), nebo k léčbě intravenózním pulsním CYC v dávkách dle protokolu CYCLOPS (15 mg/kg/puls každé dva až tři týdny s redukcí na věk a renální funkci). Obě skupiny pacientů byly zároveň léčeny stejnou dávkou kortikosteroidů (1 mg/kg/den vstupně s postupnou detrakcí na 5 mg/den po šesti měsících). Po dosažení remise byli všichni pacienti po třech až šesti měsících převedeni na udržovací terapii azathioprinem, který byl spolu s prednisonem v nízké dávce podáván až do konce studie (18 měsíců).

Primárním cílovým ukazatelem studie byla remise v šesti měsících (definovaná jako Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS] = nula při dvou po sobě následujících kontrolách aspoň měsíc po sobě, spolu s adherencí k protokolem definované detrakci kortikosteroidů).

Do studie bylo randomizováno celkem 140 pacientů, do každé větve bylo zařazeno 70 pacientů (z toho byly v každé větvi čtyři děti). Obě skupiny pacientů měly srovnatelný věk, zastoupení typu diagnózy (GPA vs. MPA), typ protilátek ANCA, vstupní eGFR (medián 51 ml/min/1,73 m² v obou větvích), BVAS nebo orgánové poškození. Do konce šestiměsíčního léčebného období čtyři pacienti v každé větvi zemřeli, tři ve větvi s MMF a dva ve větvi s cyklofosfamidem byli ztraceni ze sledování nebo odvolali svůj souhlas. Aspoň šest pulsů cyklofosfamidu bylo podáno u 58 pacientů, léčba byla předčasně ukončena u šesti pacientů. Ve větvi s MMF byla maximální dávka 2 g/den podána u 76 % pacientů, 6 % bylo léčeno vyšší dávkou a 18 % dávkou nižší, u čtyř pacientů byla léčba MMF ukončena předčasně.

Primárního cílového ukazatele studie (remise po šesti měsících) bylo dosaženo u 47 (67 %) pacientů (z toho u jednoho dítěte) ve větvi s MMF a u 43 (61 %) pacientů (u jednoho dítěte) ve větvi s CYC (rozdíl rizika 5,7 %; 90% interval spolehlivosti [CI] -7,5 až 19 %, pro non-inferioritu byl požadován spodní okraj rozmezí CI do -12 %, který tedy byl splněn). U pacientů, kde byla plně dodržena léčba dle protokolu, bylo dosažení remise ve větvi s MMF a ve větvi s cyklofosfamidem rovněž srovnatelné (rozdíl rizika 11,9 %; 90% CI -2,6 až 26,3 %, splňuje non-inferioritu). Nebyl zjištěn vliv positivity ANCA proti proteináze 3 (PR3-ANCA), věku nebo renální funkce či přidatné indukční terapie na výskyt primárního cílového ukazatele.

Ze sekundárních analýz bylo zjištěno, že MMF nebyl inferiorní vůči cyklofosfamidu v době do dosažení remise či výskytu remise definované bez ohledu na compliance s léčbou kortikosteroidy. Po léčbě MMF byl ale pozorován vyšší výskyt relapsů (23/63 pacientů, 33 %) než u pacientů

léčených cyklofosfamidem (13/64 pacientů, 19 %, poměr výskytu relapsu 1,97; 95% CI 0,96–4,23, $p = 0,049$) a doba přežití bez relapsu byla významně kratší u pacientů léčených MMF než u pacientů užívajících cyklofosfamidu (HR 2,14; 95% CI 1,07–4,31, $p = 0,03$). Vyšší výskyt relapsů byl pozorován u PR3-ANCA pozitivních pacientů (48 % po MMF a 24 % po cyklofosfamidu), ale nikoliv u MPO (myeloperoxidáza)-ANCA pozitivních pacientů (15 %, resp. 12 %).

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 50 % pacientů léčených MMF a u 40 % pacientů léčených cyklofosfamidem a nebyl zjištěn významný rozdíl ve výskytu infekce (26 % MMF, 17 % cyklofosfamidu; OR = 1,67; 95% CI 0,68–4,19, $p = 0,3$), úmrtí, terminálního selhání ledvin, tromboembolických komplikací nebo malignit.

Závěrem autoři shrnuli, že MMF byl non-inferiorní vůči cyklofosfamidu v indukční léčbě AAV, ale jeho podávání bylo spojeno s vyšším výskytem relapsu.

KOMENTÁŘ

MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.

Mykofenolát-mofetil je perorálně podávaný imunosupresivní přípravek s rychlým nástupem účinku, jehož podání není významně limitováno ani renální insuficiencí, ani některými nežádoucími účinky typickými pro cyklofosfamidu (neplodnost, uroteliální malignity). MMF je dnes hojně využíván v indukční i udržovací léčbě pacientů s lupusovou nefritidou.³ U pacientů s AAV je poměrně často indikován v udržovací léčbě, zejména tehdy, je-li podání jiných možností (azathioprin, metotrexát) kontraindikováno nebo netolerováno, i když v dříve provedené randomizované studii bylo podání MMF v porovnání s azathioprinem spojeno s vyšším výskytem relapsů,⁴ a MMF by tak neměl být v udržovací terapii AAV lékem první volby.

Aktuálně komentovaná randomizovaná studie MYCYC je dosud největší provedenou studií ověřující účinek MMF v indukční léčbě AAV. Celkové výsledky jsou srovnatelné s dříve provedenými menšími studiemi u pacientů s AAV netolerujících cyklofosfamidu nebo u pacientů s AAV typu (pouze nebo převážně) MPA^{3,6,7} a potvrzují, že MMF je možné přinejmenším u části pacientů s AAV úspěšně využít jako indukční léčbu. Nižší numerický výskyt remise oproti předchozím pozorováním je jistě ovlivněn přísnějšími požadavky na její hodnocení ve studii i definicí remise zahrnující compliance s předepsanou dávkou kortikosteroidů.

Vyšší výskyt relapsů, pozorovaný ve studii MYCYC po terapii MMF, byl dříve obecně zaznamenán téměř ve všech studiích, kde byla snížena kumulativní dávka cyklofosfamidu,^{8,9} ale většinou v nich neměl vliv na celkovou mortalitu či morbiditu. Je obecně známo, že riziko relapsu je při AAV zvýšeno u pacientů s PR3-ANCA pozitivitou, což bylo potvrzeno i v komentované studii. Vyšší riziko relapsu při léčbě MMF může být vyváženo jiným bezpečnostním profilem tohoto přípravku, vhodným zejména pro mladé pacienty (absence infertility) nebo pro

pacienty s vyšším rizikem rozvoje malignity; výhody MMF ovšem nelze přeceňovat, neboť celkový výskyt nežádoucích účinků se ve studii mezi cyklofosfamidem a MMF nelišil (obě skupiny pacientů byly ale také léčeny poměrně vysokou dávkou kortikosteroidů, která může přispívat k výskytu infekcí během indukční terapie).

MYCYC byla také první randomizovanou studií European Vasculitis Study Group (EUVAS), kam byli zařazeni i pacienti dětského věku, a i když jejich počty nedovolují podrobnější analýzy či závěry, výskyt primárního cílového ukazatele se mezi větvemi léčenými MMF a cyklofosfamidem u dětských pacientů nelišil, a tak i u dětí s mírnější formou AAV je MMF pravděpodobně možnou alternativou.

Je třeba zdůraznit, že výsledky studie nelze zobecňovat na pacienty s AAV se závažnějším renálním či jiným více život ohrožujícím postižením, kteří nebyli do studie zařazeni, i když samotné renální postižení bylo přítomno u většiny pacientů a část pacientů měla i pokročilejší renální insuficienci 4. stupně. Studie také měla poměrně krátkou dobu sledování (18 měsíců), takže mnohé relapsy se mohly vyskytnout až po jejím skončení. Studie byla navíc zahájena v době, kdy rituximab teprve získával své důležité postavení v léčbě AAV, které dnes stále narůstá, a to nejen v léčbě indukční, ale i udržovací.¹⁰ MMF nebyl ve studii MYCYC proti rituximabu přímo porovnáván, ale je pravděpodobné, že vhodná skupina pacientů s indikací k léčbě rituximabem (hlavně pacienti s vysokým rizikem relapsu nebo již relabující, PR3-ANCA pozitivní) a MMF (hlavně pacienti s méně aktivní formou AAV, malým rizikem relapsu, MPO-ANCA pozitivní) se zásadně liší. Přestože v některých zemích je dnes již rituximab u AAV využíván jako lék první volby, je stále nutno mít na mysli jeho vyšší cenu, pro niž některé (i bohatší) země jeho využití omezují, a je jisté

vhodné ponechat v léčbě několik alternativ pro pacienty, kteří určitou terapii netolerují.

Závěrem lze shrnout, že komentovaná studie upevnila dříve formulované doporučení, dle něhož je MMF možné využít jako alternativu k cyklofosfamid v indukční léčbě méně závaž-

ných forem AAV, zejména u pacientů s nízkým rizikem relapsu (MPO-ANCA pozitivních). Před zahájením léčby je pak vhodné u každého pacienta individuálně zvážit poměr rizika (relapsu, gastrointestinální toxicity) a výhod (absence výskytu neplodnosti, intolerance cyklofosfamid) případného podání MMF.

LITERATURA

1. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1583–1594.
2. Han F, Liu G, Zhang X, et al. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. *Am J Nephrol* 2011;33:185–192.
3. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1771–1782.
4. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2381–2388.
5. Stassen PM, Tervaert JW, Stegeman CA. Induction of remission in active antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2007;66:798–802.
6. Hu W, Liu C, Xie H, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1307–1312.
7. Silva F, Specks U, Kalra S, et al. Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangiitis with mild to moderate renal involvement – a prospective, open-label pilot trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:445–453.
8. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2461–2469.
9. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012;71:955–960.
10. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771–1780.

Fosfátový vazač na bázi polymeru:

- NE kalciový
- NE kovový
- NE vstřebávající se
- NE kumulující se¹

Pro pacienty s chronickým renálním selháním a s hyperfosfatemií:

- na dialýze
- v predialýze*¹

SANOFI RENAL

Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: Renvela 800 mg potahované tablety. **Léčivá látka:** Jedna tableta obsahuje 800 mg sevelameri carbonas. **Indikace:** Léčba hyperfosfatemie u dospělých pacientů podstupujících hemodialýzu nebo peritoneální dialýzu, u nedialyzovaných dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin při koncentraci fosforu v séru $\geq 1,78$ mmol/l. Přípravek by měl být užíván jako součást višesložkového léčebného postupu, do kterého může patřit vápníkový doplněk, kalcitriol nebo některý z jeho analogů ke kontrole rozvoje kostní nemoci u pacientů s ledvinovým selháním. **Dávkování:** Doporučená počáteční dávka sevelamer-karbonátu je 2,4 g nebo 4,8 g denně podle klinických potřeb pacienta a koncentrace fosforu v séru. Přípravek se užívá třikrát denně s jídlem. Titrace a udržovací dávka: Každé 2 až 4 týdny je nutno monitorovat hladinu fosforu v séru a titrovat dávku v přírůstcích po 0,8 mg třikrát denně (2,4 mg/den), dokud není dosaženo přijatelné hladiny fosforu v séru. Pacienti užívající sevelamer-karbonát musí dodržovat předepsanou dietu. Bezpečnost a účinnost přípravku u dětí mladších 6 let nebo u dětí s plochou povrchu těla (BSA) pod 0,75 m² nebyla stanovena. Pediatrickým pacientům má být podána perorální suspenze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, hypofosfatemie, střevní obstrukce. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Bezpečnost a účinnost sevelamer-karbonátu nebyla stanovena u nedialyzovaných dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin s hladinou fosforu v séru $< 1,78$ mmol/l. Proto se jeho používání u těchto pacientů nedoporučuje. U pacientů s dysfagií, poruchou polykání, těžkou poruchou gastrointestinální motility, aktivním zánětlivým onemocněním střev, velkou operací na trávicím ústrojí nebo se zácpou je při léčbě sevelamer-karbonátem nutno zvláštní opatření. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin může dojít k nedostatku vitaminů rozpustných v tucích (A, D, E) a ke vzniku hypokalcemie nebo hyperkalcemie. Je třeba kontrolovat stav pacientů kvůli možnému vzniku metabolické acidózy či peritonitidy. Léčba sevelamer-karbonátem má být u pacientů, u kterých se objeví závažné gastrointestinální symptomy, přehodnocena. **Interakce:** Sevelamer-karbonát nesmí být podáván spolu s ciprofloxacinem. U pacientů užívajících antiarytmika je nutná opatření. U pacientů užívajících sevelamer-karbonát a levothyroxin se doporučuje pečlivé sledování hladin tyreotropinu. Byly hlášeny velmi vzácné případy zvýšených hladin fosfátů u pacientů užívajících současně sevelamer-karbonát s inhibitory protonové pumpy. Sevelamer-karbonát není vstřebáván a může mít vliv na biologickou dostupnost jiných léčivých přípravků. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nejsou k dispozici údaje o používání sevelameru u těhotných žen. V těhotenství lze podávat pouze po pečlivém zvážení přínosu pro matku a plod. Není známo, zda je sevelamer vylučován do lidského mateřského mléka, proto je nutno zvážit přínos kojení pro dítě a prospěšnost léčby pro ženu. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Sevelamer nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: nauzea, zvracení, bolesti horní části břicha, zácpa. Časté: průjem, dyspepsie, flatulence, bolesti břicha. **Uchovávání:** Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Dostupné balení:** 1 lahvička obsahující 180 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/09/521/001-3 **Datum poslední revize textu:** 26.11.2018. Před použitím přípravku se seznámete s úplnou informací o přípravku. Jen na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222, www.sanofi.cz

* Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

Použitá literatura: 1. SPC Renvela, poslední revize textu 26. 11. 2018.

Určeno pro odbornou veřejnost.

* Pro pacienty s chronickým selháním ledvin s hyperfosfatemií $> 1,78$ mmol/l¹

SACS.SEC.18.03.0230(1)

Pokles renální funkce dle věku u pacientů s Fabryho chorobou s enzymatickou terapií: longitudinální studie

Madsen CV, Granqvist H, Petersen HJ, et al. Age-related renal function decline in Fabry disease patients on enzyme replacement therapy: a longitudinal cohort study.

Nephrol Dial Transplant 2018;10:1–9.

Už od roku 2002 je pro pacienty s Fabryho chorobou dostupná enzymatická terapie (ERT). Zde se jednalo o observační longitudinální studii dánských pacientů s Fabryho chorobou, kteří byli léčeni enzymatickou terapií a neměli renální selhání. Cílem této studie bylo stanovení měřené glomerulární filtrace (mGFR) a proteinurie u pacientů s Fabryho chorobou dlouhodobě léčených enzymatickou terapií. Dále byl určován vliv věku na mGFR.

Studie nakonec zahrnuje sledování celkem 52 pacientů (32 žen, 20 mužů). Všichni pacienti měli potvrzenou mutaci v genu *GLA* – 85 % missense mutaci, 8 % nonsense mutaci a u 8 % pacientů byla v genu přítomna delece. mGFR byla u pacientů měřena jednou za šest měsíců při dynamické scintigrafii za použití chromitého komplexu kyseliny etylendiaminotetraoctové (Cr-EDTA). Medián sledování byl sedm let (1–13 let) a výsledek mGFR byl uváděn i u kontrolního vzorku zdravé populace, který tvořilo 428 dospělých (218 žen) ve věku 19–72 let. Dále byla u všech pacientů a u kontrolního souboru stanovována odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) vypočtená dle CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), proteinurie a mikroalbuminurie z ranního vzorku moči (UACR). U všech pacientů léčených ERT byla měřena plazmatická koncentrace globotriaosylceramidu (Gb-3) a koncentrace lysozomálního globotriaosylsfin-

sinu (lyso-Gb-3). Testy ELISA byly použity ke stanovení protilátek proti ERT.

Průměrná mGFR před zahájením ERT dosahovala 90 ± 3 ml/min/1,73 m² s následným ročním poklesem $-0,9 \pm 0,2$ ml/min/1,73 m² během terapie. Výsledky měření mGFR byly standardizovány k věkově srovnatelným zdravým kontrolám, z-skóre deviace bylo $-0,8$ ($-0,03$ skóre směrodatné odchylky [SDS]/rok). Pokles mGFR v obou skupinách koreloval s věkem, u pacientů starších 50 let byl rychlejší, pokud trpěli Fabryho chorobou ($p = 0,007$). Pomalejší pokles mGFR byl spojen s úpravou koncentrace lyso-Gb-3 do normálních hodnot. Vyšší UACR/proteinurie korelovaly s rychlejším poklesem mGFR. Pokud byli pacienti s Fabryho chorobou léčeni ERT a zdraví dobrovolníci rozděleni dle věku, byl pokles mGFR rychlejší u pacientů s Fabryho chorobou starších 50 let. U mladších věkových skupin rozdíl poklesu mGFR nebyl významný. Koncentrace lyso-Gb-3 zůstala abnormální i přes ERT u 34 % pacientů (12 mužů, 4 ženy). Tito pacienti měli rychlejší pokles mGFR. Protilátky byly pozitivní u pěti pacientů. Vysoká UACR (nad 300 mg/g) byla nezávislým negativním prognostickým faktorem poklesu mGFR u pacientů s Fabryho chorobou. Tři pacienti (6 %) během sledování dospěli do renálního selhání, pět pacientů (10 %) během sledování zemřelo (nejčastěji náhlé úmrtí z nejasné příčiny).

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Jedná se o první studii, která porovnává mGFR u pacientů s Fabryho chorobou léčených ERT s věkově odpovídající zdravou populací, u níž byla také glomerulární filtrace měřena. eGFR, která se v současné době nejčastěji počítá z rovnice CKD-EPI, glomerulární filtraci nadhodnocuje. Pokud v různých

věkových skupinách této studie (u pacientů s Fabryho chorobou léčených ERT i u zdravých kontrol) byla mGFR a eGFR porovnávána, u mladých jedinců eGFR výrazně klesala, i když ještě v rámci normy, zatímco mGFR zůstávala stabilní.

Na trhu existují dva přípravky – agalsidáza beta a agalsidáza alfa. Agalsidáza beta se vyrábí na tkáňových kulturách ovariálních buněk čínských křečků. Agalsidáza alfa se vyrábí na lidských tkáňových kulturách. Rozdíly ve složení jsou minimální, liší se pouze v glykosylaci a v doporučené dávce. Lék se podává v nitrožilní infuzi jedenkrát za 14 dní. Tolerance léku je zpravidla dobrá, ale mohou se vyskytnout nežádoucí účinky a alergické reakce. Léčba je finančně velmi nákladná.

Studie je však observační a nerandomizovaná. Počet pacientů z dánského registru je relativně nízký, mají různé mutace genu GLA a byli léčeni různými dávkami a různými ERT. Pacienti nebyli rozděleni dle závažnosti onemocnění. Prognóza pacientů s klasickou formou Fabryho choroby (velmi nízkou nebo nulovou aktivitou enzymu) je významně horší. Až u 30 % pacientů se nepodařilo znormálnízovat hodnotu lyso-Gb-3 během léčby, což jistě také mohlo ovlivnit negativně dlouhodobou prognózu onemocnění a řadu závažných komplikací, které se u pacientů vyskytly. Většina pacientů před zahájením ERT nebyla léčena inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo sartany, což je léčba, která je u Fabryho choroby na rozdíl od ostatních glomerulopatií s proteinurií stále podceňována. Na druhé straně velká randomizovaná studie, kde by část pacientů nebyla léčena ERT, již dostupná nebude. Doba sledování dosahovala v průměru sedmi let.

U neléčených pacientů s Fabryho chorobou dochází k akumulaci Gb-3 v podocytech, endoteliálních, mezangiálních i intersticiálních buňkách, postupně nastávají ischemické změny při poškození malých arteriol a následně se vyvine glomeru-

loskleróza a tubulointersticiální fibróza.¹ U těžších forem je přítomna mikroalbuminurie již v dětství, u 52letých pacientů byla proteinurie doložena ve 100 %. Nejčastěji dochází k selhání ledvin mezi ve věku 35–47 let. Čím dříve se zahájí ERT, tím lze výrazněji ovlivnit pokles glomerulární filtrace. Při desetiletém sledování pacientů léčených agalsidázou beta představoval u nemocných s mírným renálním postižením (proteinurie < 0,5 g/24 h, < 50 % sklerotických glomerulů v renální biopsii) pokles eGFR $-1,89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Naproti tomu u pacientů s větší proteinurií a s více než 50 % sklerotických glomerulů byl i přes ERT pokles glomerulární filtrace rychlý $-6,82 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.² Pacienti s klasickou formou Fabryho choroby s minimální aktivitou enzymu galaktosidázy alfa mají významně vyšší výskyt závažných nežádoucích příhod, nižší glomerulární filtraci, větší masu levé komory než pacienti s neklasickou formou onemocnění, s částečně zachovanou aktivitou enzymu.³ Při metaanalýze 166 studií s ERT u Fabryho choroby byl prokázán nejvýznamnější efekt ERT u mužů na plazmatickou koncentraci Gb-3, eGFR a na kardiální stránku. Po delší době podávání ERT nebyl často prokázán další vliv ERT na pokles eGFR, ale došlo ke stabilizaci choroby.⁴

Největší přínos této malé observační studie se ukazuje při porovnání mGFR s věkově odpovídající zdravou populací. Nedostatkem je především nerozdělení pacientů do skupin na klasické a neklasické formy. U pacientů ve věku do 50 let léčených ERT nebyl zaznamenán pokles glomerulární filtrace významně větší než u zdravé populace.

LITERATURA

1. Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal pathology in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:134–138.
2. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of ERT with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2015;52:353–358.
3. Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: A multicentric study. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1631–1641.
4. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet and Metab Reports* 2019;19:100454.

Můj pacient má závažnou akutní metabolickou acidózu: mám podat bikarbonát sodný?

Jaber S, Paugam C, Futier E, et al.; BICAR-ICU Study Group. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial.

Lancet 2018;392:31–40.

Zhang Z, Zhu C, Mo L, Hong Y. Effectiveness of sodium bicarbonate infusion on mortality in septic patients with metabolic acidosis.

Intensive Care Med 2018;44:1888–1895.

Klinický kontext

Devětapadesátiletá diabetička s chronickým onemocněním ledvin (CKD) (koncentrace kreatininu v séru [Skr] stabilně kolem 150 $\mu\text{mol/l}$) je přijata na jednotku intenzivní péče (JIP) pro urosepsi. Vstupní Skr je 280 $\mu\text{mol/l}$, vyšetření acidobazické rovnováhy z arteriální krve ukazuje pH 7,11, parciální tlak oxidu uhličitého ($p\text{CO}_2$) 2,9 kPa, anion gap 22 mmol/l, laktát 8 mmol/l. Kromě tekutinové resuscitace je k udržení krevního tlaku nezbytné podávat noradrenalin v dávce 0,4 $\mu\text{g/kg/min}$. Je indikováno podání intravenózního bikarbonátu? Proč ano nebo proč ne? Pokud ano, kolik, resp. k jakému cíli?

Metabolická acidóza (MAC) je velmi častým průvodním jevem u kriticky nemocných. Perzistující acidóza je spojena s nepříznivou prognózou (mortalita 50–60 % při pH $\leq 7,2$). Není ale dosud jasné, zda je MAC pouhým ukazatelem závažnosti základní choroby, či zda je sama o sobě přítěžujícím patofyziologickým dějem. Rozporuplné poznatky o účincích acidózy v organismu vycházejí z experimentálních studií, jejichž klinická relevance je většinou limitována extrémními hodnotami pH nebo vychází z výzkumu izolovaných buněčných kultur. Ne vždy lze v jejich uspořádání odlišit důsledky acidózy od působení základní choroby. Experimentální studie však víceméně uniformně ukazují, že těžké formy MAC (přesná definice chybí, ale obvykle pH $< 7,1$ – $7,2$) snižují srdeční kontraktilitu, působí vazodilatačně, snižují odpověď receptorů na katecholaminy.¹ Přesto přetrvávají kontroverzní názory na přínos její korekce intravenózním bikarbonátem. Důvodem jsou nejednoznačné závěry preklinických experimentů a absence řádných randomizovaných kontrolovaných studií.

Poslední verze doporučení pro léčbu sepse a septického šoku (Surviving Sepsis Campaign, 2016) konstatuje, že vliv bikarbonátu na hemodynamiku, potřebu vazopresorů a klinický výsledek není znám. Podobně nejsou k dispozici studie, které by vliv na celkový výsledek studovaly. Uvedené guidelines nedoporučují podávat bikarbonát s cílem zlepšit hemodynamiku či snížit dávku vazopresorů, pokud je hodnota pH $> 7,15$. Přesto v klinické praxi bikarbonát podá u těžké MAC bez ohledu na její etiologii více než 50–60 % intenzivistů nebo nefrologů. Proto jsou dvě nedávné studie cenným, byť stále ne definitivním příspěvkem ke kontroverznímu tématu.

V první, francouzské multicentrické otevřené randomizované studii autoři zařadili všechny pacienty přijaté na JIP, kteří měli těžkou MAC (pH $\leq 7,2$, parciální tlak oxidu uhličitého v tepenné krvi [PaCO_2] ≤ 45 mm Hg, bikarbonát ≤ 20 mmol/l). Vyloučení byli nemocní, u kterých MAC byla důsledkem ketoacidózy nebo zjevné primární ztráty bikarbonátu (např. průjemy). Tři sta osmdesát devět pacientů bylo randomizováno do skupiny kontrolní (tj. bez podání bikarbonátu) nebo do skupiny, ve které byli léčeni 4,2% bikarbonátem sodným s cílem dosáhnout pH $> 7,3$ v průběhu prvních 48 hodin od přijetí. Složeným primárním cílovým ukazatelem (intention to treat analýza) bylo úmrtí do 28. dne a alespoň jedna orgánová dysfunkce v prvních sedmi dnech. A priori předdefinovanou subpopulací byli pacienti starší 65 let, nemocní s diagnózou sepse nebo akutního poškození ledvin. Skupiny se nelišily v základních charakteristikách v době randomizace (61 % – seps, akutní poškození ledvin [AKI] 2. nebo 3. stupně – 47 %, invazivní ventilace – 83 %). Při analýze všech pacientů

neshledali autoři žádný rozdíl mezi skupinami v primárním cílovém ukazateli (71 % vs. 66 %). Kompozitní primární cílový ukazatel byl ale významně méně častý ve skupině léčené bikarbonátem u pacientů s AKI 2. nebo 3. stupně (70 % vs. 82 %). Pravděpodobnost přežití do 28. dne byla u této podskupiny také významně vyšší, pokud jim byl podáván bikarbonát (46 % vs. 63 %). V sekundárních cílových ukazatelích méně pacientů léčených bikarbonátem vyžadovalo léčbu náhradou funkce ledvin během pobytu na JIP (35 % vs. 52 %). Žádné rozdíly nebyly shledány v potřebě vazopresorů. Pacienti léčení bikarbonátem měli častěji metabolickou alkalózu, hypernatremii a hypokalcemii.

Druhá, retrospektivní studie získala z registru data od 1 718 pacientů se sepsí; 500 z nich byl ke korekci MAC

podán bikarbonát, 1 218 pacientům nikoliv. V rámci propensity skóre, kdy se autoři snažili odstranit vliv zavádějících faktorů z analýzy léčebného účinku, bylo do obou větví zařazeno po 500 nemocných. Zahrnuti byli všichni pacienti, kteří splnili kritéria definice sepse-3 a současně měli MAC s hodnotou $\text{pH} < 7,3$, koncentrací bikarbonátu $< 20 \text{ mmol/l}$ při nepřítomnosti respirační acidózy. Pacienti léčení bikarbonátem všeobecně trpěli závažnějším onemocněním (skóre SOFA 9 vs. 7) a měli těžší MAC ($\text{pH} 7,16$ vs. $7,22$). Mortalita u obou skupin byla srovnatelná. Podobně jako u výše uvedené studie bylo podávání bikarbonátu spojeno s nižší mortalitou u skupiny pacientů s těžkou MAC ($\text{pH} < 7,2$) a s AKI 2. nebo 3. stupně (HR 0,74; 95% CI 0,51–0,86, $p = 0,021$).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Společným a do určité míry překvapivým rysem obou studií je příznivý vliv korekce závažné MAC ($\text{pH} < 7,2$) 4,2% bikarbonátem sodným u pacientů se středně závažným až závažným AKI na mortalitu kriticky nemocných pacientů. Zůstává nejasné, proč léčba MAC bikarbonátem nepřináší prospěch všem pacientům se závažnou MAC. Otázek je ale více a vycházejí z limitací obou studií, které budou dále diskutovány.

Biologické východisko pro aktivní korekci těžké MAC má své teoretické opodstatnění. Pro zachování fyziologických funkcí buněk je podmínkou udržení intracelulárního pH v rozmezí 7,1–7,3. Jeho pokles ovlivňuje buněčnou energetiku ve smyslu snížení produkce adenosintrifosfátu (ATP) inhibicí fosfofruktokinázy, kompetitivně inhibuje vazbu Ca^{2+} na troponin, alteruje interakci troponinu s tropomyosinem a aktinu s myosinem s výsledným poklesem kontraktility myokardu. Účinky acidózy na funkci buněk souvisejí spíše než s acidobazickým stavem krve s poklesem intersticiálního (pH_e) a intracelulárního pH (pH_i). MAC v obou těchto kompartmentech modifikuje funkci proton-senzitivních membránových kanálů a nitrobuněčných enzymů. Změna pH_e nezávisle na pH uvnitř buňky redukuje vazbu katecholaminů a inzulínu na jejich membránové receptory. Modifikuje otevírání proton-dependentních draslíkových kanálů v myokardu a cévách, a tím může přispívat k arytmogenní dispozici a vazodilataci. Pro pochopení dalších molekulárních vlivů MAC doporučuji detailní přehledový článek.² Nejen typ acidózy, ale i mechanismus jejího vzniku určuje účinky v organismu. Velmi závažná, s metforminem asociovaná laktátová acidóza ($\text{pH} < 7,0$) má lepší prognózu než stejně závažná laktátová acidóza u šoku jiné etiologie.

Acidóza ale nemusí mít pouze účinky škodlivé. U zdravého člověka se během vysoce intenzivní svalové zátěže může vyvinout významná metabolická laktátová acidóza bez nepříznivých důsledků. Naopak se nabízí možný příznivý vliv v organismu. Acidóza posouvá disociační křivku kyslíku doprava (Bohrův efekt), a usnadňuje tak jeho uvolňování z hemoglobinu. Byl popsán také pozitivní vliv acidózy na rozsah ischemic-

kého postižení myokardu, hypoxicko-ischemického poškození mozkové tkáně apod. MAC snižuje obrát ATP a nároky buněk na kyslík. U sepse, případně i jiných šokových stavů, kde je MAC důsledkem poruch energetického metabolismu (mitochondriální dysfunkce), může pokles pH chránit buněčnou energetiku před úplným energetickým selháním (mechanismus buněčné hibernace). MAC tak může představovat jak smysluplný adaptační/ochranný mechanismus, tak naopak škodlivý faktor, v závislosti na závažnosti, délce trvání a reverzibilitě inzultu.

V první komentované studii byl 24 % pacientům v kontrolní skupině podán bikarbonát po randomizaci jako porušení protokolu a 52 % pacientů v kontrolní skupině bylo dialyzováno, tj. bylo exponováno nezanedbatelné dávce bikarbonátu. Diskutabilní je i zvolený relativně vysoký cíl korekce MAC ($\text{pH} > 7,3$), protože je spojen s rizikem nadměrné korekce a dalších poruch plynoucích z velké dávky bikarbonátu (paradoxní intracelulární acidóza, hypertonicita, hyperkapnie, hypokalcemie). Skutečně u 16 % pacientů bylo dosaženo hodnoty pH vyšší než 7,45. Všechny tyto skutečnosti mohly limitovat léčebný účinek bikarbonátu u celkové studované populace. Za zmínku stojí i fakt, že pacienti, kteří užívali bikarbonát, měli menší potřebu náhrady funkce ledvin (až dvojnásobně). Proč? Zde je nutné si povšimnout (dostupné v doplňkovém materiálu), že ve 48. hodině se průměrná hodnota pH u obou skupin nelišila. To může být dáno buď uvedeným zkříženým („cross-over“) procesem, nebo pravděpodobněji skutečností, že značná část pacientů v kontrolní skupině byla dialyzována. A zde je zcela zásadní, že jednou z indikací k náhradě funkce ledvin byla v protokolu acidóza s $\text{pH} < 7,2$ navzdory hemodynamické resuscitaci. A skutečně se zdá, že MAC byla společně s hyperkalemií hlavní indikací k dialyzační léčbě v kontrolní skupině. Proč byla ale bikarbonátem příznivě ovlivněna mortalita u pacientů se současným závažným AKI? Může za to paradoxně častější a časná náhrada funkce ledvin v kontrolní skupině, nikoliv bikarbonát? Pravděpodobně nikoliv, vezmeme-li v úvahu nedávné

práce na toto diskutabilní téma.³ Přesto, že skutečný důvod příznivého vlivu bikarbonátu zůstává iluzorní, uvedené studie jsou určitým vodítkem v přístupu při léčbě kriticky nemocných s těžkou MAC a zejména se současným AKI. Další studie musejí tyto výsledky potvrdit, stejně jako musejí zodpovědět otázku, jakými mechanismy korekce MAC bikarbonátem působí, jaká je optimální cílová hodnota pH a zda 4,2% bikarbonát je skutečně tou nejlepší volbou. Je však nutné stále mít na paměti, že léčba samotné acidózy bez ovlivnění základního onemocnění nezlepší prognózu pacienta.

Body na závěr:

- Poznatky o působení akutní metabolické acidózy v organismu jsou stále nedostatečné. Neumíme posoudit, zda a jaká závažnost MAC je škodlivá, či zda naopak MAC v krátkodobém horizontu nepůsobí protektivně a nechrání buňky před energetickým vyčerpáním.
- Komentované studie jsou dosud nejvýznamnějším zdrojem informací z reálného klinického prostředí. Díky svým limitacím však umožňují jen opatrné a obecné závěry, které nemusejí být definitivní.
- U obecné populace kriticky nemocných pacientů s těžkou akutní MAC podání bikarbonátu neovlivňuje mortalitu nebo orgánové selhání. Na druhé straně studie neprokazují signál svědčící pro nežádoucí dopady alkalizační léčby.

- U pacientů s těžkou MAC v kombinaci s AKI nelze t.č. případné použití (4,2%) bikarbonátu považovat za chybný krok navzdory přetrvávajícím pochybnostem o kvalitě důkazů. Ti, kteří dosud bikarbonát rutinně u těžké MAC používali, najdou v komentovaných studiích určité uklidnění. Podobně zůstanou klidnější ti, kteří bikarbonát nepodávají, protože přesvědčivé důkazy ke změně praxe stále chybějí.
- Nadále platí, že nejúčinnější léčba MAC je správná léčba kauzální příčiny.
- Korekce MAC bikarbonátem zůstává senzitivní na kontext: je **nevhodná** u diabetické ketoacidózy, zůstává **sporná** u MAC s hyperlaktátemií bez současného AKI (ale zvážit u těžkých MAC provázejících šokové stavy s vysokou vazopresorickou/inotropní podporou, cíl pH > 7,1) a může být **vhodná** u MAC bez zvýšeného anion gapu (např. renální tubulární acidóza, ztráty bikarbonátu gastrointestinálním traktem, derivace moči uretero-ileostomií), případně u MAC se zvýšeným anion gapem a se současným selháním ledvin. Smysl má také alkalizace bikarbonátem sodným s cílem udržet hodnotu pH krve > 7,3 u intoxikací metanolem, etylenglykolem, případně metforminem (zde ale nenahrazuje včasnou dialyzační léčbu!) či u intoxikací léky blokujícími sodíkové kanály (antiarytmika třídy Ia–c, tricyklická antidepresiva).
- V praxi je třeba se vyvarovat iatrogenní geneze metabolické acidózy, např. užíváním vyšších dávek roztoků 0,9% NaCl.

LITERATURA

1. Stengl M, Ledvinova L, Chvojka J, et al. Effects of clinically relevant acute hypercapnic and metabolic acidosis on the cardiovascular system: an experimental porcine study. Crit Care 2013;17:R303.
2. Kimmoun A, Novy E, Auchet T, et al. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. Crit Care 2015;19:175.
3. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al.; AKIKI Study Group. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. N Engl J Med 2016;375:122–133.

Specifika diagnostiky infarktu myokardu u chronického onemocnění ledvin

Kraus D, von Jeinsen B, Tzikas S, et al. Cardiac Troponins for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in Chronic Kidney Disease.

J Am Heart Assoc 2018;7:e008032.

Nemocní s chronickým onemocněním ledvin (CKD) mají vysoké riziko kardiovaskulárních onemocnění. Akutní infarkt myokardu se často prezentuje atypickými symptomy, chybí elevace úseku ST na EKG a diagnóza pak velmi závisí na kardiomarkerech. Hlavními biomarkery jsou srdeční troponiny, troponin I (cTnI) a T (cTnT). Problémem ale může být, že u nemocných s CKD jsou jejich hodnoty často nespecificky zvýšeny. Jako možné řešení se nabízí zvýšení diagnostické prahové hodnoty, což snižuje senzitivitu a zvyšuje riziko neurčení diagnózy, nebo sledování dynamiky troponinů. Práce si kladla za cíl navrhnout vhodný algoritmus pro diagnózu infarktu myokardu bez elevací úseku ST u nemocných s CKD.

Ve studii byly analyzovány dvě kohorty nemocných, celkem více než 8 500 osob. Do první skupiny bylo zahrnuto 1 494 nemocných z prospektivní studie (stenoCardia study – multicentrická biomarkerová studie), kteří se dostavili do jednoho ze tří studijních center v Německu s bolestí na hrudi. V této skupině byl měřen vysoce senzitivní srdeční troponin I (hs-cTnI) na analyzátoru Architect, Abbot (měřicí rozsah 0–50 000 ng/l, limit detekce 1,9 ng/l, 99. percentil – rozhodovací mez pro diagnózu – 30 ng/l). Druhou, retrospektivní skupinu tvořilo 7 059 případů nemocných s potenciálním infarktem myokardu z klinického registru univerzity ve Würzburgu. V této druhé skupině byl měřen vysoce senzitivní srdeční troponin T (hs-cTnT) na analyzátoru Elecsys, Roche (měřicí rozsah 3–10 000 ng/l, 99. percentil – rozhodovací mez pro diagnózu – 14 ng/l). Ve všech případech byla odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) určena dle rovnice CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) a hodnota kreatininu byla měřena enzymaticky. V obou kohortách byli ze studie vyloučeni nemocní léčení dialýzou. V prospektivní studii mělo 19 % (280) nemocných CKD (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²), data z registru zahrnovala 1 584 nemocných s CKD (22 %). V obou skupinách nemocných s CKD trpěla většina pacientů CKD stadia 3 (CKD3) (88 % a 84 %).

Vstupní hodnoty troponinů v obou skupinách nemocných s CKD byly vyšší než u nemocných bez CKD a ko-

relovaly negativně s eGFR kromě podskupiny nemocných s měřeným hs-cTnI a s konečnou diagnózou infarktu myokardu bez elevací úseku ST. Celkově byla v obou skupinách nemocných s CKD přisouzena diagnóza infarktu myokardu častěji než nemocným bez CKD. Vzhledem k tomu, že individuální hodnoty troponinů jsou obvykle stabilní, byl kladen důraz také na druhé hodnocení za tři hodiny. Byly vypočítány a testovány různé rozhodovací limity. Specifita obou troponinů detekovat infarkt myokardu bez elevací úseku ST byla u nemocných s CKD nižší (0,82 vs. 0,91 pro hs-cTnI a 0,26 vs. 0,73 pro hs-cTnT) a byla zlepšena po zavedení optimalizovaných limitů pro vstupní měření a měření za tři hodiny. Nejlepší diagnostické správnosti při bolesti na hrudi u nemocných s CKD bylo dosaženo na základě navrženého algoritmu (rule in nebo out v 69 % pro hs-cTnI a 55 % pro hs-cTnT). Pro hs-cTnI dosahuje uvedený algoritmus 100% senzitivity:

hs-cTnI

Vstupně hs-cTnI ≤ 30 ng/l a změna za tři hodiny ≤ 2,8násobná – rule out.

Vstupně hs-cTnI ≤ 30 ng/l a změna za tři hodiny > 2,8násobná – observe.

Vstupně hs-cTnI > 30 ng/l a ≤ 54 ng/l a změna za tři hodiny ≤ 2,8násobná – observe.

Vstupně hs-cTnI > 30 ng/l a ≤ 54 ng/l a změna za tři hodiny > 2,8násobná – rule in.

Vstupně hs-cTnI > 54 ng/l – rule in.

hs-cTnT

Vstupně hs-cTnT ≤ 14 ng/l a změna za tři hodiny ≤ 2,5násobná – rule out.

Vstupně hs-cTnT ≤ 14 ng/l a změna za tři hodiny > 2,5násobná – observe.

Vstupně hs-cTnT > 14 ng/l a ≤ 50 ng/l a změna za tři hodiny ≤ 2,5násobná – observe.

Vstupně hs-cTnT > 14 ng/l a ≤ 50 ng/l a změna za tři hodiny > 2,5násobná – rule in.

Vstupně hs-cTnT > 50 ng/l – rule in.

Autoři uvádějí, že uvedený algoritmus byl testován ve stejných skupinách nemocných, ve kterých byl vytvořen. Pro

ozřejmení jeho využitelnosti, bezpečnosti i robustnosti je třeba ho validovat v jiné nezávislé skupině nemocných.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

Cílem komentované práce bylo vytvořit vhodný algoritmus pro diagnostiku akutního infarktu myokardu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin na základě hodnot srdečních troponinů a jejich změn v průběhu času. Toto je velmi záslužné, protože nemocní s CKD se v řadě věcí liší od běžné populace a vyšetření vysoce senzitivních troponinů nahradilo klasické troponiny teprve relativně nedávno. I za fyziologických okolností u nemocných, kteří nesplňují kritéria pro CKD, kardiomarkery korelují s funkcí ledvin a jejich hodnoty jsou individuálně relativně stabilní.¹ Za diagnostický z hlediska infarktu myokardu je brán 99. percentil vysoce senzitivního srdečního troponinu.² Řada nemocných s CKD může mít hodnoty nad touto hraniční hodnotou, aniž by to znamenalo infarkt myokardu. I když v předcházejících studiích bylo navrženo zvýšení hraniční hodnoty pro nemocné s CKD,^{3,4} autoři předložené práce toto nedoporučují, protože to vede ke snížení senzitivity a některé případy s infarktem myokardu by nemusely být detekovány. Hodnota hs-cTnI se jeví jako lepší ve srovnání s hs-cTnT.

Určitým limitem studie je, že obě sledované kohorty zahrnovaly většinu nemocných s CKD3 (88 % a 84 %). Nemocných s CKD5 byla jen 2 % a 3 % a jejich vstupní hodnoty troponinů jsou podstatně vyšší než u CKD3 (medián hs-cTnI 128,8 ng/l vs.

12,7 ng/l, medián hs-cTnT 92,2 ng/l vs. 27,6 ng/l), tzn. prakticky všichni nemocní s CKD5 automaticky spadali do kategorie rule in. Podobně medián vstupních hodnot nemocných s CKD4 se blíží navržené hraniční hodnotě pro rule in či ji převyšuje. Nemocní léčení dialýzou byli ze studie zcela vyloučeni. Cenná by byla alespoň krátká zmínka individuálních případů.

Funkce ledvin ovlivňuje řadu dalších parametrů, nejen kardiomarkery. Velkou skupinou jsou například nádorové markery. Například karcinoembryonální antigen (CEA), chromogranin A, β_2 -mikroglobulin, ferritin nebo AFP (α -fetoprotein) se mohou měnit poměrně často (ve více než 30 % případů) a např. CA 15-3, SCC (antigen skvamózních buněk), CA 19-9 a CYFRA 21-1 se rovněž mohou měnit (10–30 % případů).⁵ V případě kardiomarkerů je ale situace o to složitější, že se jedná o akutní stavy. Podobně jako u jiných biomarkerů je pak doporučováno sledování jejich dynamiky, nejen jednorázová hodnota.

Závěrem je třeba zdůraznit, že navržený algoritmus je významným vodítkem pro rozhodování o dalším postupu u nemocných s CKD trpících akutní bolestí na hrudi, nicméně pro jeho doporučení je potřeba otestování jeho využitelnosti a bezpečnosti v dalších klinických studiích.

LITERATURA

1. Martens RJ, Kimenai DM, Kooman JP, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate and Albuminuria Are Associated with Biomarkers of Cardiac Injury in a Population-Based Cohort Study: The Maastricht Study. *Clin Chem* 2017;63:887–897. Komentář: Kalousová M. *Postgraduální nefrologie* 2017;4:16.
2. Friedecký B, Jabor A, Kratochvíla J, et al. Doporučení ČSKB: Používání kardiálních troponinů při podezření na akutní koronární syndrom. *Klin Biochem Metab* 2015;23:71–77.
3. Wong JA, Goodman SG, Yan RT, et al.; Canadian Acute Coronary Syndromes I and II, and Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE) Investigators. Temporal management patterns and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in patients with kidney dysfunction. *Eur Heart J* 2009;30:549–557.
4. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, et al. Optimal Cutoff Levels of More Sensitive Cardiac Troponin Assays for the Early Diagnosis of Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation* 2015;131:2041–2050.
5. Valík D, Nekulová M, Zdražilová Dubská L, et al. Doporučení k využití nádorových markerů v klinické praxi. *Klin. Biochem Metab* 2014;22:1,22–39.

Neobvyklá příčina akutního poškození ledvin u mladého pacienta

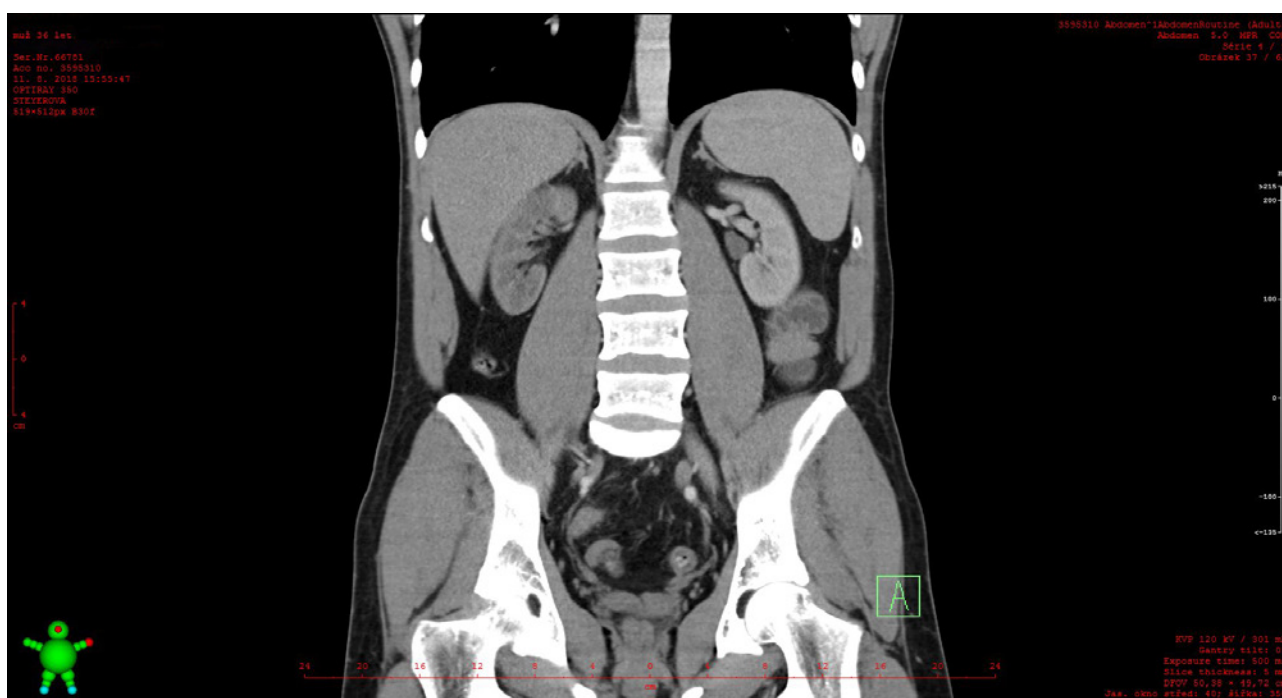
MUDr. Eva Vagenknechtová

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

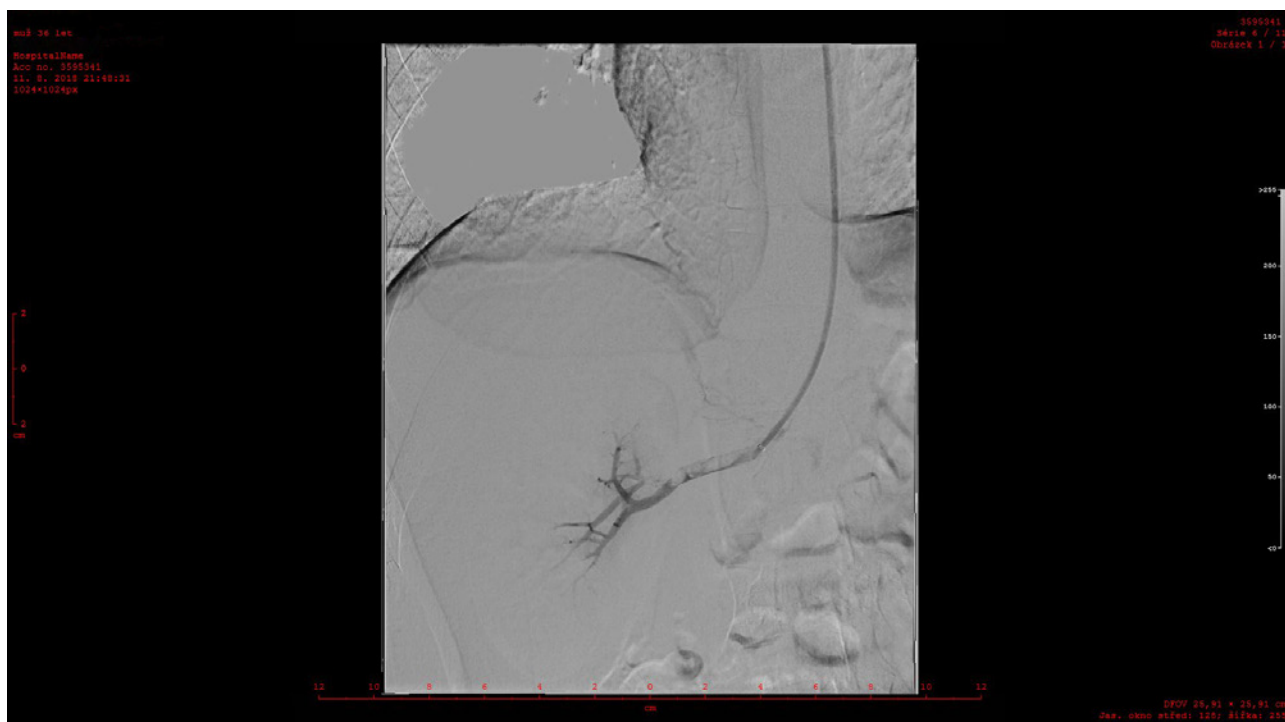
KLÍČOVÁ SLOVA: infarkt ledviny – kardioembolizace

V srpnu 2018 byl do Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) v Praze přivezen zdravotnickou záchrannou službou 37letý pacient. Důvodem návštěvy byly náhle vzniklé intenzivní bolesti v pravém mezogastriu, které se postupně přesunuly do pravého boku, bez iradiace, navíc doprovázené opakovaným zvracením. Pro tyto obtíže proběhlo vyšetření nejdříve na neurologii a posléze na chirurgii. Na těchto pracovištích byla vyloučena jak vertebrogenní etiologie bolestí, tak náhlá příhoda břišní, pacient byl nakonec pro laboratorní známky akutního renálního poškození hospitalizován na nefrologické klinice.

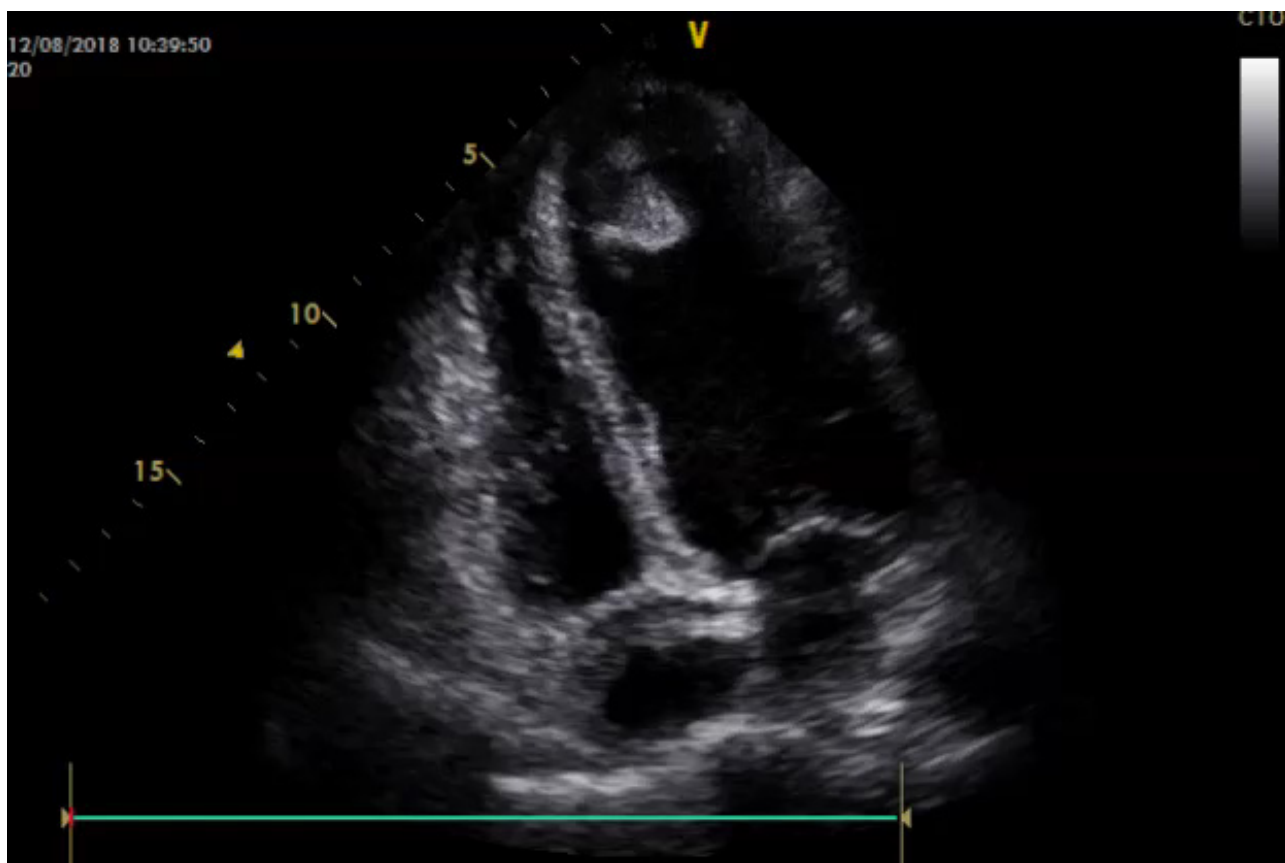
Z pacientovy anamnézy nutno zmínit, že se několik let léčil s Crohnovou nemocí, předepsanou imunosupresi (Imuran) ale sám nedávno vysadil pro nekomplikovaný průběh onemocnění. V minulosti prodělal opakované hluboké žilní trombózy dolních končetin, pro které byl přechodně warfarinizován, a v březnu 2018 si prošel i bi-laterální plicní embolií, po níž byl na krátkou dobu antikoagulován nízkomolekulárním heparinem (LMWH), než sám přestal injekce aplikovat. S touto anamnézou recidivující tromboembolické nemoci bez zjevné příčiny se nabízí myšlenka existence závažného trombofilního



OBR. 1 CT břicha s kontrastní látkou – změny pravé ledviny s opožděným či chybějícím vylučováním, defekt v náplni *a. renalis* vpravo.



OBR. 2 Angiografie *a. renalis dx.*



OBR. 3 Echokardiografie – mobilní útvar v hrotu levé komory velikosti asi 25 mm × 20 mm × 30 mm.

stavu, ten byl ale již v roce 2012 v Trombocentru VFN vyloučen (respektive byl nalezen pouze polymorfismus 4G/5G pro inhibitor plazminového aktivátoru [PAI-1]). Pro úplné doplnění anamnézy ještě uvádíme, že se jednalo o silného kuřáka, mohutného hokejistu s výškou 202 cm a hmotností 110 kg, pravidelně navštěvujícího posilovnu a užívajícího proteinové doplňky.

Vstupní laboratorní vyšetření ukázalo renální insuficienci s kreatininem 161 $\mu\text{mol/l}$, ureou 10,6 mmol/l (bez možnosti srovnání s dřívějšími hodnotami), dále zde byla přítomna mírná leukocytóza, bez elevace C-reaktivního proteinu (CRP), byla zjištěna zvýšená aktivita laktátdehydrogenázy (22 $\mu\text{kat/l}$), vyšší hodnoty D-dimerů (522 $\mu\text{g/l}$). V močovém nálezu byla přítomna pouze bílkovina v koncentraci 1 g/l, ostatní parametry včetně erytrocyturie a leukocyturie byly negativní.

Při přijetí byla zjištěna mírná hypertenze se vstupním TK 151/87 mm Hg, tepová frekvence 66/min při sinusovém rytmu, pacient normosaturující, afebrilní. Při fyzikálním vyšetření se od fyziologického nálezu odchyloval pouze dehydratací, pozitivním tapotementem vpravo a nehmátnými pulsacemi od *a. poplitea* vlevo distálně.

Ze zobrazovacích metod bylo již během předchozího vyšetřování na klinice chirurgie provedeno kontrastní CT břicha, které odhalilo proximální uzávěr pravé *a. renalis* (**obr. 1**). Tím lze vysvětlit bolestivé symptomy, pro které pacient vyhledal lékaře. Vzhledem k rozsahu postižení a krátké době trvání symptomů mladého pacienta jsme ve spolupráci s intervenčními radiology volili invazivní řešení a v návaznosti na konvenční angiografické vyšetření byla provedena úspěšná rekanalizace uzavřené renální tepny vpravo (**obr. 2**) aspirací embolů a lokální trombolýzou, následně byl pacient zajištěn antikoagulační léčbou nízko-molekulárním heparinem. Kontrolní angiografie po dvou dnech ukázala trvalý velmi dobrý efekt intervence s plně průchodnou renální tepnou.

V rámci pátrání po zdroji embolu proběhlo trans-thorakální echokardiografické vyšetření, které odha-

lilo mobilní útvar v hrotu levé komory o velikosti asi 25 mm \times 20 mm \times 30 mm (**obr. 3**), etiologicky byl zvažován zejména trombus, diferenciativně diagnosticky by připadal v úvahu i srdeční tumor, které jsou ovšem v této lokalizaci extrémně vzácné. Jelikož se však jednalo o mladého pacienta bez jakékoliv anamnézy ischemické choroby srdeční a pouze s drobnou poruchou kinetiky v hrotu levé komory danou spíše mechanicky přítomností trombu, byl i tak tento nález velkým překvapením. K vyloučení eventuálního proběhlého infarktu myokardu byla doplněna i selektivní koronarografie s normálním nálezem na věnitických tepnách.

V rámci pátrání po dalších periferních embolizacích jsme s ohledem na uvedený fyzikální nález (a na následně i pacientem přiznané, byť nevýrazné, asi měsíc trvající klaudikační obtíže) ještě doplnili duplexní ultrazvukové vyšetření tepen levé dolní končetiny, které spolu s následnou CT angiografií odhalilo krátký kolateralizovaný uzávěr *a. poplitea* vlevo.

Vzhledem k vysokému kardioembolizačnímu potenciálu jsme u pacienta ve spolupráci s kardiochirurgem indikovali časné operační řešení. Třetí den po vzniku akutních bolestí pacient podstoupil kardiochirurgickou exstirpaci útvaru (histologie nakonec definitivně potvrdila, že se jednalo o trombus), s nekomplikovaným peroperačním i pooperačním průběhem. Opět se zahájila dlouhodobá perorální antikoagulační léčba warfarinem, renální funkce se postupně obnovovaly *ad integrum*, pooperační echokardiografické vyšetření ukázalo zcela normální kinetiku stěn levé komory. Týden po výkonu byl pacient ve velmi dobrém stavu propuštěn do ambulantní péče.

Na první pohled tedy má tento případ šťastný konec. Největší otázkou ale zůstává, proč se u tohoto pacienta vytvořil intrakardiální trombus. V úvahu přichází zejména dosud nerozpoznaný trombofilní stav, vyloučit nelze ani například proběhlou myokarditidu či kontuzní poškození myokardu (hokejista), či dokonce abúzus anabolik, byť jej pacient kategoricky popíral.

KOMENTÁŘ

MUDr. Tomáš Indra, Ph.D.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Infarkt ledviny je vzácně zachycené onemocnění, jehož reálná incidence však pravděpodobně bude vyšší vzhledem k jeho obtížné diagnostice. K té přispívají nespecifické a často velmi nenápadné subjektivní obtíže imitující daleko častější onemocnění, jako je renální kolika, pyelonefritida či náhlé břišní příhody různé etiologie.

Etiologie akutního infarktu ledviny je nejčastěji kardioembolizační (přibližně v 60 %).^{1,2} Zdrojem kardioembolizace je v drtivé většině případů trombóza ouška levé síně u pacientů s fibrilací síní, ať už dosud nediagnostikovanou, nebo již léčenou, ale s neúčinnou antikoagulací. Méně častými místy

vzniku intrakardiální trombózy jsou mechanické chlopenní náhrady, hrot levé komory (u pacientů po infarktu myokardu či s dilatační kardiomyopatií), vzácná je paradoxní embolizace z žilního systému při defektu síňového septa. Embolizovat však nemusejí jen tromby, ale rovněž netrombotické masy, jako je tomu v případě srdečních tumorů (nejčastěji myxomu), infekční endokarditidy či ateromů původem z aorty. Kromě embolizačních příčin může infarkt ledviny vzniknout také na podkladě in situ vzniklé obstrukce renální arterie, a sice na podkladě jejího lokálního poškození (trauma, disekce, fibromuskulární dysplazie, Marfanův syndrom, polyarteriitida nodosa) nebo hy-

perkoagulačního stavu (hereditární trombofilie, antifosfolipidový syndrom, hyperhomocysteinemie, nefrotický syndrom).³

K typickým příznakům akutního infarktu ledviny patří náhle vzniklá bolest břicha či v bederní oblasti, obvykle doprovázená nauzeou, zvracením a zvýšenou teplotou.^{1,2} V důsledku zvýšené aktivity reninu dochází u části pacientů k rozvoji arteriální hypertenze.⁴ V případě embolizačního infarktu se mohou objevit příznaky související se současnou extrarenální embolizací (akutní infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, intestinální či končetinová ischemie). Infarkt ledviny však může být také zcela asymptomatický, zachycený náhodně při angiografickém vyšetření z jiné indikace.

Z laboratorních parametrů může být přínosné vyšetření moči, kde bývá přítomna hematurie či proteinurie. V krevních odběrech můžeme nalézt mírně zvýšené parametry zánehtu ve smyslu leukocytózy a elevace CRP, poměrně typické bývají zvýšené koncentrace laktátdehydrogenázy (LDH) při normálních hodnotách aminotransferáz v séru. Známky renálního poškození zahrnující zvýšení koncentrace kreatininu v séru a sníženou glomerulární filtraci nejsou v případě jinak zdravých ledvin pravidlem, akutní poškození ledvin se objevuje spíše v případě bilaterální embolizace, velkého unilaterálního embolu obturujícího proximální část renální tepny¹ nebo v důsledku vyčerpání renální rezervy při preexistujícím chronickém onemocnění ledvin.

V případě klinického podezření je základem diagnostiky CT vyšetření.² Obvykle se vzhledem k popisovaným subjektivním obtížím pacientů provádí nejdříve v nativním módu, cílem je vyloučit nefro-/ureterolitíazu, v případě její nepřítomnosti se přistupuje ke kontrastnímu vyšetření. Alternativou kontrastního CT je magnetická rezonance s použitím gadolinia, která ale není vhodná u pacientů s pokročilejším renálním postižením vzhledem k riziku nefrogenní systémové sklerózy.⁶ Další velmi senzitivní, byť málo využívanou metodou je radioizotopový sken, který odhalí snížení renální perfuze. Ultrazvukové vyšetření není pro svou velmi nízkou senzitivitu (kolem 11 %)² v tomto případě metodou volby.

Možností léčby je několik, optimální strategie je ale vzhledem k absenci srovnávacích studií nejasná. Je pravděpodobné, že z perkutánní endovaskulární terapie (zahrnující trombektomii, lokální intraarteriální trombolýzu nebo angioplastiku s eventuální implantací stentu) budou nejvíce těžit pacienti

s časně diagnostikovanou (tj. přibližně do 48 hodin) okluzí kmene renální arterie. Observační studie^{7,8} ukazují dobrý efekt lokální trombolýzy na dosažení renální reperfuze, bez závažnějších krvácivých komplikací v případě respektování kontraindikací trombolýzy. Vliv na reparaci renálních funkcí již byl slabší, zdá se, že hlavním faktorem ovlivňujícím renální výsledný ukazatel je právě doba trvání a kompletnost okluze renální arterie.

Většina pacientů s infarktem ledviny byla ve studiích léčena konzervativně, antikoagulační terapií,^{1,2,5} tito nemocní ale měli z velké části jasnou indikaci k antikoagulační léčbě v podobě fibrilace síní. I tento terapeutický přístup vedl k příznivým výsledkům týkajícím se renálních funkcí, srovnání s neléčenými pacienty ale z pochopitelných důvodů není možné. Antikoagulace má zejména zabránit opakovaným embolizačním příhodám a je indikována na základě vyvolávající příčiny (tj. zejména u fibrilace síní, nitrosrdečního trombu či trombofilního stavu; nikoliv např. u embolizace tumorózní masy či disekce aorty). Zahajuje se nefrakcionovaným nebo nízkomolekulárním heparinem s postupným převedením na perorální antikoagulancia. Délka léčby rovněž závisí na základním onemocnění, je doporučována minimálně na tři až šest měsíců, v případě fibrilace síní a mechanických chlopenních náhrad se řídí platnými doporučeními pro tyto stavy.

Z terapeutických modalit dále připadá v úvahu chirurgické řešení, které ale bývá obvykle vyhrazeno pro traumatické okluze renální arterie.⁹

Prognóza infarktu ledviny je z čistě nefrologického pohledu příznivá. Z publikovaného souboru pacientů s kardioembolizační okluzí renální arterie v důsledku fibrilace síní zůstaly normální renální funkce téměř u dvou třetin pacientů, k renálnímu selhání s nutností dialýzy dospělo jen 8 % nemocných. Celková dlouhodobá prognóza však již tak příznivá není, ve zmiňované studii dosahovala 30denní mortalita více než 11 %. Hlavním nebezpečím není totiž renální selhání, ale opakované život ohrožující embolizace do mozkových, koronárních i dalších tepen. To se bohužel potvrdilo i u pacienta popsaneho v této kazuistice, který byl dva měsíce po propuštění rehospitalizován, tentokrát s kardioembolizačním infarktem myokardu v důsledku recidivy trombu v hrotu levé komory. Láska k hokeji u něj převládala nad pudem sebezáchovy a opět svévolně vysadil antikoagulační léčbu...

LITERATURA

1. Bourgault M, Grimbart P, Verret C, et al. Acute renal infarction: a case series. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:392–398.
2. Hazanov N, Somin M, Attali M, et al. Acute renal embolism. Forty-four cases of renal infarction in patients with atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:292–299.
3. Antopolsky M, Simanovsky N, Stalnikowicz R, et al. Renal infarction in the ED: 10-year experience and review of the literature. *Am J Emerg Med* 2012;30:1055–1060.
4. Paris B, Bobrie G, Rossignol P, et al. Blood pressure and renal outcomes in patients with kidney infarction and hypertension. *J Hypertens* 2006;24:1649–1654.
5. Oh YK, Yang CW, Kim YL, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Renal Infarction. *Am J Kidney Dis* 2016;67:243–250.
6. Kim SH, Park JH, Han JK, et al. Infarction of the kidney: role of contrast enhanced MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1992;16:924–928.
7. Blum U, Billmann P, Krause T, et al. Effect of local low-dose thrombolysis on clinical outcome in acute embolic renal artery occlusion. *Radiology* 1993;189:549–554.
8. Salam TA, Lumsden AB, Martin LG. Local infusion of fibrinolytic agents for acute renal artery thromboembolism: report of ten cases. *Ann Vasc Surg* 1993;7:21–26.
9. Ouriel K, Andrus CH, Ricotta JJ, et al. Acute renal artery occlusion: when is revascularization justified? *J Vasc Surg* 1987;5:348–355.

Perioperační management u nemocných s chronickým onemocněním ledvin z pohledu nefrologa

MUDr. Jan Vachek^{1,2}

¹ Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

² Interní oddělení Klatovské nemocnice, a.s.

Perioperační management u nemocných s onemocněním ledvin vyžaduje individuální přístup a respektování některých nutných odlišností v předoperační přípravě. To klade nároky i na znalosti internisty provádějícího předoperační vyšetření – resp. samozřejmě i nefrologa, jehož stanovisko je vyžadováno např. u nemocných s preexistujícím onemocněním ledvin nebo při předpokládaném vlivu operačního výkonu na renální funkci.

Rozsah laboratorních a zobrazovacích vyšetření v rámci předoperační přípravy, diferencovaný dle náročnosti výkonu a přidružených onemocnění, je obsahem doporučených postupů, kde jsou i požadavky na odbornost lékaře provádějícího předoperační vyšetření. Zde je třeba upozornit na nutnost správné interpretace laboratorních nálezů, kdy nejčastější chybou je zhodnocení koncentrace kreatininu v séru bez zohlednění dalších parametrů (věk, pohlaví, hmotnost). Přesnějším parametrem je odhadovaná glomerulární filtrace, jež je důležitým kritériem např. pro dávkování léčiv. Tento údaj je nyní většinou k dispozici automaticky s výsledkem koncentrace kreatininu v séru – základní potřebné údaje pro výpočet (věk a pohlaví) laboratoř zjistí automaticky z čísla pojištění.

V rámci perioperačního managementu nemocných s chronickým onemocněním ledvin je však nutné respektovat i další komplikace jejich onemocnění, které jsou spojeny s vyšší morbiditou a mortalitou těchto pacientů.

Rovněž je třeba v rámci předoperačního vyšetření zvažovat nejen vliv renálního onemocnění na průběh operace a na pooperační průběh, ale i vliv operačního výkonu na další vývoj renální funkce – nejjednodušším příkladem je např. nefrektomie.

Úkolem internisty (nefrologa) provádějícího předoperační vyšetření je identifikovat renální insuficienci a klasifikovat ji; v současnosti platí doporučení klasifikace KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), která rozlišuje šest stadií renálního onemocnění – G1, G2, G3a, G3b, G4 a G5. Stadia G1 a G2 jsou charakterizována ještě normál-

ní nebo přijatelnou renální funkcí (odhadovaná glomerulární filtrace – $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 = 1 \text{ ml/s/1,73 m}^2$), důvodem pro stanovení diagnózy renální dysfunkce je v tomto případě abnormální močový nález nebo morfologická porucha (např. solitární ledvina, polycystické ledviny se zachovanou renální funkcí). Nemocní ve stadiu G3a a G3b mohou mít někdy ještě normální koncentraci kreatininu v séru, zvláště jsou-li vyššího věku a jde-li o ženy, především ve stadiu G3b již však může být renální porucha klinicky významná z hlediska plánované operace. Ve stadiu CKD G4 již nemocný má být v každém případě sledován nefrologem a připravován k náhradě funkce ledvin, jež je nutná u většiny nemocných ve stadiu CKD G5.

Kromě správného zařazení úrovně renální funkce je třeba identifikovat i související orgánové dysfunkce (kardiorenální syndrom, diabetes mellitus, systémová onemocnění...). Předoperační příprava pak zahrnuje optimalizaci volemie, kompenzaci krevního tlaku a zhodnocení farmakoterapie. Je třeba eliminovat nefrotoxická léčiva (především nesteroidní antiflogistika, kontrastní látku).

U dialyzovaných nemocných se zpravidla doporučuje provést dialýzu den před operací a odhadnout potřebu první dialýzy po operaci. U těchto nemocných je nutné respektovat zvláštnosti ve farmakoterapii (obecně redukovat dávky některých léčiv, zohlednění eliminace některých léčiv dialýzou, nutnost podávání infuzních roztoků v redukovaném objemu – především při anurii).

Další perioperační management je již doménou anesteziologa a intenzivisty (mj. volba anestezie, strategie tekutinové terapie), je však nutné zdůraznit nutnost meziprofesní spolupráce (chirurg, ošetřující nefrolog). Některé aspekty možných problémů jsou přiblíženy v následujících kazuistikách.

Kazuistika č. 1

U muže, narozeného v roce 1961, s chronickým onemocněním ledvin stadia 5 při polycystické chorobě ledvin,

připravovaného k transplantaci ledviny, byla v rámci předtransplantační přípravy naplánována bilaterální nefrektomie. U tohoto muže ve velmi dobrém biologickém stavu, u něhož nebyla do té doby shledána kontraindikace k zařazení na čekací listinu, bylo rozhodnuto o provedení výkonu na klinice mimo hlavní areál velké fakultní nemocnice, bez dostupnosti specializovaných intenzivních lůžek a akutní dialyzační péče. Nefrektomie polycystických ledvin byla spojena s velkými krevními ztrátami a v nepřehledném terénu došlo i k odstranění nadledvin, což mělo za následek akutní adrenální insuficienci. K akutní dialýze po výkonu musel být pacient transportován druhý den po operaci sanitou do několik kilometrů vzdáleného hlavního areálu téže nemocnice. Pooperační komplikace vedly k fatálnímu vyústění.

Kazuistika č. 2

U polysklerotické nemocné před angioplastikou tepen dolních končetin bylo provedeno dle požadavku intervenčního angiologa „malé předoperační vyšetření“ spočívající ve vyšetření koagulačních časů, krevního obrazu, základních biochemických parametrů a EKG. Po výkonu spojeném se značnou spotřebou kontrastní látky došlo za následné hospitalizace na standardním chirurgickém oddělení k anurickému selhání ledvin. Koncentrace kreatininu v séru 184 $\mu\text{mol/l}$ byla interpretována jako „laboratorní známky lehké renální insuficience“. Pacientka byla akutně kanylována v plicním edému a stav se nakonec podařilo zvládnout opakovanými intermitentními dialýzami, renální funkce se ustálily v předdialyzačních hodnotách.

Kazuistika č. 3

U nemocného s permanentní fibrilací síní, chronicky antikoagulovaného dabigatranem ($2 \times 150 \text{ mg}$), byla po elektivní plastice tříselné kýly v rámci jednodenní chirurgie doporučena po dimisi chronická medikace a při bolestech běžná analgetika. Byl vydán recept na nimesulid s doporučením užít maximálně dva sáčky denně při bolestech. Již v rámci předoperačního vyšetření byla patrná klinicky významná porucha funkce ledvin, na niž bylo možno usoudit z výrazně zvýšené koncentrace kreatininu v séru ($142 \mu\text{mol/l}$). Tento nálezný nebyl hodnocen v kontextu dalších údajů (antropometrické parametry, věk), přestože byl k dispozici výpočet renální funkce poskytnutý automaticky laboratoří, dle něhož byla odhadovaná glomerulární filtrace $40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($0,66 \text{ ml/s/1,73 m}^2$). Ani v diagnózách nebyl uveden údaj o zhoršené renální funkci. V závěrečném souhrnu předoperačního vyšetření byla uvedena pouze věta „laboratoř vyhovuje“, přičemž součástí laboratorního vyšetření u pacienta léčeného no-

vými perorálními antikoagulancii (NOAC) bylo vyšetření mezinárodního normalizovaného poměru (INR) a aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT). Tyto hodnoty však u nemocného léčeného dabigatranem nemají žádnou výpovědní hodnotu, pouze orientační význam by mělo vyšetření trombinového času (to však nebylo provedeno). Pátý den po operaci byl nemocný akutně přijat na chirurgickou JIP pro krvácení do horní části trávicího traktu, pravděpodobně následkem současného užívání NOAC a nesteroidních antiflogistik po výkonu při výrazně snížené renální funkci. Z pohledu nefrologa lze spekulovat o poklesu renální funkce následkem hypovolémie perioperačně – z předoperačního vyšetření nevyplývalo doporučení k udržení dostatečné perfuze ledvin perioperačně a k individualizaci medikace. Stav se podařilo zvládnout za pobytu na JIP po několika endoskopických ošetřeních, avšak za cenu značné spotřeby krevních derivátů a trvalého poškození renální funkce.

Časté chyby při předoperačním vyšetření a v perioperačním managementu

- Je podceněna úroveň renální dysfunkce, např. zvýšená koncentrace kreatininu v séru je interpretována jako „incipientní renální insuficience“.
- S tím často souvisí neadekvátní farmakoterapie (neredukované dávky nefrotoxických antibiotik, renálně eliminovaných léčiv – nová antikoagulancia atd.).
- Je opomenuto vyšetření acidobazické rovnováhy, nejčastěji tak může dojít k přehlédnutí metabolické acidózy, která je součástí klinického obrazu chronické renální insuficience.
- Nejsou zohledněny další aspekty renálních onemocnění a syndromů, resp. na základě normokreatininemie je předpokládána absence renálního onemocnění. Tím nemusejí být vzaty v potaz další aspekty renálních onemocnění ve vztahu k operačnímu výkonu (např. polycystické ledviny – viz kazuistiku č. 1, hypalbuminemie při nefrotickém syndromu, kortikoterapie, imunosuprese).
- Není zohledněn vliv operačního výkonu na renální funkce. Pak se může stát, že náhrada renální funkce (dialýza) je organizována až emergentně, např. v době ústavní pohotovostní služby, se všemi riziky.
- Nedostatečná příprava dialyzovaných pacientů, např. neprovedení dialýzy den (večer) před plánovaným výkonem.
- Nedostatečná individualizace rutinních postupů po operaci, např. analgetizace s užitím nesteroidních antiflogistik, aplikace neadekvátního množství infuzních roztoků (u anurických pacientů), cévkování anurických pacientů.

LITERATURA

1. Doporučený postup interního předoperačního vyšetření před elektivními operačními výkony. Dostupné z http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/vestnik-c1/2018_14762_3810_11.html
2. Kotík L, Internistická společnost ČLS JEP. Předoperační vyšetření. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, DOPORUČENÉ POSTUPY PRO PRAKTICKÉ LÉKAŘE, Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3, reg. č. o/021/121, 2001.
3. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. 2007 Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:159–241.
4. National Institute for Clinical Excellence: Preoperative Test: the use of routine preoperative tests for elective surgery; <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG3NICEguideline.pdf>. (2012)
5. Munro J, Booth A, Nicholl J. Routine preoperative testing: a systematic review of the evidence. *Health Technol Assess*. 1997;1:i–iv; 1–62.

Představujeme první a jediné i.v. kalcimimetikum¹

**KONTROLA SHPT
JE PLNĚ VE VAŠICH
RUKÁCH.**

BEZ NAVÝŠENÍ
POČTU TABLET

100% COMPLIANCE

BEZPEČNOSTNÍ
PROFIL PODOBNÝ
CINAKALCETU²

SHPT: sekundární hyperparathyreóza

Parsabiv indikace: Léčba sekundární hyperparathyreózy (SHPT) u dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin na hemodialyzační léčbě.

Reference:

1. SPC Parsabiv, říjen 2018
2. Block G, et al. JAMA. 2017;317(2):156-164.

CZ-P-416-0618-065663(1)



AMGEN

Zkrácená informace o léčivém přípravku PARSABIV

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název přípravku: Parsabiv 2,5 mg injekční roztok; Parsabiv 5 mg injekční roztok, Parsabiv 10 mg injekční roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje etelkalcedid hydrochloridum 2,5 mg v 0,5 ml roztoku nebo 5 mg v 1 ml roztoku nebo 10 mg ve 2 ml roztoku. Jeden ml obsahuje etelkalcedidum 5 mg. **Léková forma:** Injekční roztok. **Terapeutická indikace:** Léčba sekundární hyperparathyreózy (SHPT) u dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin na hemodialyzační léčbě. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená úvodní dávka etelkalcedidu je 5 mg podaných v bolusové injekci 3x týdně. Před podáním první dávky přípravku Parsabiv, před zvýšením dávky nebo před znovuzahájením léčby po vysazení dávky má být korigovaná hladina sérového kalcia na dolní hranici normálního rozmezí nebo vyšší. Parsabiv se nemá podávat častěji než 3x týdně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Léčba nemá být zahájena, pokud je hladina korigovaného sérového kalcia nižší než je dolní hranice normálního rozpětí. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Hypokalcemie: Jelikož etelkalcedid snižuje sérové kalcium, má být pacientům doporučeno, aby při výskytu symptomů hypokalcemie vyhledali lékařskou pomoc a pacienti mají být monitorováni na výskyt hypokalcemie. Hladiny sérového kalcia se mají měřit před zahájením léčby, týden po jejím zahájení nebo úpravě dávky přípravku Parsabiv a každé 4 týdny během léčby. **Zhoršení srdečního selhání:** U pacientů s anamnézou městnavého srdečního selhání léčených přípravkem Parsabiv se mají pečlivě sledovat hladiny sérového kalcia. **Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky:** Parsabiv se podává s opatrností u pacientů, kteří jsou léčeni jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že snižují sérové kalcium. Je nutné pečlivě sledovat sérové kalcium. **Adynamická kost:** Adynamická kost se může rozvinout, pokud jsou hladiny PTH chronicky potlačeny pod 100 pg/ml. **Imunogenita:** Je-li podezření na tvorbu protilátek proti etelkalcedidu s klinicky významným účinkem, je třeba kontaktovat držitele rozhodnutí o registraci a probrat s ním možnosti vyšetření protilátek. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Neexistuje známé riziko farmakokinetické interakce s etelkalcedidem. Souběžné podávání jiných léčivých přípravků, o nichž je známo, že snižují sérové kalcium a přípravku Parsabiv může mít za následek zvýšené riziko hypokalcemie. Pacienti léčení přípravkem Parsabiv nemají dostávat cinakalcet. **Fertilita, těhotenství a kojení:** K dispozici nejsou žádné nebo jen omezené údaje o podávání etelkalcedidu těhotným ženám. Riziko pro kojené novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/zdržet se podávání přípravku Parsabiv. Nejsou k dispozici klinické údaje týkající se účinku etelkalcedidu na fertilitu u člověka. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté nežádoucí účinky přípravku Parsabiv jsou pokles sérového kalcia, svalové spazmy, průjem, nauzea a zvracení. U většiny pacientů byly mírné až středně těžké a svou povahou byly přechodné. Vysazení léčby z důvodů nežádoucích účinků bylo zejména pro nízkou hladinu sérového kalcia, nauzeu a zvracení. Byly zaznamenány hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe, s neznámou četností výskytu. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte injekční lahvičku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Nizozemsko **Registrační čísla:** EU/1/16/1142/001-012 **Datum revize textu:** 5. října 2018

Před předepsáním přípravku se, prosím, seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

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

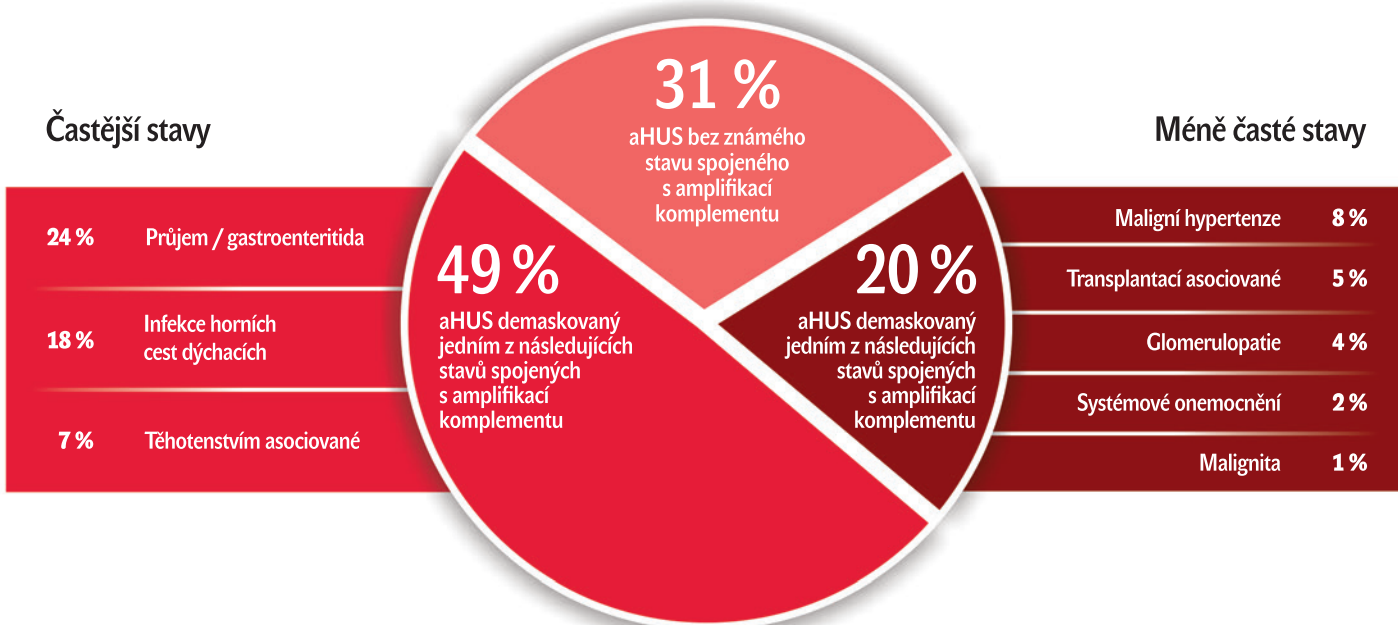
URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

SC-CZ-AMG416-00043

Amgen s.r.o., Klimentská 46, 11002 Praha 1, Tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz

Klinickou diagnózu aHUS je třeba zvážit u pacientů, u kterých je současně přítomna amplifikace komplementu a TMA^{1,2,3,4}

69 % pacientů s aHUS mělo první klinickou manifestaci během jednoho z níže uvedených stavů spojených s amplifikací komplementu⁵



Popis studie: Analýza 191 pacientů s aHUS registrovaných v letech 1996 – 2007 v rámci Mezinárodního registru rekurentního a familiárního HUS/TTP.

Literatura: 1. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. Nat Rev Nephrol. 2012;8:622-633. 2. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. Nefrologia. 2013;33:27-45. 3. Totina A, Iorembere F, El-Dahr SS, et al. Clin Pediatr (Phila). 2011;52:183-186. 4. Kavanagh D, Goodship THJ, Richards A. Br Med Bull. 2006;77-78:5-22. 5. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:1844-1859.

Alexion Pharma Czech s.r.o., Praha City Centre, Klimentská 1216/46, 110 00 Praha 1 – Nové město

ALEXION

Copyright © 2017, Alexion Pharmaceuticals, Inc. Všechna práva vyhrazena.



minuty^{MT}

S novým rokem jsme
spustili již **12. kanál** pro
všechny odbornosti.

Odebírejte nově
inovativní léčbu.

Díky, že nás
sledujete!



Zaregistrujte se
k bezplatnému
odběru novinek



www.minutymt.cz